

# Neurosarkoidose: Überblick über die neuesten Fortschritte

Renata Hebel • Mirosława Dubaniewicz-Wybieralska • Anna Dubaniewicz

Übersetzung des Originalartikels: *Overview of Neurosarcoidosis: recent advances in J Neurol (2015) 262:258–267*

## Abstract

Die Sarkoidose (SA) ist eine granulomatöse, multisystemische Erkrankung mit unbekannter Ursache. Meist betrifft die Erkrankung die Lungen und die Lymphknoten des Mediastinums, kann aber auch in anderen Organen vorkommen. Die Neurosarkoidose (NS) tritt meist zusammen mit anderen Formen der Sarkoidose auf, in 1% der Fälle nur im Nervensystem. Symptomatische NS tritt auf, aber in einer Autopsiestudie wurden bis zu 25% der Fälle bestätigt. Die NS kann das zentrale Nervensystem befallen: Gehirn, Rückenmark, periphere Nerven und Muskeln. Zur Diagnose der Neurosarkoidose tragen bei: histopathologische und bildgebende Untersuchungen, Liquoruntersuchung, klinische Symptome. Es gibt gegenwärtig keine feststehenden Richtlinien für die Behandlung von NS-Patienten. Die frühe Therapie von symptomatischen Patienten wird empfohlen. Corticosteroide sind immer noch die erste Wahl. Bei Steroidresistenz, mangelnder Wirksamkeit oder Kontraindikationen wird die Behandlung mit Immunsuppressiva empfohlen. Der neueste NS-Algorithmus mit immunsuppressiver Behandlung wird besprochen.

## Einleitung

Sarkoidose (SA) ist eine multisystemische Erkrankung mit unbekannter Ursache [1–15]. Unter Berücksichtigung des geänderten Modells der Immunantwort von Matzinger[8] und der Ergebnisse der Untersuchungen von Dubaniewicz et al. [besprochen in 7] sowie anderen Forschern [besprochen in 7, 9–15], können menschliche Hitze-Schock-Proteine (HSPs) die sarkoide Entzündung auslösen. Sie gelten als wichtigste ‘Gefahrenanzeichen’ (*danger signs*) (mit Gewebeschäden assoziierte Molekularmuster - DAMPs) und/oder mikrobielle HSPs als pathogen-assoziierte Molekularmuster (PAMPs), erkennbar durch Mustererkennungsrezeptoren (PRR), wobei die sarkoide Entzündung (CD4-Lymphozyten übersteigen CD8 in den betroffenen Organen, bei unzureichender Anzahl oder Funktion der CD4-Zellen im Blut) in genetisch prädisponierten Patientensowohl durch infektiöse als auch durch nicht-infektiöse Faktoren (Abb. 1) [besprochen in 1, 7] verursacht werden kann.

SA tritt am häufigsten in Nordeuropa, Japan, dem Zentrum und der Ostküste der USA auf, häufig bei 30 bis 40 Jahre alten und älteren Erwachsenen, besonders Frauen (Abb. 1) [1–6]. Unter Afroamerikanern tritt SA 4 Mal häufiger als bei Kaukasiern oder Asiaten auf, in der Regel mit fortgeschrittenerem Verlauf. SA endet in 1-5% der Fälle tödlich, in Europa und den USA in Zusammenhang mit Ateminsuffizienz, in Japan mit Herzsarkoidose. Laut früherer epidemiologischer Daten beträgt die Inzidenz in Polen 10 pro 100.000 Einwohner. [5].

Durch die unbekannte Ursache der Sarkoidose und dem Fehlen von spezifischen Diagnosetests stützt sich die SA-Diagnostik auf klinische und radiologische Untersuchungen, bestätigte histopathologische Ergebnisse des betroffenen Organs, die das charakteristische nicht-verkäsende Granulom (in rund 80%) aufweisen, nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen der Granulombildung, vor allem der Tuberkulose [1–6].

Bildgebende Verfahren sind eine wirksame Diagnosemethode: Röntgen-Thorax (CXR), hochauflösende Computertomographie (HRCT), Kernspintomographie mit Gadolinium (MRT) und/oder Positron-Emissions-Tomographie mit Fluorodesoxyglukose (FDG-PET) [1–8, 16–18]. Weniger nützlich für die Diagnose sind auf Radioisotope beruhende Verfahren (mit Tl 201, Ga 67, 99 m-Tc), welche mangelnde Durchblutung anzeigen, was, nach Ausschluss von Kreislaufkrankungen, aber ein relevanter diagnostischer Indikator sein kann.

Als hilfreichstes Diagnosemittel bei Lungen-SA hat sich die Bronchoalveoläre Lavage (BAL) bei folgender Zellzusammensetzung erwiesen. Eine Zunahme der Kennzahl der CD4/CD8-Lymphozyten von über 3,5 kennzeichnet einen aktiven Sarkoidoseprozess. Einige Zentren betonen den hohen diagnostischen Wert der verstärkten Expression von Integrin CD103, einem differenzierenden Antigen in immunologischen Zellen, einschließlich einem CD103<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> Verhältnis von <0.2, CD4/CD8 >3, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> BALF/peripherem Blut in BAL-Flüssigkeit >2 [besprochen in 1–6].

Weitere hilfreiche Tests für die SA-Diagnose sind: ein erhöhter Kalziumspiegel in Blut und Urin, ein großes Blutbild mit häufiger Lymphopenie, Leberfunktionstests, erhöhte Spiegel von CRP, Immunglobulin G, des löslichen Rezeptors für IL-2 (sIL-2R) und Neopterin. Eine hohe Konzentration des Angiotensin-konvertierenden Enzyms im Serum (ACE), wie er bei nur 24–76 % der SA-Patienten vorliegt, kann auch bei Tuberkulose und Neoplasmen vorkommen und hat daher beschränkten diagnostischen Wert. Sein hauptsächlicher Nutzen liegt in der Diagnose der SA in zerebrospinalen Meningen (Hirnhäuten) oder in der Überwachung des Verlaufs und der Behandlung dieser Erkrankung [19, 20]. In einigen wenigen Staaten der USA wird der Kveim-Sitzbach-Test auch zur Diagnose der SA verwendet [1].

Der klinische Verlauf der SA kann symptomfrei bleiben. Dabei wird die Sarkoidose häufig durch Zufall während einer Routineuntersuchung auf andere Erkrankungen oder Symptome festgestellt. SA-Patienten in der akuten Phase beklagen oft Symptome, die im Zusammenhang mit dem Löfgren-Syndrom stehen (bilaterale hiläre Lymphadenopathie, Arthritis, Erythema nodosum mit/ohne Fieber). Bei 30% der Patienten stellt sich nach 2 Jahren die chronische Form ein, gekennzeichnet durch Husten, Kurzatmigkeit und Atemnot [1–6].

Die am häufigsten auftretende Form dieser Erkrankung in Europa und den USA ist die Sarkoidose des Atemsystems, allerdings existieren viele andere Formen [1–6]. Extrapulmonäre Sarkoidose kann mit pulmonaler SA koexistieren, diese überholen oder im Anschluss an eine Remission der pulmonalen Form auftreten, manchmal noch nach etlichen Jahren [20–33]. Alle Sarkoidose-Patienten sollten daher Untersuchungen von Lungen, Augen, Herz, Haut, Nervensystem und Unterleib unterzogen werden sowie radiologische, EKG/ECHO- und Labortests durchführen um pulmonale und/oder extrapulmonale Erscheinungsformen der Erkrankung zu erkennen [20]. Die lebensbedrohlichen Formen der extrapulmonalen Sarkoidose betreffen Augen-SA, Herz-SA und die SA des Nervensystems.

## **Sarkoidose des Nervensystems (Neurosarkoidose—NS)**

Der erste Fall von Neurosarkoidose wurde 1905 von Winkler beschrieben [besprochen in 28]. Ähnlich wie die Herzsarkoidose taucht NS symptomatisch nur in rund 5-10% der Fälle auf, doch 25% werden postmortem indiziert [6, 20–33]. Eine ätiologische Fallstudie der Sarkoidose (ACCESS) hat gezeigt, dass Neurosarkoidose bei Frauen häufiger auftritt als bei Männern (6,0 gegen 2,2%) [6]. Das durchschnittliche Alter bei Ausbruch der Erkrankung liegt zwischen 33 und 41 Jahren, wenig später als bei anderen Formen der SA [besprochen in 30].

Die Neurosarkoidose kann zusammen mit anderen SA-Formen auftreten, z.B. Lungen-SA (in rund 88–94 %), Augen-SA (37–55 %) und Haut-SA (30 %), oder kann, in 1 % der Fälle, isoliert nur auf das Nervensystem beschränkt sein [25]. Der Verlauf der NS ist meistens akut oder subakut und mündet bei rund 30% der Fälle in die chronische Phase [27].

Die NS kann auch das zentrale Nervensystem betreffen: Gehirn, Rückenmark, periphere Nerven und Muskeln [6, 20–33]. Frühe NS-Manifestation weist oft sarkoide Granulome in ZNS auf, diese breiten sich später auf das periphere Nervensystem und auf die Muskeln aus [22]. Vor spezielle diagnostische Probleme stellen die isolierten disseminierten Formen, ebenso wie die symptomfreien oder subklinischen Formen der NS. Die Neurosarkoidose kann parallel zu anderen neurologischen Erkrankungen auftreten, z.B. demyelinisierenden Prozessen, Gefäßkrankheiten oder Neuroborreliose, was die Diagnose oft erschwert [21, 25, 33, 34]. Gegenwärtig werden zwei Kriterienkataloge zur Identifikation der NS vorgeschlagen.

Nach Zajicek [29] kann Neurosarkoidose wie folgt definiert werden:

- bestätigte NS—das klinische Bild legt NS nahe, andere Ursachen der neurologischen Symptome wurden ausgeschlossen, histopathologisch sind in Biopsien aus ZNS-Gewebe die charakteristischen Granulome feststellbar.
- wahrscheinliche NS—das klinische Bild legt NS nahe, andere Ursachen der neurologischen Symptome wurden ausgeschlossen, Veränderungen in MRT-Aufnahmen weisen auf NS hin, es liegen erhöhte Proteinspiegel und/oder Pleozytose vor, besonders lymphozytisch, sowie oligoklonale Banden im Liquor, wobei das Vorliegen der systemischer Sarkoidose histopathologisch bestätigt ist oder mindestens 2 Befunde aus bildgebenden Verfahren vorliegen (Gal67-Szintigraphie, CXR), der ACE-Spiegel im Serum ist erhöht.
- mögliche NS—das klinische Bild legt NS nahe, andere Ursachen der neurologischen Symptome wurden ausgeschlossen.

Judson et al. [6] schlagen folgende Kriterien vor:

- bestätigte NS—der SA-Patient weist Symptome von *diabetes insipidus* auf, leidet unter Lähmung der Gesichtshälften, ein Gehirn-MRT (mit Gadolinium als Kontrastmittel) bestätigt Veränderungen der zerebrospinalen Meningen oder des Hirnstamms, im Liquor finden sich erhöhte Zellspiegel, besonders von Lymphozyten und/oder erhöhte Proteinspiegel, eine Biopsie des Nervengewebes weist Granulom-Entzündung auf.

- wahrscheinliche NS—der Patient weist eine Neuropathie unbekannter Ursache auf, ein MRT bestätigt Anomalien, die sich von den oben definierten unterscheiden, elektrodiagnostische Tests ergeben anomale Ergebnisse.
- mögliche NS—ein Patient, der unter multiorganischer SA leidet, weist unerklärliche Kopfschmerzen und/oder Radikulopathie auf.

Kürzlich haben Marangoni et al. [35] Änderungen am Modell von Zajicek vorgeschlagen [29]. Statt des traditionellen Röntgen-Thorax schlagen sie HRTC vor, statt der Messung des ACE-Spiegels im Serum eine Auswertung des CD4/CD8 T-Zellen Verhältnisses  $>3,5$  in BALF und  $CD4/CD8 >5$  im Liquor.

### **Sarkoidose des zentralen Nervensystems (ZNS)**

Aggressive und/oder disseminierte Sarkoidveränderungen treten im ZNS als kleine oder große Knötchen auf und können, in Abhängigkeit vom Ort ihres Auftretens, die Ursache neurologischer Symptome sein [26]. NS treten meist in den Hirnhäuten, besonders in der weichen Hirnhaut (Leptomeninx) auf, mit einer Tendenz, sich an der Basis des Gehirns, in weißer Substanz, intraventrikulärem Epithelium, Chorioidea und den Gefäßwandungen zu verorten, die das Nervensystem versorgen [27]. Supratentorielle Sarkoidgranulome sind häufiger als subtentorielle [26].

### **Zerebrale NS**

Bei Erwachsenen, die unter NS leiden, ist die sarkoide Entzündung wie folgt auf spezifische Teile des Gehirns verteilt:

- Hirnnerven (Basis des Gehirns)—bei 23–73 % [30]
  - Lähmung von Nr. VII—meist einseitig (bei 25–50 %), selten beidseitig
  - Schädigung von Nr. II—verschommenes Sehen, anomale Farberkennung, gestörter Sehbereich, Stauungspapille im Augenhintergrund (bei 1–10 %)
  - Schädigung von Nr. VIII—Taubheit, Benommenheit, Schwindel (bei 7 %)
  - Schädigung von Nr. IX und X—Funktionsstörung des Halsmuskeln, des Gaumens und der Stimmbänder (bei 4 %).
- Gehirntumore—bei 35–50 % [30, 32]
- Disseminierte Veränderungen—bei 30 % [32]
- Aseptische Meningitis—bei 8–40 % [30]
- Endokrine Störung von Hypothalamus und Hypophyse im Verlauf der NS (bei 2–26 %), vorrangig mit *diabetes insipidus*, krankhaft gesteigertem Durstgefühl und Urinausscheidung, Milchfluss und Ausbleiben der Regelblutung [30]

Die zerebrale NS ist durch ein weites Spektrum nicht-spezifischer allgemeiner Symptome gekennzeichnet, darunter Kopfschmerzen, Fatigue, Benommenheit, Fieber oder leicht erhöhte Körpertemperatur. NS kann von Stimmungsumschwüngen begleitet werden, Euphorie, Depression, gestörtes Verhalten, z.B. Aggression, Apathie oder Demenzsymptome, Trugbildern oder Wahnvorstellungen [6, 20–33].

In den klinischen Untersuchungen dieser Patienten wird als häufigstes Symptom jedoch isolierte Gehirnneuropathie festgestellt, die meist einen aggressiven Verlauf im Vergleich zur multi-neuralen Neopathie des chronischen Verlaufs nimmt. Beide Typen haben eine gute Prognose [23, 24]. Bei 5–38 % kann NS Ursache eines (nicht-)kommunizierenden Hydrozephalus (*Wasserkopf*) sein, der in der Regel chronisch verläuft, eine sehr schlechte Prognose hat und bei 75 % zum Tod führt. Epileptische Anfälle, generalisiert oder partiell, einfach oder komplex, treten bei bis zu 15% der NS-Patienten auf und können mit einer schlechten Prognose im Zusammenhang stehen [21, 36]. Diese Häufigkeiten für Kinder sind anders. Es treten vor allem epileptische Anfälle auf sowie Symptome, die in Zusammenhang mit den Auswirkungen der zerebralen NS stehen, während die kraniale Neuropathie selten ist [37].

Bei der Diagnose einer zerebralen NS nützlich sind:

- Liquoruntersuchung—Veränderungen sind häufig (bei rund 2/3 der Fälle) aber unspezifisch und treten meist bei kranialer Neuropathie oder Meningitis auf [38]; milde oder moderate Lymphozytose mit erhöhtem Index an C4/CD8-Lymphozyten >5, erhöhter Proteinkonzentration, Glukosemangel mit Liquorglukose < 50 % der gleichzeitigen Glukose im Blut (bei 10–20 %), erhöhte ACE-Spiegel (bei rund 50 %), erhöhter IgG-Spiegel und uncharakteristische oligoklonale Banden (bei rund 30 %) [19, 21, 34, 37]; Pleozytose und Hypoglykämie treten oft in der akuten Phase auf [34]; bei NS-Patienten mit isolierter kranialer Neuropathie von Nerv VII ist der Liquor meist normal [37].
- Bildgebende Verfahren (CT, Gehirn-MRT mit Gadolinium, Gal67-Szintigraphie und FDG-PET) [18, 20, 30, 35, 39–47]
  - MRT—wird als der sensitivste, aber eher unspezifische Test für die Diagnose von NS angesehen (Abb. 2) [23, 36, 38, 39, 45]; der häufigste Befund eines Hirn-MRTs bei NS ist eine basillare leptomenigeale Beteiligung (bei rund 30–40 %), das in der Regel als Verdickung und diffuse oder nodulare Vergrößerung auftritt; Gehirn-NS im MRT kann auch als fokale Massen oder diffuse Verdickung duraler Meningen, persistenter psudotumoraler Veränderungen auftreten (bei rund 14 %); Beteiligung von Hypothalamus/Hypophyse und kranialer Nerven, die nach Gadolinium Vergrößerung oder Verdickung zeigen; selten treten NS-Veränderungen im MRT als Hydrozephalus oder in der periventrikulären Region und in der weißen Substanz auf.
  - Gal67-Szintigraphie—bei 2/3 der Patienten sind Veränderungen wahrnehmbar, in der Mehrheit jedoch unspezifischer Art; ein charakteristisches Bild, das in der Szintigraphie, aber auch in FDG-PET bei Sarkoidose der Ohrspeichel- und Tränendrüsen sichtbar ist, ist das „Pandazeichen“ (*panda sign*) [45].
  - FDG-PET—ermöglicht die Lokalisierung von Veränderungen im ganzen Körper und die Identifizierung charakteristischer intrathorakaler Muster und/oder des „Pandazeichens“ können einen starken Hinweis auf Sarkoidose darstellen; isolierte NS bedarf weiterer diagnostischer Tests, weil FDG-PET die Veränderungen durch Tumore oder TB nicht von NS unterscheiden kann [16, 40–47]; kürzlich wurde entdeckt, dass eine Kombination multipler Fluorodesoxyglukose PET-avider Lymphknoten mit milder Fluorothymidin-(FLT) PET-Aufnahme bei der Differenzierung von granulomatösen entzündlichen Erkrankungen wie NS von Malignität nützlich sein kann [42]; FDG-PET und FLT-PET sind hilfreiche Methoden für das Auffinden der optimalen Stelle für eine Biopsie als Gal67-Szintigraphie und MRT [37, 42].

- Neurophysiologische Tests—die Wirksamkeit visuell evozierter Potenziale (VEPs) wird besonders empfohlen, da ein betroffener Optikusnerv symptomatisch für NS sein kann, ebenso weisen auditiv evozierte Potenziale (AEPs) mit anomalen Ergebnissen auf NS-Veränderungen im Hirnstamm hin, subklinische oder klinische Vorläuferformen; VEP und AEPs sind zur Überwachung der Krankheitsentwicklung nützlich [21, 25]; der Vorteil dieser Tests liegt darin, dass sie nicht invasiv sind, keine Vorbereitung des Patienten erfordern, einfach durchzuführen sind und jederzeit wiederholt werden können.
- Eine Biopsie der zerebrospinalen Meningen oder des Gehirns bleibt der Goldstandard der NS-Diagnostik; bei einem negativen Ergebnis der Biopsie oder dem Vorliegen einer Kontraindikation für ihre Anwendung kann eine Gewebediagnose der Sarkoidose oft auch in einer extraneuralen Stelle gestellt werden, z.B. Biopsie von Lymphknoten, Lungen, Bindehaut, Tränen- oder Ohrspeicheldrüsen [6, 20–33].

### **Sarkoidose des Rückenmarks**

Die spinale Form der NS von langer Dauer tritt in rund 4–28 % der Fälle auf, meist im hohen Alter und die Prognose ist schlecht [30, 32]. Sarkoidveränderungen können sich intra- oder extramedullär (intra- oder extra-Meninges) befinden.

Nach Junger et al. [48] tritt die spinale Form in vier Stufen auf:

1. Leptomeningeale Vergrößerung
2. Spindelförmige Vergrößerung des Rückenmarks
3. Fokale oder diffuse intramedulläre Erkrankung
4. Rückenmarksatrophie

Am häufigsten treten bei dieser Form der NS die Stufen 2 und 3 auf, nach den zitierten Autoren. Eine aktuelle Fallserie mit 29 Patienten mit Rückenmarks-NS zeigte, dass die Schädigungen vor allem intramedullär waren (bei 81 %), wenn auch bei 48 % die Leptomeningen beteiligt waren [49]. Spinale SA wird am häufigsten durch das Auftreten von Rückenschmerzen radikulärer Art bemerkt, Schwäche und Paresthesie der Glieder können ebenfalls auftreten [32]. Ein MRT ist nützlich, in dem die spinale NS als Vergrößerung oder Verdickung der Leptomeningen, eine spindelförmige Verdickung des Rückenmarks, meist auf Brust- oder Halshöhe sichtbar ist, drei oder mehr Segmente betreffend (Abb. 3) [45, 49].

### **SA des peripheren Nervensystems (PNS)**

Akute oder chronische periphere Neuropathie tritt bei 2–40 % der NS-Patienten auf [30]. Kaukasische NS-Patienten haben eine stärkere Prädisposition zu PNS als Afroamerikaner. Die häufigste Form ist die symmetrische axonale sensorische und motorische Polyneuropathie, selten sind demyelinisierende Formen, multi-fokale Polyradikulopathie oder vaskuläre Neuropathie [21].

Bei PNS sind oft die großen Nervenfasern betroffen (große Faserneuropathie, en. *large fiber neuropathy* - LFN), was sich als Störung der propriozeptiven Empfindung und Vibration darstellt. Auf mikroskopischer Ebene verorten sich die Sarkoidgranulome in Perineurium und Epineurium, während das Endoneurium meist nicht betroffen ist. Der nützlichste Diagnostest ist eine Elektroneurographie mit typisch niedriger Amplitude der muskulären Reaktion- M während der Stimulation des Nerven. Diese Form der Neuropathie hat einen meist akuten oder subakuten Verlauf und wird meist mit einer guten Prognose assoziiert.

Seltener und durch eine schlechtere Prognose gekennzeichnet ist die kleine Faserneuropathie (*small fiber neuropathy* - SFN) mit gestörtem Schmerz- und Temperaturempfinden sowie häufig veränderten vegetativen Funktionen. SFN betrifft die kleinen, dünn myelierten (A delta) und unmyelierten (C) sowie vegetativen Nervenfasern durch Axonverlust oder oxidativen Stress [25]. Ein hohes Risiko der Ausprägung von SFN steht in Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit des Auftretens des HLA-DQB1\*0602-Antigens und/oder nicht-HLA polymorphen genkodierten pro-inflammatorischen Zytokinen, besonders bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf. Auftretende Symptome sind brennender Schmerz, Paresthesie, Syndrom der unruhigen Beine (*restless legs syndrome*), reduzierte Schweißbildung, trockene Haut und gestörter Blutkreislauf [25]. Im Gegensatz zur LFN ist bei der Diagnose von SFN eine Hautbiopsie mit reduzierter intra-epidermaler Nervenfaserdichte von wesentlicher Bedeutung.

### **Muskel-Sarkoidose**

In den Muskeln kann sich das Sarkoidgranulom zwischen den Nervenfasern befinden. Muskel-Sarkoidose wird meist asymptomatisch diagnostiziert, doch rund 1 % der Patienten weisen Nebenwirkungen wie Schmerzen, muskuläre Schwäche oder Atrophie auf [30]. Diese Form kann akut oder subakut verlaufen. Blutuntersuchungen im Labor bestätigen oft einen erhöhten Spiegel an Muskelenzymen wie Phosphokreatinkinase (CPK), AspAT, ebenso wie Hyperkaliämie und einen erhöhten ACE-Spiegel (30-40%), sIL-2R. Bei elektromyographischen Tests ist ein myogen-es Muster charakteristisch. Bildgebende Untersuchungen sind ebenso hilfreich, z.B. Szintigraphie mit Gal und FDG-PET. Der beste diagnostische Test ist jedoch eine Biopsie des betroffenen Muskels.

### **Behandlung der NS**

Gegenwärtig gibt es keine festen Richtlinien für die Behandlung von NS-Patienten [1, 20–23, 30, 36, 49–61]. Die Mehrheit der Behandlungsempfehlungen stammen von Expertenmeinungen aus Zentren, in denen jährlich mehrere Dutzend Fälle behandelt werden, aus Fallberichten oder kleinen unkontrollierten Fallserien [besprochen in 30, 36, 57]. Die meisten Autoren befürworten eine frühe symptomatische Behandlung der Patienten. Nozaki and Judson [36] haben vorgeschlagen, die spezifische NS-Behandlung 6 Monate lang fortzusetzen und die Dosierung der Arzneimittel individuell auf Grundlage der Schwere der Erkrankung, das Ansprechen auf die Behandlung und der Toxizität der Therapie zu reduzieren. Rückfälle sind häufig und können in 20-50% der Fälle nach dem Absetzen der Behandlung vorkommen. Viele Patienten mit wiederkehrenden Rückfällen brauchen daher länger andauernde Behandlung, die sich manchmal über Jahre hinziehen kann [59].

## Pharmakologische Behandlung

- Corticosteroide werden als Arzneimittel erster Wahl für die Behandlung der Sarkoidose angesehen, bei stetiger Kontrolle zur Vermeidung möglicher nachteiliger Entwicklungen, z.B. Magengeschwüren, systemischen Pilzinfektionen, aktiver Tuberkulose, Überempfindlichkeit, Kataraktbildung, Diabetes mellitus oder Osteoporose [besprochen in 1, 20–23, 30, 36, 51, 53, 59]:
  - Kraniale Neuropathie: nach dem neuesten Behandlungsalgorithmus für NS, der im Jahr 2013 von Nozaki et al. vorgeschlagen wurde (mit Beiträgen aus persönlichen Mitteilungen der Professoren Barney Stern und Robert P. Baughman) [36], wird im Fall einer kranialen Neuropathie, besonders wenn Nerv VII betroffen ist, Prednison in einer täglichen Dosierung von 20–40 mg empfohlen, mit einer Reduzierung der Dosis über 1–6 Monate bis zur niedrigsten wirksamen Dosis; wenn Corticosteroide nicht auf weniger als 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent über 3–6 Monate reduziert werden können, sollte eine höhere Prednison-Dosierung und/oder alternative Wirkstoffe in Betracht gezogen werden [51]; es ist eine Tendenz zur Rekurrenz von Symptomen bei Prednison-Dosierungen unter 20–25 mg/Tag aufgetreten [besprochen in 1, 36, 51].
  - Bei milder oder moderater NS wird üblicherweise mit 20–60 mg/Tag begonnen (Prednison oder Prednison-Äquivalent) mit einer Reduzierung der Dosis bis zur niedrigsten wirksamen Dosis; wenn Corticosteroide nicht auf weniger als 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent über 3–6 Monate reduziert werden können, sollte ebenfalls eine höhere Prednison-Dosierung und/oder alternative Wirkstoffe in Betracht gezogen werden [besprochen in 20, 36].
  - Schwere NS (z.B. alterierte Sinneserfahrung, Sehverlust, Schwäche) und Fälle, die nicht auf orale Medikamente ansprechen sowie hartnäckige NS: Verabreichung von i.v. Methylprednisolon ist empfohlen, 1 g täglich für 3–5 Tage, gefolgt von 1 g wöchentlich oder Prednison oral mit einer Reduzierung der Dosis bis zur niedrigsten wirksamen Dosis [besprochen in 36].
- Immunmodulierende und zytotoxische Wirkstoffe wie Methotrexat, Cyclosporin, Cyclophosphamid oder Azathioprin
  - Methotrexat (MTX)—wird als Medikament erster Wahl zur Einsparung von Corticosteroiden verwendet und ermöglicht bei mehr als einem Drittel der NS-Fälle eine Reduzierung der Prednison-Dosierung auf 10 oder 20 mg/Tag [besprochen in 36, 51]; über eine vorteilhafte Reaktion auf MTX wird bei rund einem Fünftel der NS-Patienten berichtet, bei denen eine Prednison-Monotherapie nicht angeschlagen hatte [52]; eine Kombination aus Corticosteroiden und MTX hat zu günstigen Ergebnissen bei Patienten mit schwerer ZNS-Beteiligung geführt [besprochen in 36]; die Wirksamkeit von MTX oral, meist in anfänglicher Dosierung von 7,5 mg/Woche, gefolgt von 10–20 mg/Woche wurde bei rund 60 % der NS-Patienten festgestellt [27]; erfordert Kontrolle zur Vermeidung nachteiliger Entwicklungen, z.B. Lebertoxizität, Niereninsuffizienz, Pneumonitis, Teratogenität, Myelosuppression; die Verabreichung von Folsäure kann die Toxizität verringern [besprochen in 36].

- Azathioprin— wurde bei NS verwendet wenn Corticosteroide nicht anschlagen oder potentielle negative Auswirkungen zu befürchten sind: Neutropenie, anomale Leberfunktionstests, Pankreatitis oder allergische Reaktionen [besprochen in 30, 55–57]; die übliche Dosierung von Azathioprin oral liegt bei 2–3 mg/kg [besprochen in 57].
- Cyclosporin—erzielte vorteilhafte Wirkung bei einigen Patienten, bei denen eine Prednison-Monotherapie nicht anschlug; bei anderen verschlechterte sich der Zustand trotz einer Kombination aus Cyclosporin- und Corticosteroidtherapie [28]; kann einsetzen mit 4 mg/kg/Tag in getrennten Dosen und erfordert Kontrolle auf mögliche Nebenwirkungen, z.B. Bluthochdruck, Nierenversagen, Hypomagnesiämie und Neurotoxizität [besprochen in 30].
- Cyclophosphamid—durch die hohe Toxizität und beträchtlichen Nebenwirkungen (Myelosuppression, Teratogenität und krebserregende Wirkung) wird die Anwendung auf schwere NS beschränkt, wenn bei NS, die auf andere Wirkstoffe nicht anschlägt, kein TNF-alpha-Antagonist gefunden wird; wird zur Corticosteroid-Reduzierung bei NS eingesetzt und ermöglicht eine Reduzierung der Prednison-Dosis auf 10 mg [52, 53]; nach manchen Autoren [53, 54], wird Cyclophosphamid in Dosierungen von 500–1000 mg i.v. über 30–60 min alle 2–4 Wochen verabreicht oder 0,5 g/m<sup>2</sup> der Körperoberfläche i.v. alle 4 Wochen, abhängig von Alter, Blutbild oder Nierenfunktion; oral verabreicht, wird eine Dosis von 25–50 mg/Tag in Inkrementen von 25 mg gesteigert, um angemessene Immunsuppression sicherzustellen; die maximale orale Dosierung liegt bei 150 mg/Tag; i.v. Verabreichung von Cyclophosphamid wird der oralen Verabreichung wegen geringerer Nebenwirkungen vorgezogen [54].
- Mycophenalatmofetil—Immunsuppressivum als Methotrexat-Analog wird bei Patienten mit zentraler NS in Betracht gezogen, ist bei muskulärer NS nicht wirksam [besprochen in 36].
- Anti-Malaria-Wirkstoffe, wie Chloroquin und Hydroxychloroquin haben entzündungshemmende Wirkung und sind auch bei Sarkoidose wirksam, besonders bei Patienten mit NS, durch Hyperkalzämie ausgelöste Sarkoidose und/oder sarkoidale Hautläsionen; die übliche orale Dosierung liegt bei 250–750 mg am Tag; Hydroxychloroquin hat ein niedrigeres Risiko an Augentoxizität als Chloroquin, ist aber weniger wirksam; da Hydroxychloroquin den Blutglukosespiegel senkt, kann es bei NS-Patienten mit steroid-induzierter Hyperglykämie vorteilhaft sein; die übliche Dosierung liegt bei 200–400 mg oral täglich [20, 21, 36, 57, 59].
- Ein Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-a)-Inhibitor— z.B. Infliximab, Adalimumab,; Infliximab wird üblicherweise verwendet bei Neurosarkoidose, die auf andere Wirkstoffe nicht anschlägt und/oder wenn Corticosteroide Komplikationen verursachen; in einer aktuellen Fallserie mit 29 Patienten mit Rückenmarks-NS war Infliximab das am zweithäufigsten verwendete Immunsuppressivum nach den Corticosteroiden [49]; wird auch zum Therapieren von SFN verwendet[30, 50, 51]; Infliximab 3–5 mg/kg i.v. alle 4–8 Wochen; oft erhalten Patienten eine anfängliche Sättigungsdosis von 3–5 mg/kg i.v. in den Wochen 0, 2 und 6 [besprochen in 36]; Adalimumab und teratogene Thalidomide sind besonders bei spinalen Formen der NS wirksam [30, 36, 50, 51, 58];

Pentoxifyllin hat sich als wirksam erwiesen bei verschiedenen Arten von Organbeteiligung durch systemische Sarkoidose, ihre Rolle in der NS-Behandlung ist aber nicht bekannt [besprochen in 36, 57]; mehrere schwere Toxizitäten können bei Anti-TNF-Therapien auftreten, aber eines der schwersten Bedenken liegt im gesteigerten Risiko von Tuberkulose und ähnlichen Infektionen [36, 49, 57].

- Behandlung von verbundenen Zuständen

Zusätzlich zur spezifischen Sarkoidose-Behandlung kann eine Behandlung für damit zusammenhängende Zustände erforderlich sein (z.B. Antiepileptika, Medikamente für neuropathische Schmerzen oder Hormonersatztherapien in neuroendokriner Fehlfunktion) [20, 21, 30, 36, 50, 51].

## Neurochirurgie

NS-Patienten, die für neurochirurgische Eingriffe in Frage kommen, sind jene mit Hydrozephalus (ein Ventrikel-Peritoneum-Shunt wird eingesetzt), pseudotumorösen Formen mit Masseffekten in Gehirn und Rückenmark (Entfernung des Wachstums) [36].

## Radiotherapie

Falls keine pharmakologische Behandlung anschlügt oder eine Kontraindikation gegen einen chirurgischen Eingriff vorliegt, wird auch eine Radiotherapie des Gehirns empfohlen [besprochen in 30, 36, 61, 62]. Bruns et al. [61] offenbarte eine teilweise Auflösung der klinischen Merkmale und eine Stabilisierung der NS nach einer niedrig dosierten Bestrahlung der isolierten ZNS-Läsion mit 20 Gy. Chapelon et al. [62] haben ebenfalls einen Patienten mit sarkoider Meningitis eingeführt, der für Radiotherapie empfänglich war und sich nach 200 rads erholte, während sich der Zustand von NS-Patienten mit Hemiparese, einem extrapyramidalen Syndrom und schweren psychiatrischen Symptomen, bei denen Steroide nicht anschlügen, nach 6.000 rads verbesserte. Radiotherapie (1,3–3,6 Gy/Tag für 3–24 Wochen) erwies sich auch bei einem der drei von Agbogu et al. behandelten Patienten als wirksam [53].

## Literaturangaben

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al (1999) ATS/ERS WASOG statement on sarcoidosis. *ATS/ERS WASOG Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16:149–173
2. Baughman RP, Culver DA, Judson MA (2011) Concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Resp Crit Care Med* 183:573–581
3. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al (2011) Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1885–1889
4. Dastoori M, Fedele S, Leao J et al (2013) Sarcoidosis a clinically orientated review. *J Oral Pathol Med* 42:281–289
5. Dubaniewicz A (2008) Sarkoidoza-choroba o wielu twarzach. *Forum Med Rodz* 27–26
6. Judson MA, Baughman RP, Terstein AS et al (1999) Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16:75–86
7. Dubaniewicz A (2013) Microbial and human heat shock proteins as ‘danger signals’ in sarcoidosis. *Hum Immunol* 74:1550–1558
8. Matzinger P (1994) Tolerance, danger, and the extended family. *Ann Rev Immunol* 12:991
9. Oswald-Richter KA, Beachboard DC, Zhan X et al (2010) Multiple mycobacterial antigens are

- targets of the adaptive immune response in pulmonary sarcoidosis. *Respir Res* 23(11):161
- 10 Negi M, Takemura T, Guzman J et al (2012) Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* 25:1284–1297
  - 11 Riviere E, Neau D, Roux X et al (2012) Pulmonary streptomyces infection in patient with sarcoidosis, France, 2012. *Emerg Infect Dis* 18:1907–1909
  - 12 Post J, Hull P (2012) Tattoo reactions as a sign of sarcoidosis. *CMAJ* 184:43
  - 13 Izbicki G, Chavko R, Banauch GI et al (2007) World trade center “sarcoid-like” granulomatous pulmonary disease in New York city fire department rescue workers. *Chest* 131:1414–1423
  - 14 Bargagli E, Magi B, Olivieri C et al (2011) Analysis of serum amyloid a in sarcoidosis patients. *Respir Med* 105:775–780
  - 15 Maertzdorf J, Weiner J 3rd, Mollenkopf HJ et al (2012) Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:7853–7858
  - 16 Sobic-Saranovic D, Artiko V, Obradovic V (2013) FDG PET imaging in sarcoidosis. *Semin Nucl Med* 43:404–411
  - 17 Mostard RL, van Kroonenburgh GM, Drent M (2013) The role of the PET scan in the management of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 19:538–544
  - 18 Ginat D, Dhillon G, Almast J (2011) Magnetic resonance imaging of neurosarcoidosis. *J Clin Imag Sci* 1:15
  - 19 Khoury J, Wellik KE, Demaerschalk B (2009) Cerebrospinal fluid angiotensin-converting enzyme for diagnosis of central nervous system sarcoidosis. *Neurol* 15:108–111
  - 20 Judson MA (2007) Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 28:83–101
  - 21 Nozaki K, Judson MA (2012) Neurosarcoidosis: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Presse Med* 41:e331–e348
  - 22 Diab K, Bhatt J, Wilkes D et al (2013) Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of neurosarcoidosis: a review of 39 patients. *Chest* 130:128S
  - 23 Lower EE, Weiss KL (2008) Neurosarcoidosis. *Clin Chest Med* 29:475
  - 24 Gascon-Bayarri J, Mana J, Martinez-Yelamos S et al (2011) Neurosarcoidosis report of 30 cases and a literature survey. *Eur J Intern Med* 22:E125–E132
  - 25 Hoitsma E, Faber CG, Drent M et al (2004) Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 3:397–407
  - 26 Nikolakaki E, Kalamafkianaki K, Kouroumalos N et al (2008) Neurosarcoidosis, a rare disease of the CNS. Two case reports. *J Neurol* 255:137
  - 27 Joseph FG, Scolding NJ (2009) Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:297–304
  - 28 Stern BJ (2004) Neurological complications of sarcoidosis. *Curr Opin Neurol* 17:311–316
  - 29 Zajicek JP (2000) Neurosarcoidosis. *Curr Opin Neurol* 13:323–325
  - 30 Lacomis D (2011) Neurosarcoidosis. *Curr Neuropharmacol* 9:429–436
  - 31 Goday S, Komerally SL, Arora R (2009) Spinal neurosarcoidosis. *J Gen Intern Med* 24:353–354
  - 32 Varron L, Broussolle C, Candessanche JP et al (2009) Spinal cord sarcoidosis: report of seven cases. *Eur J Neurol* 16:289–296
  - 33 Powers WJ, Miller FM (1981) Sarcoidosis mimicking glioma: case report and review of intercranial sarcoidosis like mass lesions. *Neurology* 31:907–910
  - 34 Reske D, Petereit HF, Heiss WD (2005) Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system—value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 112:207–213
  - 35 Marangoni S, Arentiero V, Taolato B (2006) Clinical description of 7 cases with proposal for new diagnosis strategy. *J Neurol* 253:488–495
  - 36 Nozaki K, Judson MA (2013) Neurosarcoidosis. *Curr Treat Options Neurol* 15:492–504
  - 37 Segal BM (2013) Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol* 26:307–313
  - 38 Wengert O, Rothenfusser-Korber E, Vollrath B et al (2013) Neurosarcoidosis: correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical disease activity. *J Neurol Sci* 335:124–130
-

- 39 Shah R, Roberson GH, Cure JK (2009) Correlation of MR imaging findings and clinical manifestations in neurosarcoidosis. *Am J Neuroradiol* 30:953–961
- 40 Huang JF, Aksamit AJ, Staff NP (2012) MRI and PET imaging discordance in neurosarcoidosis. *Neurology* 79:1070
- 41 Bartels S, Kyavar L, Blumstein N et al (2013) FDG PET findings leading to diagnosis of neurosarcoidosis. *Clin Neurol Neurosurg* 115:85–88
- 42 Kim SK, Im HJ, Kim W et al (2010) F-18 Fluorodeoxyglucose and F-18 fluorothymidine positron emission tomography/computed tomography imaging in a case of neurosarcoidosis. *Clin Nucl Med* 35:67–70
- 43 Meenakshi M, Arnold C, Broadley SA (2012) The value of 18F - fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT scanning in the diagnosis of neurosarcoidosis. *J Clin Neurol Sci* 19:1461–1462
- 44 Suga K, Matsunaga N, Yasuhiko K et al (2011) F-18 FDG PET/ CT findings in a case of spinal cord sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 36:382–385
- 45 Mana J, Gamez C (2011) Molecular imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 17:325–331
- 46 Vinas FC, Rengachary S (2001) Diagnosis and management of neurosarcoidosis. *J Clin Neurol Sci* 8:505–513
- 47 Bolat S, Berding G, Dengler R et al (2009) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is useful in the diagnosis of neurosarcoidosis. *J Neurol Sci* 287:257–259
- 48 Junger SS (1993) Intramedullary spinal sarcoidosis. *Neurology* 43:333
- 49 Sohn M, Culver DA, Judson MA et al (2014) Spinal cord neurosarcoidosis. *Am J Med Sci* 347:195–198
- 50 Doty J, Mazur J, Judson M (2005) Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 127:1064–1071
- 51 Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O et al (1999) Central nervous system sarcoidosis—diagnosis and management. *QJM* 92:103–117
- 52 Lower EE, Broderick JP, Brott TG, Baughman RP (1997) Diagnosis and management of neurological sarcoidosis. *Arch Intern Med* 157:1864–1868
- 53 Agbogu BN, Stern BJ, Sewell C et al (1998) Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 52:875–879
- 54 Haubitz M, Schellong S, Gobel U et al (1998) Intravenous pulse administration of cyclophosphamide vs daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthr Rheum* 41(10):1835–1844
- 55 Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED (1999) Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. Class IV evidence. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16:87–92
- 56 Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM et al (2013) Methotrexat vs azathioprine in second line therapy of sarcoidosis. *Chest* 144:805–812
- 57 Baughman RP, Lower EE (2005) Therapy for sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 32:301–315
- 58 Marnane M, Lynch T, Scott J et al (2009) Steroid-unresponsive neurosarcoidosis successfully treated with adalimumab. *J Neurol* 256:139–140
- 59 Sharma OP (1997) Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest* 112:220–228
- 60 Korsten P, Mirsaeidi M, Sweiss NJ (2013) Nonsteroidal therapy of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 19:516–523
- 61 Bruns F, Pruemer B, Haverkamp U et al (2004) Neurosarcoidosis: an unusual indication for radiotherapy. *Br J Radiol* 77:777–779
- 62 Chapelon C, Ziza JM, Piette JC et al (1990) Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)* 69:261–276