

# Neurosarkoidose: klinische, pathologische und therapeutische Aspekte

Carlos Pardo, M.D.

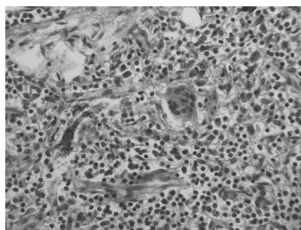
Department of Neurology – Johns Hopkins University School of Medicine

*Überarbeitung eines Vortrags, der im Juli 2006 auf dem Rare Neuroimmunologic Disorders Symposium gehalten wurde. Dank gebührt Benjamin Wendt, einem Medizinstudenten der Ohio State University, der wesentlichen Anteil an der Überarbeitung von Dr. Pardos Vortrag hatte.*

Dieser Beitrag beschreibt die Erfahrungen, die an den TM- und MS-Zentren der Johns Hopkins Universität mit den klinischen, pathologischen und therapeutischen Aspekten der Neurosarkoidose gemacht wurden. Die Sarkoidose ist eine multisystemische Krankheit. Es ist für uns von großer Bedeutung, die Natur der Sarkoidose zu verstehen, da sie, wenn sie Gehirn oder Rückenmark in Mitleidenschaft zieht, mit der Multiplen Sklerose oder der transversen Myelitis verwechselt werden kann. Es ist unsere Absicht, den damit befassten Ärzten nahezulegen, dass die Sarkoidose eine Krankheit ist, die sorgfältig in Betracht gezogen werden muss, bevor eine Diagnose auf Multiple Sklerose oder transverse Myelitis gestellt wird.

Die Sarkoidose ist eine multisystemische, durch das Auftreten von Granulomen gekennzeichnete Krankheit. Multisystemisch bedeutet, dass sie verschiedene Teile des Körpers und verschiedene Organe betreffen kann. Vorrangig betroffen sind Lungen und Lymphknoten. Die Lymphknoten stehen in eng mit der immunologischen Funktion in Verbindung. Die Ätiologie ist nicht bekannt; gegenwärtig wissen wir nicht, was diese Krankheit verursacht. Sie kann bei manchen Patienten verheerende Wirkung haben und eine Vielzahl von Symptomen auslösen. Zu diesen Symptomen gehören chronischer Husten, Unwohlsein, wiederkehrendes Schwitzen und Fieber, Fatigue, Dyspnoe und Gewichtsverlust.

Abb. 1: Sarkoidose Lungengranulom

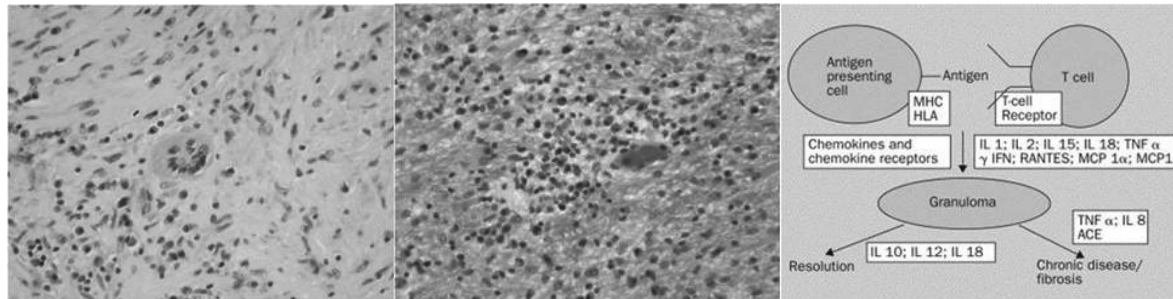


Sarkoidose wird nicht selten zufällig beim Röntgen-Thorax festgestellt. Die Darstellung vergrößerter Lymphknoten in den Lungen im Röntgenbild führt dann meist zur weiteren Abklärung durch Gewebebiopsie. In den Biopsien des Lymphgewebes wird die Bildung von Granulomen festgestellt, die für die Sarkoidose kennzeichnend sind.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal of the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

Abb. 2: Sarkoidose: Immunreaktion



Es liegen gegenwärtig keine direkten Nachweise über die möglichen Ursachen der Sarkoidose vor. Vorläufige Überlegungen und experimentelle Hinweise deuten darauf hin, dass die Sarkoidose möglicherweise eine Infektionskrankheit ist, die von Mikroorganismen verursacht wird. Es ist möglich, dass hartnäckige Bakterieninfektionen zu den pulmonalen und lymphatischen Symptomen beitragen.

Abb. 3: Sarkoidose: Epidemiologie

- **Etiological factors:**

- Mycobacteria  
(19 studies, 0%-89% positivity rate)
- *Propionibacterium acnes*
- *Propionibacterium granulosum*

- **Genetic susceptibility**

- MHC
  - ☉ Risk (HLA DR 11,12,14,15,17)
  - ☼ Risk (HLA Dr1, DR4, DQ\*0202?)
- TNF $\alpha$  (The -308)
- ACE (intron 16, -267)

Es ist bekannt, dass eine genetische Anfälligkeit gegen Sarkoidose besteht. Bestimmte Bevölkerungsgruppen weisen nachweislich bestimmte Marker des Hauptgewebeverträglichkeitskomplexes (MHC) auf, die auf ein überdurchschnittliches Risiko des Auftretens dieser Krankheit hinweisen, während andere Marker auf ein geringes Risiko hinweisen. Ebenfalls bekannt ist, dass Polymorphismen der Zytokinfamilie der Gene bei dieser genetischen Anfälligkeit eine Rolle spielen.

Im Süd- und Nordosten der USA gibt es eine überdurchschnittliche Dichte von Sarkoidosepatienten. Die Sarkoidose tritt in den USA häufig unter Menschen afroamerikanischer oder skandinavischer Herkunft auf. Wir können die stärkere Prävalenz der Sarkoidose in diesen Bevölkerungsgruppen nicht nachvollziehen und dies wirft wiederum Fragen nach dem Einfluss von Umweltrisiken oder dem Vorhandensein von Familienclustern auf.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

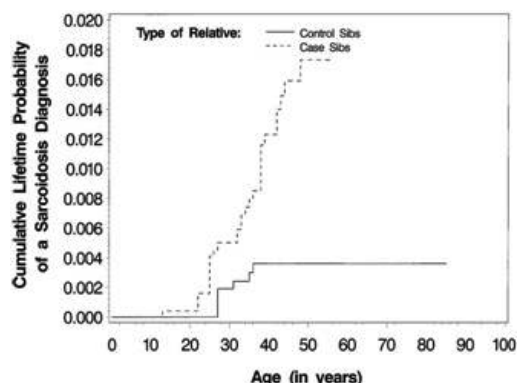


Abb. 4: Grafik: Sarkoidoserisiko unter Geschwistern (ACCESS-Studie) Quelle: ACCESS Study, Am J Respir Crit Care Med 164:1885, 2001

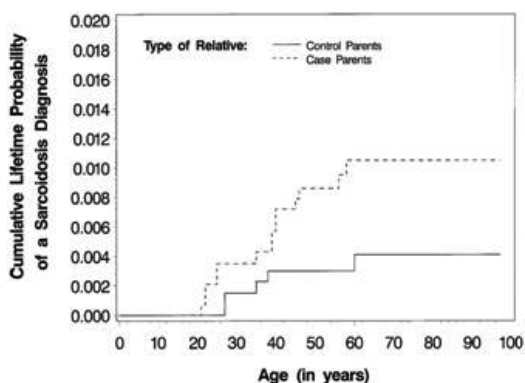


Abb. 5: Grafik: Sarkoidoserisiko bei Eltern (ACCESS-Studie) Quelle: ACCESS Study, Am J Respir Crit Care Med 164:1885, 2001

Es liegt eine sehr umfangreiche longitudinale Sarkoidosestudie vor, die gegen Ende der Neunzigerjahre durchgeführt und Anfang 2000 fertiggestellt wurde. Die Studie wies nach, dass bei Verwandten von Sarkoidosepatienten ein erhöhtes kumulatives Risiko vorliegt, ebenfalls daran zu erkranken. Interessanterweise liegt ein Sarkoidosepotenzial auch bei den Eltern der Sarkoidosepatienten vor.

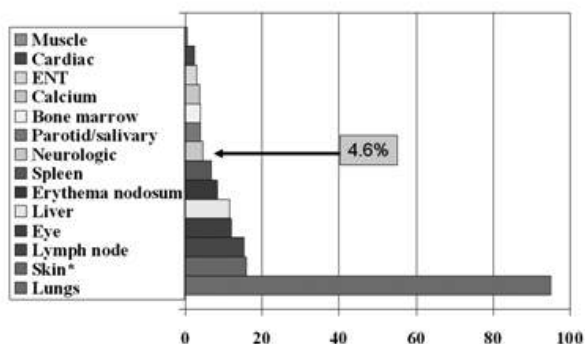


Abb. 6: Sarkoidose: Betroffene Organe (ACCESS: 736 Patienten 1997 – 1999) Quelle: ACCESS Study, Am J Respir Crit Care Med 164:1885, 2001

Diese Grafik stellt die Patientengruppe dar, die an der ACCESS-Sarkoidosestudie teilgenommen hat, der größten derartigen Studie, die bisher in den USA durchgeführt

wurde, sowie den Anteil der Patienten, bei dem neurologische Probleme auftraten. Eine neurologische Beteiligung wurde bei 4,6% der Gruppe festgestellt. Das ist kein besonders hoher Anteil, doch wo das Nervensystem betroffen war, waren die Auswirkungen sehr aggressiv und verursachten starke Beeinträchtigungen durch Schädigungen des Rückenmarks, der peripheren Nerven oder durch Enzephalitis. Die Grafik macht deutlich, dass die Sarkoidose, obwohl sie vorrangig das Atmungssystem betrifft, alle Bereiche des Körpers in

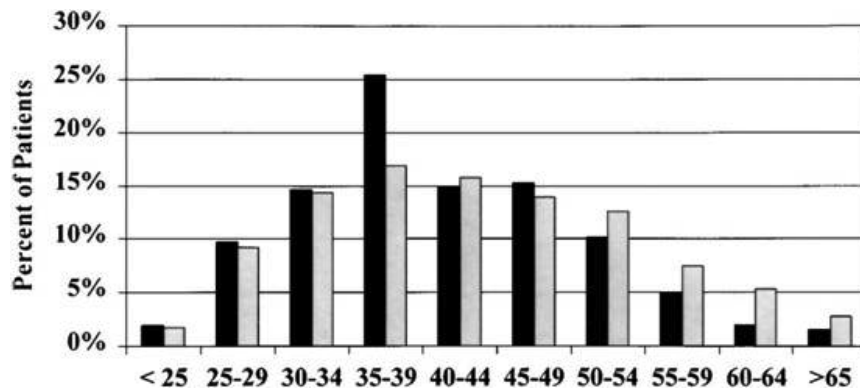
\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

Mitleidenschaft ziehen kann, einschließlich Haut, Augen, Leber und vieler anderer Organe. Das ist der Grund, warum wir die Sarkoidose eine multisystemische Krankheit nennen.

Abb. 7: Sarkoidose: Alter und Geschlecht bei Diagnose  
(ACCESS: 736 Patienten 1997 – 1999)

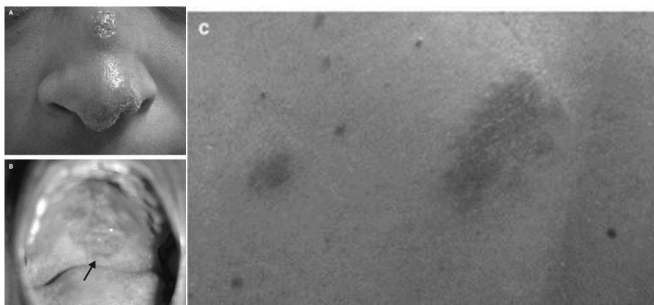
Quelle: ACCESS Study, Am J Respir Crit Care Med 164:1885, 2001



Die Krankheit tritt am häufigsten in einem Lebensalter zwischen 30 und 50 Jahren auf. In der obigen Grafik sind Frauen durch schwarze und Männer durch graue Balken dargestellt. Daraus geht hervor, dass in den Spitzenaltergruppen Frauen häufiger betroffen sind als Männer.

Abb. 8: Sarkoidose: Hautbefall

(Quelle: Baughman R et al, Lancet 361:1111; 2003)



Diese Bilder zeigen durch Sarkoidose hervorgerufene Veränderungen der Haut. Die Sarkoidose kann Haut und Schleimhäute auf eine Weise schädigen, die offenbar chronisch ist. Diese Läsionen sind einer der Schlüssel zur Diagnose dieser Krankheit.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

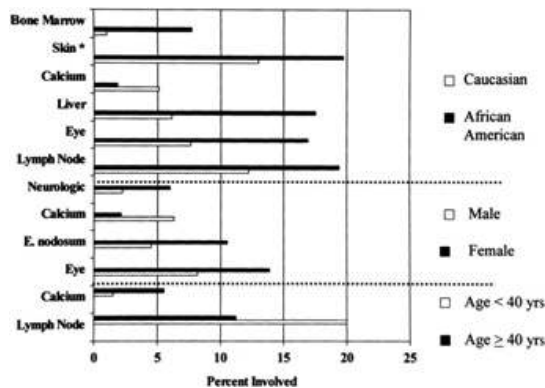


Abb. 9: Grafik: Betroffene Organe - Unterschiede nach Rasse, Geschlecht, Alter

(ACCESS: 736 Patienten 1997 – 1999)

Quelle: ACCESS Study, Am J Respir Crit Care Med 164:1885, 2001

Obwohl der Anteil von Patienten mit sarkoidosebedingten neurologischen Symptomen relativ gering ist (nur rund 5%), sind Frauen insgesamt häufiger von Neurosarkoidose betroffen als Männer. Die Gründe für diese Anfälligkeit sind nicht bekannt.

- **Acute**
- Skin: Erythema nodosum, MP rash
- Acute iritis, conjunctivitis, nodules
- Hilar adenopathy
- Facial palsy
- Hypercalcemia/calciuria
- ACE ↑, Gallium +
- **Chronic**
- Skin: Plaques, keloids, ulcers
- Chronic uveitis, glaucoma, keratoconjunctivitis
- Pulmonary infiltration
- Multisystemic involvement
- ACE →, Gallium +/-

Abb. 10: Grafik: Sarkoidose: Klinischer Ansatz (akut oder chronisch)

Die Sarkoidose kann akut auftreten, vorrangig an Augen und Haut, oder kann eine chronische Symptomatologie bewirken, die verschiedene Organe betrifft.

- Clinical approach
- Radiology/Nuclear medicine:
  - Chest X-ray, Chest CT scan
  - Gallium scan
  - FDG PET scan
- Laboratory:
  - Angiotensin-converting enzyme (ACE)
  - Serum/Urine Calcium
- Skin test: Kveim-Siltzbach test

Abb. 11: Sarkoidose: Diagnose

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

Wann immer ein Verdacht auf Sarkoidose vorliegt, werden sehr umfangreiche Untersuchungen durchgeführt. Da vorrangig die Lungen betroffen sind, wird dem Atmungssystem besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Es gibt unterschiedliche Ansätze, mit denen das Vorliegen von entzündlichen Bereichen oder das Vorhandensein von vergrößerten Lymphknoten festgestellt werden kann. Dazu gehören Röntgenaufnahmen des Brustkorbes, CT-Scans, sowie nuklearmedizinische Tests wie Gallium-Scans und FDG-PET-Scans. Laboruntersuchungen werden ebenfalls zur Diagnose herangezogen, so Tests mit dem Angiotensin-Konversions-Enzym ACE. In den 60er und 70er Jahren wurde von europäischen Ärzten ein Hauttest, der Kveim-Siltzbach-Test eingeführt, der aber in den USA wegen des Risikos der Infektionsübertragung nicht mehr angewendet wird.

Insgesamt ist das Nervensystem bei zwischen 5 und 10 Prozent der Sarkoidosepatienten in Mitleidenschaft gezogen. Interessant ist, dass bei 50% der Neurosarkoidosepatienten die neurologischen Symptome als erste Erscheinungsform der Sarkoidose auftreten. Jeder Teil des ZNS oder peripheren NS kann betroffen sein. Das ist der Grund, warum wir auf die Sarkoidose hinweisen: Diese Patienten können Beschwerden aufweisen, die mit Multipler Sklerose oder Meningitis oder Schädigung des Rückenmarks verwechselt werden können.

Clinical Involvement	Sharma 1997 (n=37)	Chapelon 1990 (n=35)	Stern 1985 (n=33)	Delaney 1977	Wiederholt 1965
Cranial neuropathy	52%	37%	73%	48%	64%
Aseptic meningitis	24%	40%	18%	26%	...
Hydrocephalus	...	40%	9%	17%	...
Hypothalamic	...		15%	26%	25%
Myelopathy	...		6%	9%	4%
Peripheral neuropath	24%/ GBS 5%	40%	6%	4%	14%
Myopathy	8%	9%	12%	9%	7%

Abb. 12: Tabelle: Neurosarkoidose

Historisch hat es eine Reihe von Studien gegeben, die eine Multifokalität der Neurosarkoidose im ZNS nachgewiesen haben. Die Sarkoidose kann Anomalien der Hirnnerven (kraniale Neuropathie), wie Optikusneuritis oder Gesichtslähmung mit sich bringen. Die Neurosarkoidose kann auch in anderer Form in Erscheinung treten, als Meningitis, Hydrozephalus, Schilddrüsendysfunktion, Myelitis, Myelopathien, Beeinträchtigungen von Muskeln oder der peripheren Nerven. Die Statistiken der letzten 20 Jahre weisen die Multifokalität dieser Krankheit nach.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

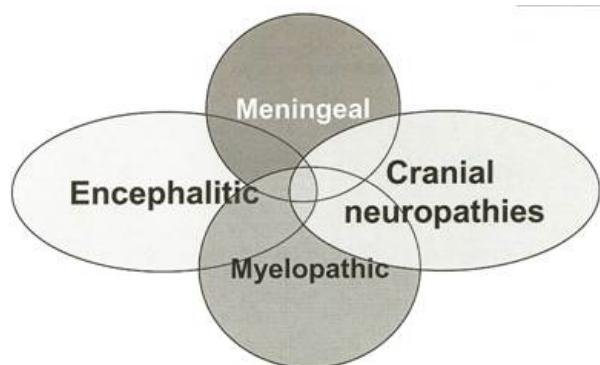


Abb. 13: Grafik: Neurosarkoidose: Klinisch-pathologische Klassifikation

Die Sarkoidose ist eine Krankheit, die jeden Bereich des zentralen und peripheren Nervensystems betreffen kann. Patienten können unter Problemen leiden, die mit Enzephalitis oder Myelitis in Zusammenhang gebracht werden, oder Schwierigkeiten aufweisen, die durch eine Beteiligung der Hirnnerven bedingt sind.

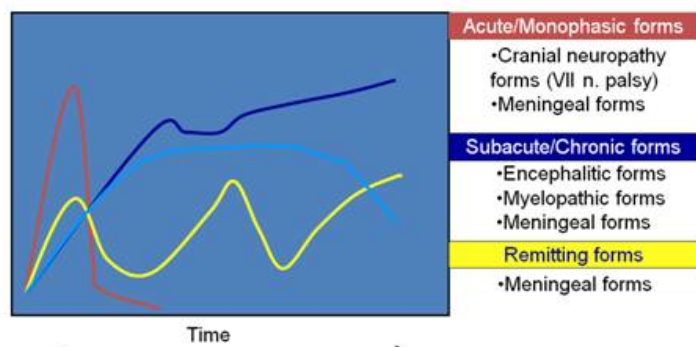


Abb. 14: Neurosarkoidose: Zeitliches Profil

Die Entwicklung dieser Krankheit ist unterschiedlich. Es gibt eine Untergruppe von Patienten, bei denen die ersten Krankheitserscheinungen akuten Charakter haben: eine einzelne Episode mit Beteiligung eines Hirnnerven oder eine Episode mit Beteiligung der Hirnhaut (Meningitis).

Bei anderen Patienten weist die Krankheit ein schubweises Entwicklungsmuster auf, das dem immunologischer Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose ähnelt. Bei wiederum anderen Patientengruppen verläuft die Progression chronisch und verursacht schwere Beeinträchtigungen und neurologische Probleme.

Im Allgemeinen betrifft die akuteste Erscheinungsform der Krankheit eine Beteiligung der Hirnnerven, so bei einer Gesichtslähmung, etwa der Bell'schen Parese, oder einer Form einer akuten Meningitis. Die chronischen enzephalitischen oder myelopathischen Formen sind ebenfalls häufig.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

	<b>Neurological presentation</b>	<b>Clinical profile</b>	<b>Clinical course</b>
<b>Meningeal forms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aseptic meningitis</li> <li>•Basal meningitis</li> <li>Chronic meningitis/</li> <li>•Pachymeningitis</li> <li>•Dural tumor-like sarcoid lesions</li> </ul>	Headaches Increase intracranial pressure Hydrocephalus Papilledema Cranial nerve palsies, mono- or multiple	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Subacute</li> <li>•Relapsing-remitting</li> <li>•Chronic</li> </ul>

Abb. 15: Tabelle: Neurosarkoidose: Klinische Klassifikation (meningeale Formen)

Ich stelle Ihnen jetzt einige Beispiele dieser Krankheit vor, die mit meningealen Symptomen beginnen. Die Beteiligung der Hirnhaut bei Sarkoidose impliziert, dass der Patient eine aseptische Meningitis aufweist, d.h. es liegt eine chronische oder akute Entzündung vor, die keine bakterielle oder virale Ursache hat.

Der Patient kann chronische oder wiederkehrende Meningitis aufweisen. In den sehr aggressiven Formen, kann eine Verdickung der Dura mater und auch tumorähnliche Schädigungen der Dura mater vorliegen, die oft Gehirntumoren ähneln. All diese Erscheinungsformen und Entzündungsprozesse erzeugen eine Vielzahl von Symptomen, die von Kopfschmerzen bis Hydrozephalus reichen können, aber auch andere Probleme, wie Hirnnervenlähmung, Stauungspapille oder Sichtverlust verursachen können.

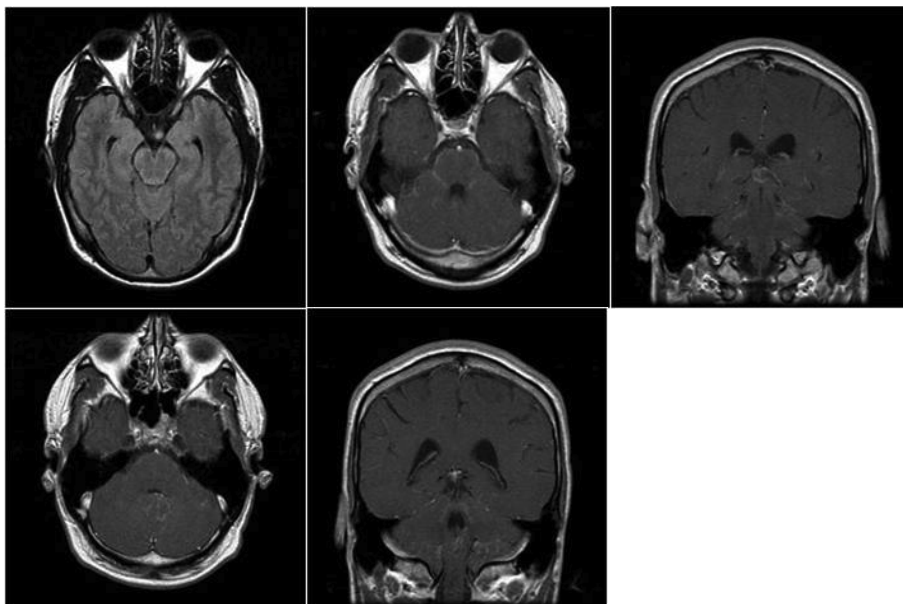


Abb. 15 Forts.: Hirnhaut-MRTs

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47



Das Gehirn-MRT zeigt, dass bei Beteiligung der Hirnhaut eine Entzündung der Gehirnhülle vorliegt. Es ist eine Vergrößerung der Leptomeningen sichtbar. Das ist eine der Erscheinungsformen der Krankheit. Die hervortretenden weißen Linien und die fleckigen Bereiche sind Erscheinungsformen des entzündlichen Prozesses in der Hirnhaut.

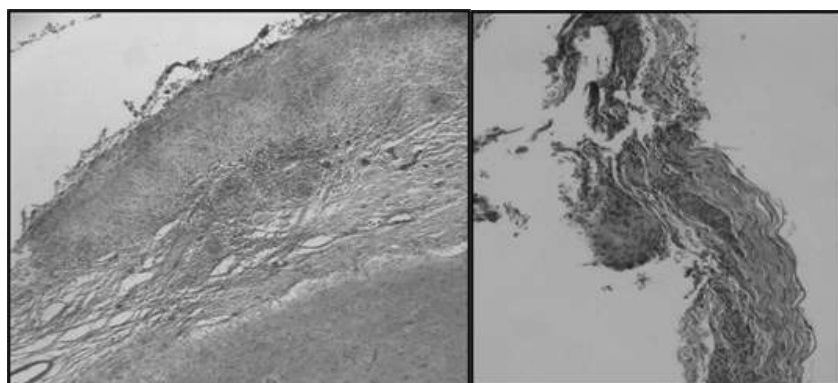


Abb. 16 Hirnhautpathologien:

Pathologisch ist dieser Prozess durch das Vorhandensein einer Entzündung gekennzeichnet. Die Entzündung verursacht die Infiltration von weißen Blutkörperchen in die Hirnhaut und die Entstehung der Granulome, die das wichtigste Kennzeichen dieser Krankheit darstellen.

	<b>Neurological presentation</b>	<b>Clinical profile</b>	<b>Clinical course</b>
<b>Cranial neuropathies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facial paralysis</li> <li>• Optic neuropathy</li> <li>• Multiple cranial neuropathies</li> </ul>	Mono- or multiple cranial nerve palsies Bilateral Bell's palsy Diplopia Visual blurriness Vestibular symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute</li> <li>• Subacute,</li> <li>• Monophasic</li> <li>• Relapsing-remitting</li> </ul>

Abb. 17: Tabelle: Neurosarkoidose: Klinische Klassifikation (kraniale Neuropathien)

Die Neuropathien von Hirnnerven stellen eine weitere Gruppe des Auftretens der Neurosarkoidose dar. Diese Formen der Krankheit können verschiedene Hirnnerven betreffen, etwa den Optikus- oder den Gesichtsnerv. Zu den möglichen Symptomen dieser Neuropathien gehören Sehverlust und muskuläre Dysfunktionen und können verschiedene Verläufe aufweisen, von akut über subakut zu chronisch.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
A 33	3	3	2	1	3	3	11/ 1/	1/	1			1
B 35			4		5	2	11	1	1	2	2	2

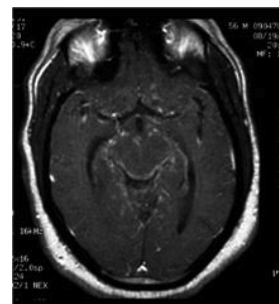


Abb. 18 + Abb. 19 :Grafik Neurosarkoidose mit Beteiligung von Hirnnerven + MRI  
Serie A: Stern et al, 1986, Serie B: Chapelon et al, 1990

Häufig wird ein gleichzeitiges Auftreten von Hirnnerven-Neuropathie und Meningitis festgestellt. Die Meningitis kann den Hirnstamm in Mitleidenschaft ziehen, mit Auswirkungen auf die Hirnnerven und deren möglicher Lähmung.

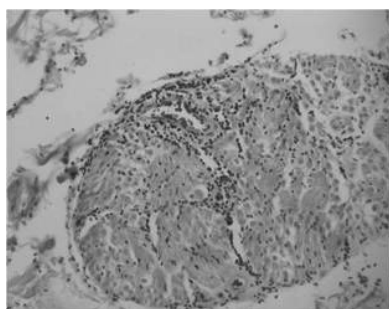


Abb. 20: Pathologie der Hirnnerven-Neuropathie

Endoneurale und perineurale Entzündung

- Ischämische Neuropathie
- Axonopathie
- Myelinverlust

Pathologisch besteht bei einer Beteiligung eines Hirnnerven die Hauptwirkung aus einer Entzündung. Diese Abbildung stammt aus einer pathologischen Studie über einen Patienten, der an Sarkoidose starb. Es ist ein Querschnitt eines Gesichtsnerven, mit deutlich sichtbarer Infiltration dieses Hirnnerven durch Entzündungszellen.

	<b>Neurological presentation</b>	<b>Clinical profile</b>	<b>Clinical course</b>
<b>Encephalitic forms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Focal encephalitis</li> <li>•Focal or multifocal leukoencephalitis</li> <li>•Tumor-like sarcoid lesions</li> </ul>	Headaches Psychosis Seizures Neuroendocrine manifestations Increased intracranial pressure Focal neurological symptoms	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Subacute</li> <li>•Relapsing-remitting</li> <li>•Chronic</li> </ul>

Abb. 21: Neurosarkoidose: Klinische Klassifikation (enzephalitische Formen)

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

Eine der aggressivsten Ausprägungen dieser Krankheiten ist die enzephalitische Form. Die enzephalitische Form bezeichnet eine Entzündung des Grundgewebes des Gehirns, im Gegensatz zu anderen Formen der Krankheit, bei denen die Entzündung vorrangig die Hirnhaut betrifft. Die enzephalitischen Formen können die weiße und graue Substanz beeinträchtigen oder tumorähnliche Schädigungen verursachen. Sie können komplexe Symptome wie Kopfschmerzen, Psychosen, Anfälle, endokrinologische Probleme und signifikante neurologische Beeinträchtigungen verursachen. Das sind die Formen, die häufig einer Multiplen Sklerose ähneln. Aus diesem Grund ist es außerordentlich wichtig, dass für Patienten, bei denen ein MS-Verdacht besteht, die Neurosarkoidose ausgeschlossen wird. Der zeitliche Ablauf dieser Ausprägungen äußert sich als schubförmige oder chronische Beeinträchtigung des Gehirn-Parenchyms: auch das ist bei der Multiplen Sklerose sehr ähnlich.



Abb. 22: Neurosarkoidose: MRTs der enzephalitischen Form

Das sind sehr dramatische Bilder vom Gehirn eines Sarkoidosepatienten. Wir haben diesen Patienten vor kurzem untersucht und stellten ausgedehnte Enzephalitis, vorrangig in der weißen Substanz, fest. Anfangs bestand die Sorge, ein Gehirntumor, etwa ein Glioblastoma multiforme, könne vorliegen. Aus diesem Grund wurde eine Biopsie veranlasst und, zu unser aller Überraschung, stellten wir fest, dass es sich um keinen Tumor handelte. Die Gewebeanalyse bestätigte, dass es sich um eine Form von Neurosarkoidose handelte.

- Lymphocytic infiltrates
- Plasmocytic infiltrates
- Perivascular cuffing
- Demyelination
- Gemistocytic astrocytes
- Parenchymal and leptomeningeal granulomas without necrosis
- Negative AFB staining

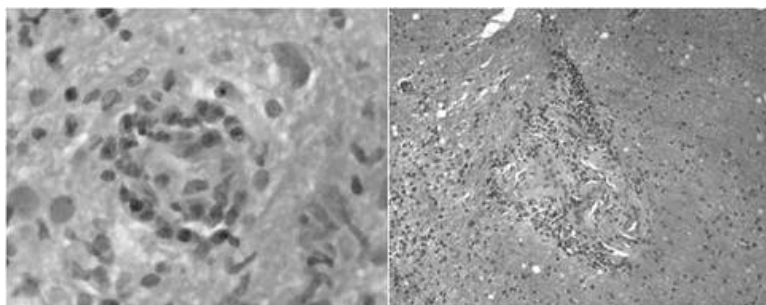
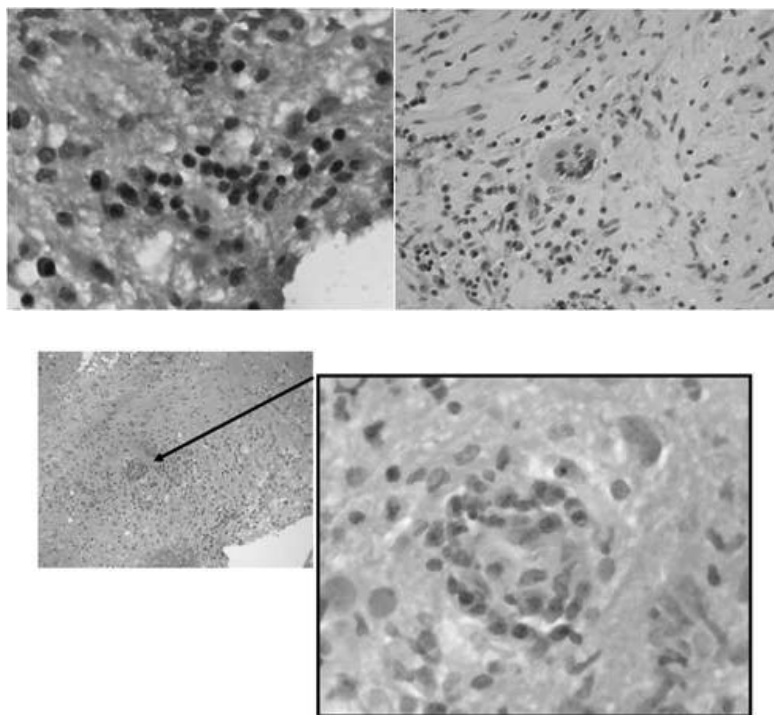


Abb. 23-24: Neurosarkoidose: Enzephalitische Formen: pathologische Eigenschaften

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47



Die Gewebeprobe wies das Vorhandensein von Granulomen und entzündlichen Reaktionen nach. Das sind die Kennzeichen der Neurosarkoidose.

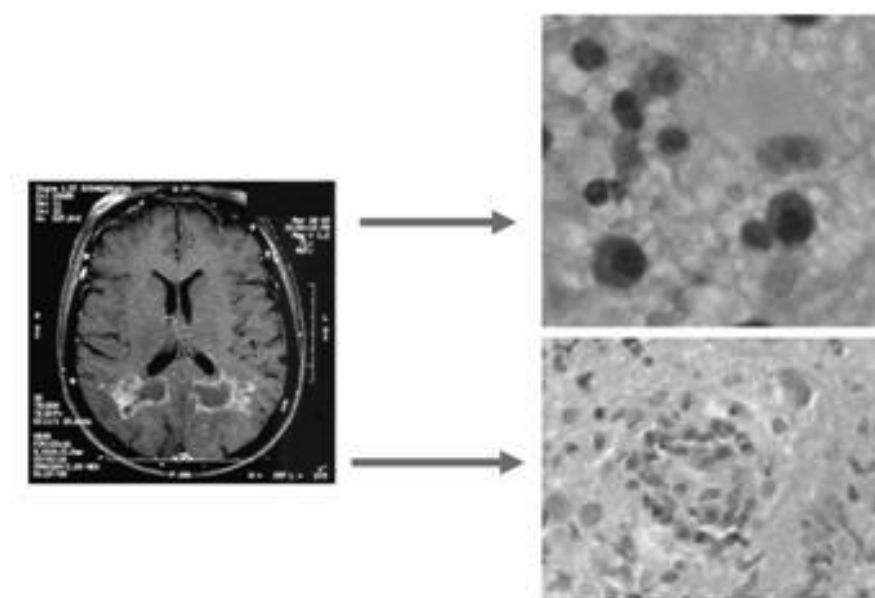


Abb. 25: Folgerung: Granulomenzephalitis = Neurosarkoidose

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

In diesem Fall konnten wir die gesamte klinische Beurteilung mit der Diagnose einer enzephalitischen Form der Neurosarkoidose abschließen. Das war eine gute Nachricht, denn dadurch war es möglich, die Entzündung mit dem Steroid Methylprednisolon intravenös zu behandeln. In der Folge wurde die Patientin mit Prednison behandelt und es geht ihr heute viel besser. Im Verlauf der Nachbeobachtung stellten wir fest, dass die Sarkoidose auch die Lungen der Patientin angegriffen hatte.

	<b>Neurological presentation</b>	<b>Clinical profile</b>	<b>Clinical course</b>
<b>Myelopathic form</b>	Subacute or progressive myelopathy	Gait disturbances Paraparesis/ Paraplegia Bladder dysfunction Paresthesias/ dysesthesias Sensory level	Subacute, Monophasic, relapsing-remitting or chronic

Abb. 26: Neurosarkoidose: Klinische Klassifikation (myelopathische Form)

Patienten mit transverser Myelitis müssen auch auf Neurosarkoidose untersucht werden. Liegt eine subakute Form der Myelitis oder eine progressive oder chronische Myelopathie vor, so liegt eine Sarkoidose im Bereich des Möglichen. Wir sehen das relativ häufig bei Patienten mit diesen Arten von zeitlichem Verlauf. Das ist einer der Aspekte bei der Einschätzung der Differenzialdiagnose zwischen Myelopathie und Neurosarkoidose.



Abb. 27: Neurosarkoidose: MRTs von myelopathischen Formen

Neurosarkoidose im Rückenmark wirkt sehr aggressiv und verursacht hier starke Veränderungen. Das ist das MRT eines Neurosarkoidose-Patienten. Die entzündliche Granulomläsion nimmt einen großen Teil des Rückenmarks ein und verursacht signifikante klinische Symptome, z.B. Paraparese (Schwäche der unteren Gliedmaßen) und Empfindungsstörungen.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

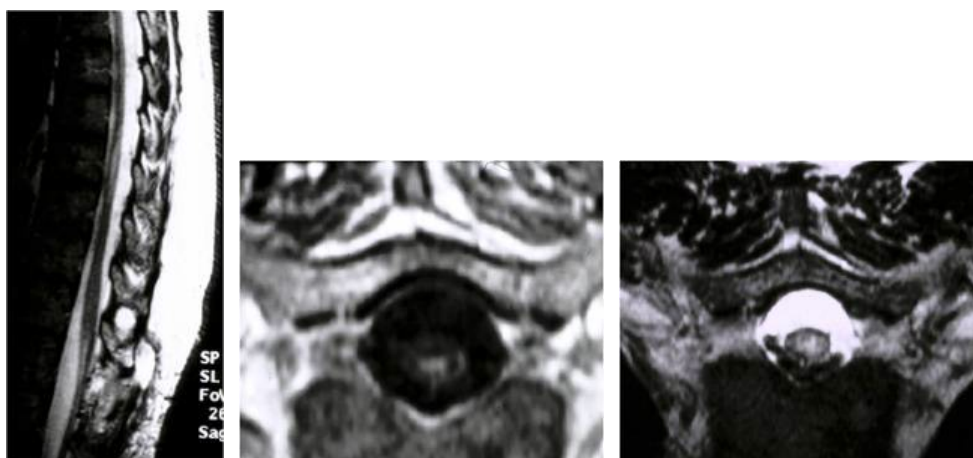


Abb. 27: Neurosarkoidose: Myelopathische Form

Dieses MRT ist ein Längsschnitt des thorakalen und lumbalen Rückenmarks. Im Zentrum des Rückenmarksquerschnitts ist ein hellweißer Bereich erkennbar. Das ist eine Erscheinungsform des entzündlichen Prozesses dieser Krankheit.

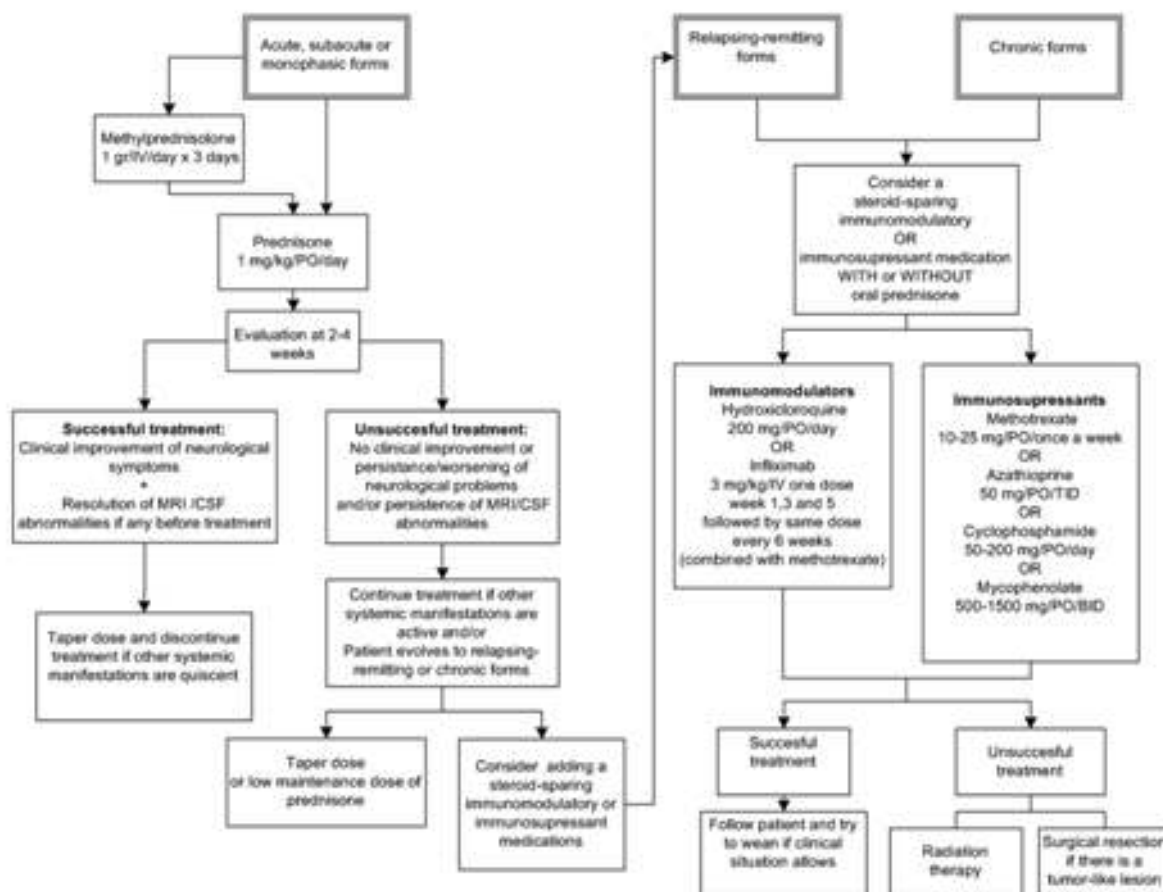
Clinical Forms of Neurosarcoidosis: Peripheral Nervous System			
	Neurological presentation	Clinical profile	Clinical course
Neuropathic form	Multiple mononeuropathies Polyradiculoneuropathies	Multifocal or localized dysesthesias, paresthesias, weakness, mono- or polyradiculopathies	Subacute, Relapsing-remitting or chronic
Myopathic forms	Focal myositis Polymyositis	Weakness, muscle pain	Acute, subacute or chronic. Occasionally indolent

Tabelle: Neurosarkoidose: Klinische Klassifikation (peripheres Nervensystem)

Die Neurosarkoidose kann jeden Teil des zentralen Nervensystems in Mitleidenschaft ziehen, aber auch jeden Bestandteil des peripheren Nervensystems. Es kann die peripheren Nerven oder den Muskel angreifen. Das äußert sich als deutliche (Gefühls-)Taubheit, Kribbeln oder in Form von Muskelschwäche.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47



Dieses komplexe Diagramm stellt die Behandlungsentscheidungen beim Vorliegen einer Neurosarkoidose dar. Die Behandlung unterscheidet sich danach, ob eine akute Form, eine schubartige Form oder eine chronische Form der Krankheit vorliegt. Die Akutbehandlung basiert im Wesentlichen auf den Einsatz von Methylprednisolon i.v. oder Prednison. Diese Behandlungen ähneln denen, die wir auch bei Patienten mit akuter Myelitis oder Schüben von Multipler Sklerose anwenden. Im Allgemeinen kann man sagen, dass die Behandlungsformen all dieser immunologischen Erkrankungen ähnlich sind. Sobald die Behandlung der akuten Symptomatik abgeschlossen ist, müssen wir entscheiden, ob der Patient einer chronischen Behandlung bedarf oder ob die Behandlung des akuten Prozesses ausreichend war, um die Krankheit unter Kontrolle zu bringen. Leider müssen wir bei der Mehrheit der Neurosarkoidosepatienten mit einer chronischen Behandlung weitermachen. Die chronische Behandlung basiert auf immunmodulierenden oder immunsupprimierenden Medikamenten. Zu den Immunsuppressiva gehören Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid und Mycophenolat. All diese Medikamente tragen zur Kontrolle des entzündlichen Prozesses bei, der einen der wesentlichen Krankheitsmechanismen der Neurosarkoidose darstellt.

Es gibt neueste Behandlungsansätze, die das Vorhandensein bestimmter Zytokine modulieren.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

Die Einführung neuer Medikamente moduliert die Antikörperreaktion bei Sarkoidose oder die Verringerung der TNF-betreffenden Produktion. All diese immunsuppressiven Ansätze sind bei der Kontrolle der Symptomatologie sehr hilfreich.

Die Behandlung der Sarkoidose richtet sich nach Beschwerdesymptomatik und Verlauf. Das ist ein besonders wichtiger Aspekt, da bestimmte enzephalitische und myelopathische Formen eine aggressivere Behandlung erfordern. Unter aggressiverer Behandlung ist, neben dem Einsatz von Steroiden, auch die Verwendung von Immunsuppressiva zu verstehen. Es gibt Sarkoidoseformen, z.B. akute Formen, bei denen der Einsatz von Steroiden wie Prednison ausreicht, um die Krankheit zu kontrollieren.

Der zeitliche Verlauf ist auch außerordentlich wichtig für die Behandlungsentscheidung. Ob es sich um eine mono- oder eine multifokale Krankheit handelt, bestimmt das Maß der Aggressivität unserer Behandlung.

Die Behandlung von Frauen und Senioren ist ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt. Die Mehrzahl der Ansätze sehen die Einsatz von Prednison oder eine chronische Anwendung von Steroiden vor. Das ist für Frauen nach der Menopause wegen des hohen Osteopenie- und Osteoporoserisikos schwierig. Wir müssen darauf achten, dass unsere Behandlung nicht mehr Schaden als Nutzen anrichtet.

Bei vielen Patienten liegt eine Schädigung der neuroendokrinen Funktion vor. Dieser Schaden kann entstehen, wenn Hypothalamus und Hypophyse in Mitleidenschaft gezogen sind. In dieser besonderen Situation verursacht die Schädigung chronische endokrinologische Probleme wie Hypothyreose, Hypogonadismus und andere komplexe endokrinologische Schwierigkeiten, die eine Behandlung erfordern. Diese Probleme stehen nicht notwendigerweise mit der aktiven Entzündung in Zusammenhang, sondern sind eher eine Folge der Schädigung von Hypothalamus oder Hypophyse.

Abschließend: die Sarkoidose ist eine multisystemische Krankheit., sie wird immunologisch vermittelt. Wir kennen die Ätiologie der Krankheit nicht. Auf vielerlei Art scheint es eine Erkrankung zu sein, die einer chronischen Entzündungskrankheit gleicht, ähnlich wie die Tuberkulose. Das ist einer der Gründe, warum wir uns gegenwärtig auf die Suche nach möglichen ätiologischen Faktoren, z.B. eine mikrobakterielle Infektion, konzentrieren.

Die Sarkoidose ist eine sehr heterogene Krankheit. Jeder Patient mit Verdacht auf Multiple Sklerose oder Myelitis oder Myelopathien muss gründlich auf Sarkoidose untersucht werden. Diese Krankheit prägt in Gehirn, Rückenmark oder im peripheren Nervensystem Symptome aus, die denen der genannten Krankheiten sehr ähneln. Wir sind bestrebt und arbeiten hart daran, eine stärkere Berücksichtigung dieser multisystemischen Krankheit unter Ärzten, die im Bereich der Immunologie arbeiten, und im Gesundheitsministerium (der USA) zu fördern.

Wir sind bestrebt, die geltenden Therapiestandards zu ändern. Es gibt gute Studien, die nachweisen, dass die H-Level-Untersuchung des Liquors nutzlos ist. Eine an der Mayo Clinic

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal of the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47



durchgeführte Studie hat nach ausführlicher Prüfung von Liquoruntersuchungen bei Sarkoidosepatienten festgestellt, dass dieser Test nicht notwendigerweise verlässlich ist und weder eine gute Sensitivität noch eine gute Spezifität aufweist. Meiner Meinung nach kann man auf die H-Level-Untersuchung des Liquors gut und gerne verzichten.

Ein Röntgen-Thorax kann hilfreich sein, ist aber leider meist nicht gut genug. Wir sind bestrebt, Ärzte, die Untersuchungen auf Sarkoidose durchführen, dazu zu bringen, zuerst ein Thorax-CT mit Kontrastmittel zu beantragen. Eine Gallium-Untersuchung wäre besser, ist aber leider sehr teuer. Ein FDG-PET-Scan wäre noch besser. Das ist eine Positronen-Emissions-Tomographie mit dem Radiopharmakon Fluordesoxyglucose. Mit diesem nuklearmedizinischen Test ist es möglich, entzündliche Aktivität in verschiedenen Bereichen des Körpers festzustellen. Es handelt sich um eine sehr mächtige Technik. Sie ist sehr teuer und die Mehrzahl der Krankenversicherungen verweigern die Anwendung dieses Tests bei Untersuchungen auf Sarkoidose. Die Kosten liegen bei knapp 5000 US-Dollar; ein Thorax-CT kostet im Vergleich dazu zwischen 700 und 800 Dollar. Wir versuchen die Krankenversicherungen darauf aufmerksam zu machen, dass eine frühe Sarkoidosediagnose durch die Vermeidung von Komplikationen bei Patienten auch eine Menge Geld sparen kann. Die Investition von vier- oder fünftausend Dollar in eine FDG-PET-Untersuchung ist auch eine Sparmaßnahme für die Zukunft. Nicht allzu viele Krankenversicherungen akzeptieren diese Argumentation.

Falls ein Verdacht auf Sarkoidose besteht, falls es klinische Hinweise auf Vorgänge in Gehirn und Rückenmark gibt, falls ein verdächtiges Thorax-CT vorliegt, ist es wichtig, einen Pulmologen hinzuzuziehen. Es sollte eine Lymphknotenbiopsie und eine Lungenbiopsie durchgeführt werden. Falls über die Lymphknoten- oder Lungenbiopsie festgestellt wird, dass eine Sarkoidose vorliegt, dann ist es sehr wahrscheinlich, dass es sich um eine Neurosarkoidose handelt. Es ist sehr wichtig, schon zu Beginn eine gründliche Untersuchung des Patienten durchzuführen und nicht zuerst mit der Behandlung zu beginnen und in der Folge diese möglichen Diagnosen außer Acht zu lassen. Es ist möglich, dass sich das neurologische Problem des Patienten mit Steroiden oder Prednison behandeln lässt, ob es sich nun um Sarkoidose oder MS handelt. Dadurch kann die Möglichkeit einer definitiven Diagnose verpasst werden.

Wir sind der Ansicht, dass fast 50 Prozent der Neurosarkoidose-Patienten oligoklonale Banden und einen erhöhten IgG-Index aufweisen. In unseren pathologischen Befunden haben wir Nachweise einer B-Zellen-Infiltration in Gehirn oder Hirnhaut festgestellt. Ich bin der Ansicht, dass dies der Grund für die oligoklonalen Banden und den erhöhten IgG-Index ist. Wir führen zur Zeit diese Studie durch, die noch nicht publiziert ist. Daher kann uns die Liquoruntersuchung bei der Stellung einer definitiven Neurosarkoidosediagnose leider nicht viel weiterhelfen. Doch, wie bereits gesagt, falls ein verdächtiger Röntgen-Thorax oder CT-Thorax vorliegt, besteht vielleicht die Möglichkeit eine Lymphknotenbiopsie oder eine Bronchiallavage oder eine Lungenbiopsie vorzunehmen, um die Diagnose auf diese Weise treffen zu können.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal of the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47

Ich denke, das ist ein Ansatz, vor allem bei Patienten afroamerikanischen Ursprungs. Bei afroamerikanischen Patienten sollte Sie bei Problemen wie Optikusneuritis, Uveitis, Enzephalitis, Meningitis und Allem, was entfernt wie Sarkoidose aussieht, auf ein Thorax-CT bestehen.

Zu unterstreichen wäre außerdem, dass die Behandlung von Sarkoidosepatienten eine multidisziplinäre Angelegenheit ist. Hinzugezogen werden sollten auf jeden Fall ein Pulmologe und ein Endokrinologe, weil die Patienten mit zahlreichen Schwierigkeiten zu kämpfen haben werden, die unter diese beiden Fachgebiete fallen. Aber auch ophthalmologische Probleme sind möglich, oder ein Patient kann Kardiomyopathien aufweisen, weil die Sarkoidose auch das Herz angreifen und ernsthafte Probleme durch Kardiomyopathien verursachen kann.

\* Englische Originalfassung:

Pardo, Carlos: **Neurosarcoidosis: Clinical, Pathological and Therapeutic Issues**, *Journal for the Transverse Myelitis Association*, Vol. V, Jan. 2011, 39-47