

**Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin / Pneumologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER KARDIALEN UND PULMONALEN SARKOIDOSE

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Nina Lichtenberger

aus Wien

Würzburg, November 2019

Referent: Priv.-Doz. Dr. T. Pelzer

Koreferent: Prof. Dr. A. Buck

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Oktober 2020

Die Promovendin ist Ärztin

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	2
2	Abkürzungsverzeichnis	5
3	Einleitung	7
3.1	Epidemiologie der Sarkoidose	7
3.2	Ätiologie der Sarkoidose	7
3.3	Verlauf der Sarkoidose	8
3.4	Klinik.....	8
3.5	Diagnostik	9
3.6	Pulmonale Manifestation.....	9
3.7	Kardiale Manifestation	11
3.8	Neurologische Manifestation.....	12
3.9	Dermatologische Manifestation.....	13
3.10	Ophthalmologische Manifestation	14
3.11	Renale Manifestation.....	15
3.12	Lebensqualität bei Sarkoidose	15
3.12.1	Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität.....	16
3.12.2	Messinstrument zur Erfassung von Fatigue	18
3.12.3	Messinstrument zur Erfassung von Dyspnoe.....	19
4	Fragestellungen.....	20
5	Methodik.....	21
6	Diagnostik der pulmonalen Sarkoidose	22
6.1	Anamnese	22
6.2	Laboruntersuchungen	22
6.2.1	Weitere Befunde	22
6.2.2	Biomarker.....	23
6.3	Atemkondensat	23
6.4	Lungenfunktionsdiagnostik	25
6.5	Diffusionskapazitätsmessung	26
6.6	Echokardiographie und Rechtsherzkatheter.....	26
6.7	Belastungsuntersuchungen	28
6.7.1	Spiroergometrie	28
6.7.2	Sechs Minuten-Gehtest	29
6.8	Bronchoskopie	30
6.8.1	Bronchoalveoläre Lavage	30
6.9	Bioptische Verfahren.....	32
6.9.1	Transbronchiale Lungenbiopsie.....	32

6.9.2	Endobronchiale Biopsie	33
6.9.3	Transbronchiale Nadelaspiration	33
6.9.4	Mediastinoskopie	33
6.9.5	EBUS-TBNA	34
6.10	Bildgebende Diagnostik.....	36
6.10.1	Konventionelles Lungenröntgen.....	36
6.10.2	Computertomographie	37
6.10.3	PET/CT.....	38
7	Diagnostik der kardialen Sarkoidose	40
7.1	Leitlinien und Kriterien	41
7.2	Anamnese	47
7.3	Elektrokardiogramm.....	47
7.4	Langzeit-EKG.....	48
7.5	Echokardiographie	49
7.6	Myokardbiopsie	50
7.7	Bildgebende Diagnostik	52
7.7.1	MRT	52
7.7.2	FDG PET	55
7.7.3	67- Gallium Szintigraphie.....	57
7.7.4	Thallium-201 und Technetium-99 SPECT	57
8	Therapie der pulmonalen Sarkoidose	58
8.1	Evaluation des Therapieansprechens.....	58
8.2	Medikamentöse Therapieoptionen.....	61
8.2.1	Kortikosteroide	62
8.2.2	Immunsuppressiva.....	65
8.2.3	Zytotoxische Therapie	67
8.2.4	Andere Therapieoptionen	68
9	Therapie der kardialen Sarkoidose.....	70
9.1	Medikamentöse Therapie	70
9.1.1	Kortikosteroide	70
9.1.2	Immunsuppressiva.....	76
9.2	Invasive Therapien.....	76
9.2.1	Schrittmacherimplantation	76
9.2.2	Implantierbarer Kardioverter/ Defibrillator	77
9.2.3	Elektrophysiologische Untersuchung.....	78
9.2.4	Katheterablation.....	79
9.3	Herztransplantation	80

10 Diskussion	81
11 Zusammenfassung.....	92
12 Referenzen	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Radiologische Typen nach Siltzbach und Scadding anhand des konventionellen Thorax-Röntgenbilds.....	10
Tabelle 2: Einteilung anhand des radiologischen Erscheinungsbildes.....	10
Tabelle 3: Domänen und Facetten des WHOQOL – 100	17
Tabelle 4: Modified Medical Research Council (MRC) Dyspnoe Score	19
Tabelle 5: Prävalenz der asymptomatischen CS bei extrakardialer Sarkoidose	40
Tabelle 6: Criteria for cardiac involvement of sarcoidosis	43
Tabelle 7: Diagnostic guidelines for cardiac sarcoidosis	44
Tabelle 8: Characteristic laboratory findings of sarcoidosis	44
Tabelle 9: Diagnostic guidelines for isolated cardiac sarcoidosis	45
Tabelle 10: HRS Empfehlungen für die Diagnose einer CS.....	45
Tabelle 11: Prävalenz von EKG Veränderungen	48
Tabelle 12: Mögliche Szenarien für eine PET-Untersuchung bei kardialer Manifestation	56
Tabelle 13: Beurteilung des Therapieansprechens.....	59
Tabelle 14: Therapieoptionen der pulmonalen Sarkoidose.....	61
Tabelle 15: Behandlungsergebnisse von pulmonaler Sarkoidose mit Glukokortikoiden.....	64
Tabelle 16: Studienübersicht alternativer Therapien mit/ ohne steroidsparenden Effekt.....	67
Tabelle 17: Effektivität von Kortikosteroiden auf die Rückbildung eines AV-Blockbildes.....	71
Tabelle 18: Effektivität von Kortikosteroiden bei LVEF >30%	72
Tabelle 19: Effektivität von Kortikosteroiden bei starker Einschränkung der LVEF	72
Tabelle 20: Effektivität von Kortikosteroiden auf die Mortalität.....	74
Tabelle 21: Empfehlungen zur ICD Implantation.....	78
Tabelle 22: Effektivität einer Katheterablation bei VT	79

2 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AKI	Acute kidney injury (akutes Nierenversagen)
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
CD4/CD8 Quotient	Verhältnis zwischen T-Helfer- und T-Suppressorzellen
CMR	Kardiale MRT
CI	Konfidenzintervall
CS	Kardiale Sarkoidose
COP	Cryptogenic organising pneumonia (kryptogen organisierende Pneumonie)
CRP	C-reaktives Protein
DLCO	Kohlenmonoxid-Transferfaktor
DOTANOC	Internationaler Freiname für Ga-DOTA-Nal-octreotide
EBB	Endobronchiale Biopsie
EBC	Exhaled breath condensate (Atemkondensat)
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
EBUS-TBNA	Ultraschallgesteuerte transbronchiale Nadelaspiration
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
ERS	European Respiratory Society
EAA	Exogen allergische Alveolitis
FNA	Feinnadelaspiration
FVC	Forcierte Vitalkapazität
FEV1	Forcierte Einsekungenkapazität
⁶⁷ Ga	⁶⁷ -Gallium
GIN	Granulomatöse interstitielle Nephritis
HRQL	Health-related quality of life
HRCT	Hochauflösende Computertomographie
ICD	Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
IFX	Infliximab
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-2R	Interleukin-2-Rezeptor
JMHW	Japanese Ministry of Health and Welfare
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion
LR	Likelihood ratio

KM	Kontrastmittel
KS	Kortikosteroid
MRT	Magnetresonanztomographie
NSIP	Nonspecific interstitial pneumonitis
NO	Stickoxid
NYHA	New York Heart Association
MTX	Methotrexat
OS	Okulare Sarkoidose
PET	Positronenemissionstomographie
PH	Pulmonale Hypertension
QRS-Komplex	Kammerkomplex im Elektrokardiogramm
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RHK	Rechtsherzkatheteruntersuchung
6MWD	6-Minuten-Gehtest
SF-36	36-item Study short from Survey
SPECT	Single Photon Emissionscomputertomographie
TBLB	Transbronchiale Lungenbiopsie
TBNA	Transbronchiale Nadelaspiration
TNF	Tumornekrosefaktor
VT	Ventrikuläre Tachykardie
VF	Ventrikuläres Flimmern
WASOG	World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders
WHOQOL-100	World-Health-Organization Quality of Life Assessment Instrument

3 Einleitung

3.1 Epidemiologie der Sarkoidose

Die Sarkoidose oder Morbus Boeck ist eine häufige unter den seltenen Erkrankungen und kommt weltweit vor [1, 2]. Erstmals beschrieben wurde die Krankheit 1899 durch den norwegischen Dermatologen Caesar Boeck, der dermale Knoten mit Epitheloidzellen und Riesenzellen beschrieb und das klinische Bild damals «multiples benignes Hautsarkom» nannte. Die Prävalenz der Sarkoidose liegt in Europa zwischen 1 bis 64 pro 100 000 Personen. In Skandinavien tritt die Erkrankung öfter auf als in Südeuropa. Zwei deutsche Studien berichten übereinstimmend von einer Prävalenz von etwa 46 pro 100.000 Personen [3, 4]. Die Sarkoidose kann in jedem Lebensalter auftreten. Es gibt einen Manifestationsgipfel im jungen Erwachsenenalter und einen zweiten, kleineren um das 60. Lebensjahr [5]. Frauen erkranken statistisch häufiger als Männer [6]. Sarkoidose ist eine Erkrankung, die typischerweise die Lungen befällt, aber auch alle anderen Organe, wie Haut, Augen, Knochen, Lymphknoten, Herz, Milz, Leber, Bauchspeicheldrüse und Nervensystem, befallen kann. Die Sarkoidose ist eine Multisystemerkrankung unklarer Genese. Sie ist gekennzeichnet durch epitheloidzellige, nicht verkäsende Granulome mit Riesenzellen vom Fremdkörpertyp und vom Langerhans-Typ.

3.2 Ätiologie der Sarkoidose

Die Ursache der Sarkoidose ist bisher ungeklärt. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung geht man davon aus, dass eine Vielzahl von verschiedenen Auslösern die Sarkoidose triggert [7-11]. In 4 % der Fälle tritt die Sarkoidose familiär auf. Es gibt gute Evidenz für eine genetische Prädisposition und der Entwicklung einer Sarkoidose [12]. Die afroamerikanische Population hat die höchste Inzidenz mit schwereren und chronischen Krankheitsverläufen [13]. Japaner zeigen Unterschiede in den Organmanifestationen im Vergleich zu Europäern [14-18]. In Europa und Asien besteht ein deutliches Nord-Süd-Gefälle in der Prävalenz der Sarkoidose.

Auch Medikamente wie Interferon Alpha oder Beta können eine Sarkoidose triggern. In Einzelfällen wurde zudem berichtet, dass gegen Tumornekrosefaktor (TNF)- α gerichtete Antikörpertherapien eine granulomatöse Entzündung hervorrufen können. Dies ist insofern paradox, da Infliximab zur Behandlung der Sarkoidose eingesetzt wird und das Fehlen von TNF- α eigentlich den Aufbau von Granulomstrukturen erheblich behindert [2].

3.3 Verlauf der Sarkoidose

Der klinische Verlauf und Prognose der Sarkoidose ist sehr variabel. Während die Mehrzahl der Sarkoidose Patienten einen selbstlimitierenden Verlauf der Erkrankung mit Restitutio ad integrum zeigt, ist bei bis zu einem Drittel der Fälle ein chronischer oder chronisch rezidivierender Verlauf zu beobachten [19]. Spontane Remissionen finden sich bei bis zu 50% der Patienten innerhalb von 2 Jahren und in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von 5 Jahren [6].

3.4 Klinik

Die Sarkoidose ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die mit unspezifischen Allgemeinsymptomen, mit subfebrilen bis febrilen Temperaturen, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Leistungsminderung und Müdigkeit einhergehen kann [2, 20]. Die Klinik der Sarkoidose wird durch den jeweiligen Organbefall bestimmt, wobei durch den systemischen Charakter der Erkrankung viele Organe betroffen sein können. Symptome und klinische Ausprägungen der Sarkoidose sind sehr variabel [21]. Die Angaben über Häufigkeiten zum Befall von Organen schwanken von Studie zu Studie stark unter anderem aufgrund der Tatsache, dass der Organbefall häufig inapparent und in Abhängigkeit von den gewählten Untersuchungsmethoden mehr oder weniger leicht zu diagnostizieren ist [2, 22, 23].

3.5 Diagnostik

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Entzündung, die nicht durch eine andere Ursache, wie beispielsweise eine Infektion oder Fremdkörper, verursacht wird und stellt somit eine Ausschlussdiagnose dar [24]. Histologisch ist sie gekennzeichnet durch epitheloidzellige, nicht-verkäsende Granulome [24, 25]. Es gibt keine spezifischen Bluttests, die eine Sarkoidose bestätigen oder ausschließen. Die Biomarker „Angiotensin Converting Enzyme“ (ACE) und „löslicher Interleukin-2-Rezeptor“ (sIL-2R) sind unspezifisch und eignen sich nicht zur Diagnosesicherung [26]. Die Diagnosestellung einer Sarkoidose besteht aus mehreren Schritten, die Diagnose kann nicht durch einen einzelnen Test gestellt werden.

3.6 Pulmonale Manifestation

Die lymphonodale Manifestation der Sarkoidose äußert sich in einer beidseitigen Lymphadenopathie. Die pulmonale Manifestation geht mit einer parenchymalen Beteiligung und perivaskulären Granulomen einher. Häufigste Symptome sind Druckgefühl im Brustkorb, trockener Husten und Dyspnoe. Im späteren Verlauf kann es zur Ausbildung einer Fibrose mit respiratorischem Versagen kommen.

Die Diagnose einer Sarkoidose wird bei Vorliegen von typischen klinischen und/oder radiologischen Merkmalen, zusammen mit dem histologischen Nachweis nicht-nekrotisierender, epitheloidzelliger Granulome gestellt werden [27]. Aufgrund des Erscheinungsbilds im Röntgenbild unterscheidet man vier Typen der pulmonalen Sarkoidose. In Tabelle 1 finden sich die radiologischen Typen und deren Häufigkeit bei Diagnosestellung.

Tabelle 1: Radiologische Typen nach Siltzbach und Scadding anhand des konventionellen Thorax-Röntgenbilds

Typ	Röntgenbefund	Häufigkeit bei Diagnosestellung
0	Normalbefund mit isolierter extrapulmonaler Organmanifestation	10%
I	Bihiläre Lymphadenopathie	50%
II	Bihiläre Lymphadenopathie und parenchymale Veränderungen	25%
III	parenchymale Veränderungen ohne Lymphadenopathie	10%
IV	Lungenfibrose	5%

Entnommen aus [26]

Tabelle 2: Einteilung anhand des radiologischen Erscheinungsbildes

Typ	Lymphknotenvergrößerung	Parenchymveränderungen
0	Nein	Nein
I	Ja	Nein
II	Ja	Infiltrate
III	Nein	Infiltrate
IV	Ja oder Nein	Fibrose

Entnommen aus [28]

Eine wichtige Differentialdiagnose zur Sarkoidose ist die Tuberkulose. Bei der typischen Mykobakteriose lassen sich histologisch verkäsende, einschmelzende Granulome nachweisen. Allerdings findet sich bei atypischen Formen der nichttuberkulösen Mykobakteriosen (MOTT) wie auch bei Pilzkrankungen ein ähnliches Bild wie bei einer Sarkoidose, nämlich nicht-einschmelzende granulomatöse Veränderungen. Als Abgrenzung zu einer Mykobakteriose dient hier der mikroskopische Nachweis von säurefesten Stäbchen. Zusätzlich sollte zum Ausschluss einer Tuberkulose ein Interferon-gamma-Test („Quantiferon-Test“) erfolgen.

Bei einem parenchymalen Befall der Sarkoidose sollte an den Ausschluss einer entzündlichen Erkrankung wie die exogen allergische Alveolitis oder einer Silikose gedacht werden. Letztere tritt bei einer Exposition mit Quarzstäuben, wie beispielsweise in der Quarz-, Keramik- und Steinindustrie auf. Durch Ablagerungen von Quarzstaub kommt es zu einer Entzündungsreaktion der Bronchien mit anschließender Lymphadenopathie der Hiluslymphknoten. Die Silikose wie auch das fortgeschrittene Stadium einer Lungenfibrose können verschiedenen Stadien einer Sarkoidose ähnlich sein.

Zusätzlich gilt als wichtige Ausschlussdiagnose die Toxoplasmose [2]. Bei ihr handelt es sich um eine durch den Erreger *Toxoplasma gondii* ausgelöste Zoonose, welche hauptsächlich durch den Kot von Katzen und anderen Säugetieren übertragen wird. Die Klinik ähnelt stark jener eines Erythema nodosum mit subfebrilen Temperaturen, Gliederschmerzen und Lymphknotenschwellungen. Die Ausschlussdiagnostik erfolgt mittels ELISA-Serologie in Form eines IgG/IgM Antikörpernachweises. Zusätzlich kann bei Verdacht auf einen zerebralen Befall ein kraniales MRT oder CT notwendig erscheinen. Eine weitere infektiöse Differentialdiagnose stellt die Bartonellose (Katzenkratzkrankheit) oder die Brucellose dar.

Insbesondere bei ausgeprägter Lymphadenopathie sollte durch histologisch bioptische Sicherung ein Lymphom oder ein Morbus Hodgkin ausgeschlossen werden [29]. Bei einer weiteren Differentialdiagnose handelt es sich um die Lymphangiosis carcinomatosa, beispielsweise im Rahmen von soliden Tumoren, die durch Tumorausbreitung innerhalb des Lymphsystems charakterisiert ist.

3.7 Kardiale Manifestation

Während 90% aller Patienten mit Sarkoidose eine Beteiligung der Lunge aufweisen, ist die kardiale Sarkoidose mit weniger als 10% der Fälle mit klinisch manifester Symptomatik selten [19]. Autopsiestudien zeigen jedoch eine hohe Prävalenz einer asymptomatischen kardialen Mitbeteiligung von bis zu 30% [30, 31].

Klinisch manifestiert sich die kardiale Sarkoidose typischerweise als chronische Herzinsuffizienz oder in Form von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, atrioventrikulären Blockbildern und/oder ventrikulären Tachykardien [19, 32-34]. Eine koronare Minderperfusion durch Einengung der Koronararterien durch Granulome und eine Beteiligung des Perikards mit Fibrosierung und Perikardergüssen sind beschrieben [35]. Als typische Symptomatik treten im Rahmen eines Vorhofflimmerns Palpitationen, unregelmäßiger Puls, Schwindelgefühl oder Dyspnoe auf.

Eine Sarkoidose-assoziierte Herzbeteiligung ist differentialdiagnostisch bei Patienten jungen und mittleren Alters unter 50 Jahren zu erwägen, die über kardiale Symptome berichten, oder aber bei Patienten mit bekannter Sarkoidose, die im Krankheitsverlauf Arrhythmien, AV-Überleitungsstörungen oder eine Herzinsuffizienz entwickeln [19]. Durch verbesserte klinische Untersuchungstechniken lässt sich eine klinisch inapparente kardiale Sarkoidose heutzutage leichter ausfindig machen, als noch vor einigen Jahren [36].

3.8 Neurologische Manifestation

Die neurologische Manifestation der Sarkoidose kommt mit einer Inzidenzrate von ca. 5 – 15 % der Sarkoidose Erkrankten vor [37]. 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 [37]. Besonders häufig wird eine Fazialislähmung beobachtet, was einerseits mit einer Entzündungsreaktion der Parotis, andererseits mit einem Inflammationsgeschehen der epi- und perineuralen Nervenscheiden in Zusammenhang gebracht wird [38].

Sehr selten ist ein Befall des Hypothalamus-Hypophysen-Regelkreises mit einem daraus resultierenden Diabetes insipidus mit der typischen Symptomtrias bestehend aus Asthenurie, Polyurie und Polydipsie [39].

Andere mögliche neurologische Manifestationen stellen eine aseptische Meningitis, der Befall des II und VIII Hirnnervens oder eine periphere Neuropathie dar. Letztere kann sich in Form eines Guillain-Barré-Syndroms, aber auch als sowohl motorische, wie auch sensorische distal betonte Polyneuropathie darstellen [38].

Die MRT- Bildgebung hat die Diagnose des ZNS- Befalls erheblich erleichtert. Typischerweise zeigen sich knotige, auch flächige Verdickungen der Meningen vor allem an der Schädelbasis mit starker Kontrastmittel (KM)-Anreicherung [40]. Trotz der hohen Sensitivität des MRT sind die Befunde jedoch nicht spezifisch und eine normale Bildgebung schließt das Vorliegen einer Neurosarkoidose nicht aus, insbesondere bei reinem Hirnnervenbefall oder bereits begonnener Steroidtherapie [40].

3.9 Dermatologische Manifestation

Die klinische Präsentation einer kutanen Sarkoidose variiert sehr stark. Besonders häufig tritt eine Hautmanifestation bei weiblichen Personen im fortgeschrittenem Stadium einer Sarkoidose im Alter zwischen 32 bis 52 Jahren auf [41]. Die kutane Manifestation ist die zweithäufigste Organbeteiligung bei Sarkoidose und tritt bei 20 bis 30 % der Patienten auf [42].

Am häufigsten sind Plaques oder Papeln beschrieben. Die Maximalausprägung in Form eines Lupus Pernio tritt bei 9 bis 11% der Patienten mit einer kutanen Manifestation auf und imponiert durch großknotige, flächenhafte und chronische Hautveränderung besonders im Bereich des Ohres, der Wangen, Nase, Lippen und Hände [41, 43]. Seltene, untypische Hauptmanifestationen sind unter anderen poriasiforme oder lichenoide, atrophe oder ulzerierende Veränderungen [42].

Bei der akuten Verlaufsform stehen ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Leistungstief, hohes Fieber, Gelenksbeschwerden und rote, schmerzhaft Knötchen unter der Haut im Vordergrund. Charakteristischer Weise besteht die akute Form der Sarkoidose, das Löfgren Syndrom, aus drei Manifestationen - akute Arthritis, mediastinaler Lymphadenopathie und Erythema nodosum [44]. Beim Erythema nodosum handelt es sich um eine akute Entzündung der Subkutis (Pannikulitis) mit

einer Beteiligung der Kapillarwände und Granulomen, vorzugsweise an der Vorderseite der Tibia, kann aber auch an den Knöcheln oder Knien auftreten [44]. Bei der akuten Arthritis kommt es zu einer Beteiligung von 2 bis 4 Gelenken, mit besonders häufigem Inflammationsgeschehen im Sprunggelenk [44].

Das Heerfordt-Syndrom (Febris uveoparotidea) ist ein seltenes Krankheitsbild mit Fieber und Symptomtrias aus Parotitis, Uveitis (Iridozyklitis), mediastinaler Lymphadenopathie und unter Umständen einer Fazialisparese. Die granulomatöse Entzündung der Ohrspeicheldrüsen kann zu einer Kompression des Gesichtsmuskelnerven führen und zu einer ein- oder beidseitigen, teilweisen bis vollständigen Fazialisparese führen [45].

Die Therapie der kutanen Sarkoidose stellt oft einen Zusatz zu der systemischen Behandlung dar [42], mit topischer oder intraläsionaler Applikationen von Glukokortikoiden, UVA - Phototherapie bis zu einer Laserbehandlung, einer operativen Rekonstruktion der betroffenen Hautstelle und einer Antikörpertherapie mit TNF-alpha Inhibitoren.

3.10 Ophthalmologische Manifestation

Die häufigste extrapulmonale Manifestation der Erkrankung stellt die okuläre Manifestation dar. Laut Literatur entwickeln bis zu 80% aller Patienten mit einer Sarkoidose entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Augenbeteiligung [46]. Hierbei können generell alle Strukturen am Auge betroffen sein, wodurch sich ein sehr heterogenes Krankheitsbild zeigen kann und die Diagnose erheblich erschwert. Häufig sind die Aderhaut, die Netzhaut, die Bindehaut und die Tränendrüse befallen. Die bilaterale Uveitis anterior stellt mit über 70% die häufigste Sarkoidose Manifestation am Auge dar, mit plötzlich eintretenden Schmerzen, Rötung, Lichtempfindlichkeit sowie einem erhöhten Augeninnendruck. Bei Beteiligung des Tränenganges kann es zu einer Keratokonjunctivitis sicca und gegebenenfalls zu einer Diplopie kommen.

In einem Konsensus Statement 2019 wurden folgende vier Kriterien für die Diagnose einer okulären Sarkoidose (OS) erstellt [47]. (1) Ausschluss anderer

Ursachen einer granulomatösen Uveitis, (2) Vorliegen von sieben intraokularen klinischen Zeichen, die auf eine OS hindeuten, (3) bei vermuteter OS acht Ergebnisse der Untersuchungen im Rahmen der Systemerkrankung und (4) drei Kategorien von diagnostischen Kriterien abhängig von Ergebnissen einer Biopsie und der Kombination aus intraokularen Zeichen und Resultaten der Untersuchungen im Rahmen der Systemerkrankung.

3.11 Renale Manifestation

Eine granulomatöse interstitielle Nephritis (GIN) ist eine typische renale Manifestation der Sarkoidose, die oftmals klinisch stumm verläuft, aber auch fallweise als akutes Nierenversagen auftritt. Ein akutes Nierenversagen ohne extrarenale Manifestationen ist extrem selten [48].

Einige wenige Fallserien berichten von einer renalen Mitbeteiligung in 35 bis 50 % der Patienten mit Sarkoidose. Hyperkalziurie und Hyperkalziämie sind am häufigsten für eine klinisch signifikante Nierenerkrankung verantwortlich [49, 50]. Epitheloidzellen zeigen bei Sarkoidose und anderen granulomatösen Erkrankungen wie der Tuberkulose eine 1α -Hydroxylase-Aktivität, die 25-(OH)-Vitamin-D₃ zum aktiven Vitamin D ($1,25$ -(OH)₂-Vitamin-D₃) hydroxyliert. Da Epitheloidzellen bei Sarkoidose im Gegensatz zur physiologischen 1α -Hydroxylase der Niere nicht auf erhöhte Kalziumspiegel reagieren (kein negatives Feedback), kommt es zu einer chronisch vermehrten Kalziumresorption in Darm und Niere, was wiederum zu einer Nephrokalzinose und Niereninsuffizienz führen kann [51].

3.12 Lebensqualität bei Sarkoidose

Die Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lautet: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“

Die subjektive Wahrnehmung eines Patienten in Bezug auf die Symptome seiner Erkrankung, können Auswirkungen auf das allgemeine Wohlbefinden haben. Die

Erhebung des Gesundheitsstatus bzw. der Lebensqualität bei Sarkoidose stellt eine Ergänzung zur medizinischen Diagnostik dar [52].

Eine wichtige Rolle in der Beeinflussung der wahrgenommenen Lebensqualität spielt die Erwartungshaltung an die eigene Gesundheit, frühere Tätigkeiten, die aufgrund von gesundheitlichen Einschränkungen nicht mehr ausgeübt werden können, sowie die Fähigkeit im täglichen Leben mit Einschränkungen umzugehen. Zusätzlich stellt die individuelle Toleranz gegenüber (körperlichen) Veränderungen einen wichtigen Faktor für die subjektive Lebensqualität dar [52].

3.12.1 Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Der Sarcoidosis Health Questionnaire- (SHQ) wurde speziell für die Anwendung bei Sarkoidose entwickelt und unterscheidet sich dadurch von anderen Testverfahren zur Ermittlung der Lebensqualität [53] [54]. Der Fragebogen besteht aus 3 Domänen, Funktion im Alltag, körperliche und emotionale Funktion und 29 Fragen. Ziel war es einen Index zu entwerfen, der die Lebensqualität bei Sarkoidose Patienten mit Multiorganbefall berücksichtigt, mit Ausnahme der kardialen Mitbeteiligung, die in dem Fragebogen nicht abgebildet ist. Eine Limitation der Aussagekraft stellt der größtenteils an der afroamerikanischen Bevölkerung validierte Fragebogen dar, wodurch die Anwendbarkeit auf andere Populationen möglicherweise eingeschränkt sein könnte. Ein Vorteil dieses Messinstruments gegenüber anderen wie dem St. George Respiratory Questionnaire, liegt darin, dass auch Einschränkungen, die durch Organbeteiligungen im Rahmen einer Sarkoidose im SHQ Berücksichtigung finden. Verglichen mit anderen Instrumenten zur Evaluation der Lebensqualität, wie beispielsweise dem SF-36 oder dem St. George Respiratory Questionnaire ist Validität und Reliabilität bei Patienten mit Sarkoidose gegeben [53].

Der Short Form-36 (SF-36) Fragebogen misst den Gesundheitszustand in acht Dimensionen: Physische/körperliche Funktion, soziale Funktion, Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit, geistige Gesundheit, Vitalität, Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung [52]. Er wird gehäuft zur Therapiekontrolle,

wie auch zu einer Verlaufsmessung verwendet. Ziel ist es den individuellen Gesundheitszustand von Patienten zu beschreiben und (krankheitsbedingte) Belastungen im Verlauf messen und vergleichen zu können. Ein Kritikpunkt ist, dass der Fragebogen für Menschen ab 65 Jahren weniger geeignet zu sein scheint und den Schlaf eines Patienten nicht berücksichtigt.

Der St. George Respiratory Questionnaire ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung des Einflusses auf den allgemeinen Gesundheitszustand, auf das tägliche Leben und Wohlbefinden bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen [55], trotzdem findet dieser Test auch bei Sarkoidose Anwendung.

Das World-Health-Organization Quality of Life Assessment Instrument (WHOQOL –100) besteht aus sechs Hauptgruppen, welche wiederum in Untergruppen eingeteilt werden. Einen Überblick über die sechs Hauptgruppen, wie auch deren Unterpunkte gibt

Tabelle 3. Ein Vorteil dieses Testes stellt die kulturell übergreifende Anwendbarkeit dar. Er wurde für verschiedene kulturelle Settings und Nationen entwickelt. Man findet ihn in zwanzig verschiedenen Sprachen und es gibt verkürzte Versionen wie beispielsweise der WHOQOL-BREF. Der Test wurde nicht speziell für Sarkoidose entwickelt, kann aber bei Sarkoidose angewendet werden.

Tabelle 3: Domänen und Facetten des WHOQOL – 100

Domänen	Facetten
Physisch	Schmerz
	Energie
	Schlaf
Psychisch	Positive Gefühle
	Denken
	Selbstwert
	Körper
	Negative Gefühle

Unabhängigkeit	Mobilität
	Aktivität
	Medikation
	Arbeitsfähigkeit
Soziale Beziehungen	soziale Beziehungen
	soziale Unterstützung
	Sexualität
Umwelt	Sicherheit
	Wohnung
	Finanzielle Ressourcen
	Gesundheitsversorgung
	Information
	Freizeit
	Umwelt
	Transport
Spiritualität	Spiritualität

Entnommen aus [56]

3.12.2 Messinstrument zur Erfassung von Fatigue

Müdigkeit, Abgeschlagenheit und eine allgemein leichte Erschöpfbarkeit sind ein wichtiger Aspekt bei Sarkoidose wie bei anderen chronischen Erkrankungen. Die Fatigue Assessment Scale (FAS), bestehend aus 10 Fragen, wobei 5 die körperliche und 5 die mentale Abgeschlagenheit messen, ist das einzig validierte, auf Selbsteinschätzung basierende Instrument zur Erfassung der Müdigkeit bei Sarkoidose [57]. Mehrere Studien haben die Reliabilität und Validität des FAS bei Sarkoidose bestätigt [58-61]. FAS Werte unter 22 zeigen an, dass keine Müdigkeit vorliegt, Werte zwischen 22 und 34 zeigen eine milde bis moderate Müdigkeit, Werte über 35 zeigen eine gravierende Müdigkeit an.

In einer Studie hatten junge Sarkoidosepatienten eine viel höhere Prävalenz von Müdigkeit verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, aber diese Differenz verschwand bei älteren Patienten. Weibliche Sarkoidose PatientInnen waren mehr von Müdigkeit betroffen als Männer. Der sozioökonomische Status steht in

Beziehung zur Müdigkeit insofern, als der Beschäftigungsstatus, das Bildungsniveau und eine Lebensgemeinschaft mit einem Partner mit geringerer Müdigkeit assoziiert ist [61].

3.12.3 Messinstrument zur Erfassung von Dyspnoe

Dyspnoe im Rahmen einer Sarkoidose kann eine deutliche Einschränkung für die Patienten im Alltag darstellen. Situationen wie das Erledigen von beruflichen Verpflichtungen, sportliche Betätigungen, wie auch die Teilnahme an gesellschaftlichen Ereignissen können dadurch beeinträchtigt sein. Dyspnoe kann anhand der Borg Skala erfasst werden [62], die häufig vor und nach dem 6 Minuten Gehstest verwendet wird. Dyspnoe kann aber auch mittels des Modified Medical Research Council (MRC) Dyspnoe Score erfasst werden, der jedoch für Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen entwickelt wurde [63].

Tabelle 4: Modified Medical Research Council (MRC) Dyspnoe Score

0	Dyspnoe bei sehr schwerer Anstrengung
I	Dyspnoe bei schnellem Gehen
II	Langsameres Gehen als Gleichaltrige aufgrund von Dyspnoe oder Stehenbleiben bei normalem Schrittempo
III	Dyspnoe bei einer Gehstrecke von etwa 100 m
IV	Dyspnoe beim An- oder Anziehen. Das Verlassen des Hauses ist nicht möglich

Entnommen aus [64] und übersetzt

4 Fragestellungen

Folgende Fragen sollen zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen und kardialen Sarkoidose beantwortet werden. Zur Beantwortung der Fragen werden die im Rahmen der Literatursuche identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen herangezogen.

Hat die Analyse von Biomarkern im Atemkondensat einen Stellenwert in der Diagnostik der pulmonalen Sarkoidose?

Ist die aus der Bronchoalveolären Lavage ermittelte CD4/CD8 Ratio zur Diagnose einer Sarkoidose geeignet?

Welchen Stellenwert hat die EBUS-TBNA Untersuchung in der Diagnostik einer Sarkoidose?

Welchen klinischen Nutzen hat eine PET/CT Untersuchung zusätzlich zur routinemäßigen Abklärung von Patienten mit Sarkoidose?

Was ist der Benefit einer Kortikosteroidtherapie bei pulmonaler Sarkoidose?

Was ist der Benefit von Tumornekrosefaktor Hemmer bei pulmonaler Sarkoidose?

Welchen klinischen Nutzen hat die Myokardbiopsie?

Welchen prognostischen Wert haben Myokardnarben, nachgewiesen durch eine verzögerte Gadolinium Kontrastmittelanreicherung im kardialen MRT bei Patienten mit bekannter oder suszipierter Sarkoidose?

Welche Wirksamkeit hat eine Therapie mit Glukokortikoiden bei kardialer Sarkoidose?

5 Methodik

Literaturrecherchen wurden in PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Cochrane Library, KSR (Kleijnen Systematic Reviews) Evidence Database, Guidelines International Network (<https://www.g-i-n.net/>), Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>) sowie auf den Webseiten wissenschaftlicher Gesellschaften (American Thoracic Society und European Respiratory Society) durchgeführt. Zusätzlich wurden die Referenzen der inkludierten Publikationen gesichtet um weitere relevante Publikationen zu identifizieren und es erfolgte eine Recherche an der Universitätsbibliothek Würzburg.

Zur Beantwortung der Fragestellungen erfolgte eine Literatursuche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen vom 7.2. bis 14.2.2019, am 28.6.2019 wurde eine Update Suche durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt.

Eingeschlossen wurden systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, sowie narrative Reviews, Leitlinien und Konsensus Statements, berücksichtigt wurden deutsch- und englischsprachige Publikationen.

Suchworte: "Sarcoid*", "Sarcoidosis", "Pulmonary", "Heart" "Sarcoidosis", "Cardiac sarcoid", "Adrenal Cortex Hormones", "Positron-Emission Tomography" "Positron Emission Tomography Computed Tomography", "Respiratory Function Tests", "Bronchoalveolar Lavage Fluid", "Magnetic Resonance Imaging", "Computed Tomography", "Biopsy, Fine-Needle", "Fluorine-18 deoxyglucose", "Tomography, Emission-Computed", "Breath Tests", "Biomarkers/analysis"

6 Diagnostik der pulmonalen Sarkoidose

Die Kombination von Anamnese, klinischer Symptome, Laborparameter und bildgebender Diagnostik mit histologischer Sicherung erhöht die diagnostische Trefferwahrscheinlichkeit bei vermuteter Sarkoidose [65]. Drei Diagnosekriterien, entsprechend einem internationalen Konsens [27], sind für die Diagnose einer Sarkoidose entscheidend: 1) ein kompatibles klinisches und radiologisches Bild, 2) der histopathologische Nachweis von nicht-verkäsenden Granulomen und 3) der Ausschluss von anderen Erkrankungen mit ähnlichen Befunden. Bestimmte Sarkoidose-spezifische Syndrome, wie das Löfgren und Heerfordt Syndrom können allein auf Basis des klinischen Bildes ohne Gewebebiopsie diagnostiziert werden [66].

6.1 Anamnese

Eine Anamneseerhebung insbesondere zu ungewolltem Gewichtsverlust, Nachtschweiß, thorakalen Schmerzen, Husten, Dyspnoe, allgemeine Abgeschlagenheit und subfebrilen Temperaturen, sowie eine Berufs- und Medikamentenanamnese ist obligat.

6.2 Laboruntersuchungen

Zur routinemäßigen Abklärung bei Verdacht auf eine Sarkoidoseerkrankung zählt die Bestimmung eines Differentialblutbildes (Neutrophile, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Basophile, Unreife Granulozyten), der Entzündungswerte (CRP) sowie der Nierenfunktionsparameter.

6.2.1 Weitere Befunde

Neben Laboruntersuchungen sollte bei Verdacht auf Sarkoidose auf HIV und Tuberkulose getestet werden [13, 18]. Aufgrund einer bei Sarkoidose häufig auftretenden Störungen der T-Zellfunktion [67] sollte ein Interferon Gamma

Release Assay, der sensitiver ist in der Identifikation einer latenten Tuberkulose als der Tuberkulin Hauttest, eingesetzt werden [18, 68, 69].

6.2.2 Biomarker

Etablierte serologische Tests zur Diagnose einer Sarkoidose existieren zurzeit nicht. Das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), wird von Epitheloidzellen produziert und ist in ca. 50 bis 75% bei Sarkoidose erhöht. Die Sensitivität (57%) und der negative prädiktive Wert (60%) sind aber zu gering, um die Diagnose einer Sarkoidose zu stellen; allenfalls kann ein erhöhter Wert den Verdacht auf eine Sarkoidose stützen [65, 70]. Zur Verlaufskontrolle ist ACE nicht validiert, zumal es nicht mit der Krankheitsaktivität korreliert und sich unter Therapie individuell unterschiedlich verhält [65, 71-73]. Ob eine ACE Bestimmung zur Verlaufskontrolle angezeigt ist, sollte daher auch individuell entschieden werden.

Der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) ist aufgrund der CD4-Zell-Aktivierung bei Sarkoidose erhöht [73], es konnte eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität und dem Schweregrad gezeigt werden [74]. Allerdings hat sich dieser Parameter bislang weder zur Diagnose, Beurteilung einer Therapieindikation noch als Verlaufsparemeter unter Therapie etablieren können [65, 75].

Neopterin ist ein Signal-Botenstoff, der von Makrophagen unter Interferon-gamma-Einfluss aus stimulierten T-Lymphozyten gebildet wird. Die Entzündungsaktivität der Makrophagen lässt sich mit Hilfe des Neopterin-Spiegels erfassen. Der Serumspiegel von Neopterin kann jedoch im Normalbereich liegen, obwohl eine Sarkoidose vorliegt. Neopterin ist nur bei 40 % der Patienten mit aktiver Sarkoidose erhöht [23].

6.3 Atemkondensat

Die Analyse der Ausatemluft wird als ein vielversprechender Ansatz zur Identifikation von Entzündungsmarkern bei einer Vielzahl von respiratorischen Erkrankungen angesehen [76]. Da in der Mehrzahl der Patienten die Lunge von Veränderungen im Zuge der Sarkoidose betroffen ist, könnte die Analyse der

Ausatemluft neue Erkenntnisse in der Immunpathologie der Sarkoidose bringen. Die Analyse der Ausatemluft (EBC) ist eine einfache nicht-invasive Methode zur Gewinnung einer Vielzahl von chemischen und biochemischen Bestandteilen, die sich als Gas im Atemkondensat lösen, mit dem Wasser verdampfen oder als Aerosol aus der Lunge herausgelöst werden und so in das Atemkondensat gelangen. Nicht-invasive Biomarker könnten zur Differenzierung von klinischen Phänotypen dienen, sowie zur Identifikation des Progressionsrisikos der Erkrankung und zum Therapiemonitoring.

Zur Beantwortung der Frage welchen Stellenwert die Analyse von Biomarkern in der Ausatemluft hat, wurde ein systematischer Review herangezogen [77]. Es wurden 21 Studien identifiziert, die neben flüchtigen organischen Verbindungen 25 Biomarker untersuchten. In 20 Studien wurden Biomarker bei Patienten mit Sarkoidose und Gesunden analysiert mit dem Ziel diese voneinander unterscheiden zu können, allerdings mit erheblichen methodischen Mängeln. In zehn Studien wurden Biomarker im Atemkondensat gemessen, während die anderen Biomarker direkt im exhalieren Atemgas bestimmt wurden. Vier Studien untersuchten die jeweiligen Biomarker der Ausatemluft in Relation zur Konzentration in der Bronchoalveolärlavage und Blut. Vier Studien untersuchten Zytokine und Entzündungsmarker im Atemkondensat, nämlich Cysteinyl-Leukotriene, Leukotrien B₄, Tumornekrosefaktor- α (TNF α), Neopterin, Transforming growth factor- β 1 und Interleukin-27. Exhalierendes Stickoxid (NO) wurde in sechs Studien, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) in einer Studie untersucht. Eine Metaanalyse von vier Studien, die Stickoxid in der Ausatemluft bestimmten, fand sich kein Unterschied zwischen Sarkoidosepatienten und gesunden Kontrollen. Erhöhte Biomarker bei Sarkoidose fanden sich unter anderem für 8-Isoprostane, Kohlenmonoxid, Neopterin, TGF- β 1, TNF α und einigen Metallen wie Chrom und Nickel, allerdings mit inkonsistenten oder statistisch nicht signifikanten Resultaten. Die wissenschaftliche Evidenz für Biomarker in der Ausatemluft für Diagnosestellung und Therapiemonitoring der Sarkoidose ist inkonklusiv. Ein Einsatz von exhalieren Biomarkern hat derzeit keine klinische Relevanz.

6.4 Lungenfunktionsdiagnostik

Unter Spirometrie versteht man die Messung von statischen und dynamischen Lungenfunktionsparametern sowie Atemflüssen. Sie kann kontinuierlich zur Messung der Ventilation oder mittels willkürlicher und maximaler Atmungsmanöver (forcierte Spirometrie) zur Bestimmung definierter Volumina und Atemstromstärken erfolgen [78]. Eine bodyplethysmographische Untersuchung erlaubt die Messung der funktionellen Residualkapazität und des spezifischen Atemwegswiderstandes als primäre Messparameter. In Kombination mit tiefer Expiration und Inspiration kann die totale Lungenkapazität und das Residualvolumen ermittelt werden [79]. Bei Vorliegen einer pulmonalen Sarkoidose, auch bei isolierter bilateraler Lymphadenopathie, soll zur Beurteilung von funktionellen Einschränkungen eine Lungenfunktionsdiagnostik mit Bestimmung der dynamischen und statischen Lungenvolumina sowie der Diffusionskapazität erfolgen [65].

Die Lungenfunktionsprüfung kann bei Patienten mit Sarkoidose pathologisch eingeschränkt sein, ohne spezifisches diagnostisches Muster [5, 22, 80, 81]. In der Literatur wird häufig eine restriktive Einschränkung der Lungenfunktion beschrieben [73, 82, 83], allerdings findet sich auch bei einem beträchtlichen Teil eine obstruktive Ventilationsstörung [84-86]. Bis zu 30% der Patienten mit einer Lungenfunktionseinschränkung weisen eine obstruktive Ventilationsstörung auf, möglicherweise bedingt durch eine granulomatöse Entzündung der Bronchialschleimhaut [87], infolge einer Stenose [88] oder einer Atemwegsüberempfindlichkeit [4, 80, 89]. Es gibt nur eine bedingte Korrelation zwischen der forcierten Vitalkapazität und dem Grad der vom Patienten berichteten Atemnot [90]. Allerdings können Lungenfunktionsparameter normal sein, auch wenn deutliche Veränderungen in der Bildgebung sichtbar sind [91]. In einer Studie [92] hatten nur 14,6% von konsekutiv eingeschlossenen, neu diagnostizierten Sarkoidosepatienten eine Restriktion oder gemischte Restriktion und Obstruktion [93].

6.5 Diffusionskapazitätsmessung

Die Messung der Diffusionskapazität (DLCO) erlaubt Aussagen über den Gasaustausch, die Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe in der Lunge, in Abhängigkeit von der jeweils diffusionswirksamen Oberfläche der Alveolen und Kapillaren. Darüber hinaus können auch eine Anämie, ein ausgeprägter Nikotinabusus, eine Herzinsuffizienz, eine Pulmonalembolie, Emphysem oder eine pulmonale Hypertonie Einfluss auf die Diffusionskapazität haben, die zu einer Erniedrigung der DLCO führen. Eine verminderte Diffusionskapazität bei Sarkoidose wird häufig bei interstitieller Beteiligung beobachtet, ist aber ein eigenständiger Parameter, unabhängig von einer Restriktion oder Obstruktion, und kann auf eine Sarkoidose-assoziierte pulmonale Hypertension (PH) zurückzuführen sein [65, 80, 94-96].

Eine Studie, die Patienten mit nachgewiesener Sarkoidose mit normalen radiologischen Befunden und Lungenfunktionsparametern inkludierte, legt den Schluss nahe, dass Beeinträchtigungen der Diffusionskapazität trotz normaler Lungenfunktion vorliegen können [97]. Eine Erniedrigung der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität hatte eine höhere Frequenz von abnormalen Belastungsreaktionen, vor allem der Oxygenierung, zur Folge.

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik wie auch der Diffusionskapazität, spielen insbesondere bei der Entscheidungsfindung eine Rolle, ob eine Therapie notwendig ist oder ob ein abwartendes Verhalten eingenommen wird [2]. Der prognostische Wert der Lungenfunktionsdiagnostik wird durch eine Studie gestützt, die berichtet, dass ein zusammengesetzter physiologischer Index (CPI) Score größer als 40 ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität ist. Der CPI ist ein gewichteter Index abgeleitet von den prozentuellen Abweichungen der erwarteten Werte für FVC, FEV1 und DLCO [98].

6.6 Echokardiographie und Rechtsherzkatheter

Eine vaskuläre Lungenbeteiligung kann durch unterschiedliche Mechanismen zu einer pulmonalen Hypertension führen [99, 100]. Es gibt keine exakten Angaben

zur wahren Prävalenz der Sarkoidose-assoziierten pulmonalen Hypertension und Angaben variieren zwischen 5 bis 20% [101-104], abhängig von der Studienpopulation und den Methoden zur Diagnose und Definition der pulmonalen Hypertension. Eine pulmonale Hypertension findet sich aber in über 50% der Patienten mit persistierender Dyspnoe [95, 105]. Eine pulmonale Hypertension ist definiert als mittlerer Pulmonalarteriendruck größer als 25 mmHg im Rechtsherzkatheter in Ruhe gemessen [99].

Die transthorakale Echokardiographie ist das am häufigste eingesetzte nicht-invasive diagnostische Screening-Verfahren zur Diagnose der PH und spielt in der diagnostischen Abklärung eine zentrale Rolle, da sie die Auswirkungen der PH auf das Herz visualisiert und durch „continuous wave“ - Doppler - Messungen eine Abschätzung des systolischen PAP ermöglicht [106]. Allerdings ist die Genauigkeit bei fortgeschrittenen respiratorischen Erkrankungen niedrig [107-110]. Die ESC/ERS Leitlinie [99] empfiehlt eine Graduierung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PH als hoch, intermediär oder gering, basierend auf der Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit in Ruhe und dem Vorliegen zusätzlicher echokardiographischer Variablen, die auf eine PH hindeuten. Patienten mit klinischen oder echokardiographischen Zeichen einer manifesten PH und/oder einer deutlichen rechtsventrikulären Dysfunktion sollten daher für die definitive Diagnose einer PH zu einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) überwiesen werden. Die RHK ist der Goldstandard in der PH-Diagnostik, sowohl zur Bestätigung als auch zum definitiven Ausschluss der Erkrankung. Trotz Invasivität ist sie unverzichtbar in der exakten Beurteilung der pulmonalen Zirkulation und der Funktion des rechten Herzens [99, 111, 112]. Nur mittels RHK kann der die Erkrankung definierende mittlere Pulmonalarteriendruck exakt bestimmt werden. Die Bestimmung von BNP (B-type natriuretic peptide) bzw. des NTproBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) kann im Rahmen der initialen Diagnostik und für Verlaufsuntersuchungen hilfreich sein. Jedoch sind BNP/NTproBNP-Erhöhungen nicht spezifisch für eine PAH [113].

Zwischen dem mittleren Pulmonalarteriendruck und der Diffusionskapazität besteht eine inverse Korrelation [105]. Eine Sarkoidose-assoziierte pulmonale

Hypertension ist mit einer reduzierten Leistungsfähigkeit verbunden. Einige Lungenfunktionsparameter korrelieren mit der Sarkoidose-assoziierten pulmonalen Hypertension, wie eine erniedrigte forcierte Vitalkapazität (FVC), erniedrigte Totalkapazität [103] und eine herabgesetzte Diffusionskapazität [102]. Allerdings kann eine pulmonale Hypertension auch bei fast normalen Lungenfunktionswerten vorliegen. Eine echokardiographische Studie berichtet eine Prävalenz der PH von 28% von 127 Patienten mit Sarkoidose mit fast normalen Lungenfunktionswerten, definiert als forcierte Vitalkapazität größer als 70%, forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV1) größer als 70% und Diffusionskapazität von Kohlenmonoxid größer als 60% [114]. Ein Verdacht auf pulmonale Hypertension besteht bei Vorliegen fortschreitender Dyspnoe auch dann, wenn Lungenfunktionswerte sich nicht verändern [101].

6.7 Belastungsuntersuchungen

Kardiopulmonale Belastungsuntersuchungen sind sinnvoll in der Detektion eines beeinträchtigten Gasaustauschs unter Belastung und bei der Unterscheidung von kardialer, pulmonaler oder anderer Ursachen bei unklarer Dyspnoe [115-118].

6.7.1 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie, eine Kombination aus Spirometrie und Ergometrie, ist eine Untersuchung zur Leistungsdiagnostik und erlaubt die Beantwortung der Frage, welche Leistung maximal erbracht werden kann. Außerdem können die an der Leistungserbringung beteiligten Organe, Lunge, Herz, Kreislauf, Muskeln im Zusammenspiel beurteilt werden.

Eine Spiroergometrie hilft bei der Diagnose einer ventilatorischen Leistungslimitierung im Falle normaler lungenfunktioneller Werte, aber Angabe von respiratorischen Beschwerden [65]. Eine Studie fand eine signifikante Korrelation zwischen ventilatorischen Parametern und Ergebnissen der kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung. Gasaustauschstörungen können detektiert werden bevor Lungenfunktionsparameter in Ruhe pathologisch sind [119]. Zur Beurteilung der

körperlichen Belastungsfähigkeit findet die Spiroergometrie mit Messung der maximalen Sauerstoffaufnahme auch bei Patienten mit PH Anwendung. Dabei zeigen sich Veränderungen einer kardiopulmonalen Funktionseinschränkung, die jedoch nicht spezifisch für die PH sind. Kardiopulmonale Belastungsuntersuchungen sind ein gutes Instrument um den Einfluss der Sarkoidose auf die Leistungsfähigkeit quantitativ und im Verlauf erfassen zu können.

6.7.2 Sechs Minuten-Gehtest

Bei Sarkoidose besteht keine Übereinstimmung zwischen dem Grad der Dyspnoe und der lungenfunktionellen Einschränkung und dem Lungenröntgen [22, 120]. Um Dyspnoe besser erfassen zu können, wurden unterschiedliche Testverfahren bei Patienten mit Sarkoidose vorgeschlagen, wie der Medical Research Council (MRC) Dyspnoe Score [121], der Mahler Index [122] und die visuelle Analogskala von Borg [62]. Alle diese Instrumente wurden ursprünglich für Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung entwickelt.

Der 6-Minuten-Gehtest (6MWD) ist ein Instrument zur Evaluierung von Kurzatmigkeit bei unterschiedlichen pulmonalen und kardialen Erkrankungen [120, 123-125] und wurde auch bei Sarkoidose untersucht. In 2002 publizierte die American Thoracic Society Leitlinien zur Durchführung und Standardisierung des 6-Minuten-Gehtests zur Minimierung der Variabilität der Ergebnisse [126]. Über die Zeitspanne von sechs Minuten geht der Patient möglichst schnell auf einer ebenen Strecke. Pausen und Tempowechsel während dieser Zeit sind erlaubt und im Anschluss wird die zurückgelegte Wegstrecke gemessen. Ergänzend kann eine Messung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung erfolgen. Anhand eines Nomogramms erfolgt ein Vergleich der Gehstrecke zur gesunden Normalbevölkerung.

Belastungstests zeigen bei vielen Patienten mit Sarkoidose Auffälligkeiten [118, 127-129]. In Studien von Patienten mit Sarkoidose hat sich gezeigt, dass Faktoren wie die Muskelkraft [130], psychosoziale Faktoren, die ebenfalls die Muskelkraft

beeinflussen, die inspiratorische Muskelkraft [131], Erschöpfung [132] und eine pulmonale Hypertension [133] Einfluss auf die Einschränkung der Gehdistanz im 6-Minuten-Gehtest [134] haben können. Eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit bzw. Reduktion der Gehdistanz im 6-Minuten-Gehtest kann durch andere Faktoren als die Sarkoidose per se verursacht sein.

6.8 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie mit anschließender Materialgewinnung ist ein essentieller Bestandteil der Diagnosesicherung einer Sarkoidose. Außer bei der typischen Manifestation eines Löfgren-Syndroms wird eine Biopsie empfohlen [83, 135, 136]. Eine weniger invasive Methode als die Biopsie stellt die bronchoalveoläre Lavage (BAL) dar. Der klinische Nutzen der aus der bronchoalveolären Lavage Flüssigkeit gewonnenen Zellanalyse für die Diagnose und das Management von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen wird allerdings kontroversiell diskutiert [137]. Die Verlässlichkeit der CD4/CD8 Ratio zur Diagnose einer Sarkoidose wird in Studien unterschiedlich bewertet [135].

6.8.1 Bronchoalveoläre Lavage

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) dient der Materialgewinnung von zellulären und azellulären Komponenten der distalen Bronchiolen und Alveolen. Es erfolgt eine Instillation von 0,9% NaCl-Lösung über das Bronchoskop und im Anschluss eine Absaugung der Flüssigkeit.

Für Sarkoidose charakteristische Befunde in der BAL sind eine normale oder nur leicht erhöhte Gesamtzellzahl mit überwiegend Lymphozyten, üblicherweise normalem Anteil von Eosinophilen und Neutrophilen und Fehlen von Plasmazellen und schaumigen Alveolarmakrophagen [138]. Eine Erhöhung der Lymphozyten findet sich in 90% der Patienten mit Sarkoidose zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, unabhängig vom Stadium der Sarkoidose. Patienten mit aktiver Erkrankung haben tendenziell höhere Lymphozytenzahlen als solche mit inaktiver, aber die Bandbreite ist groß und die BAL kann auch in 10% bis 15% der Patienten normal sein [139].

Eine Lymphozytose in der BAL ist nicht spezifisch für Sarkoidose, da sie auch in einer Reihe von anderen Erkrankungen wie der exogen-allergischen Alveolitis (EAA), der nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie (NSIP) oder der kryptogen organisierenden Pneumonie (COP) vorkommt. Diese Erkrankungen zeigen normalerweise im Gegensatz zur Sarkoidose eine zusätzliche Erhöhung der Eosinophilen, Neutrophilen und Mastzellen [139].

Der Stellenwert der CD4/CD8 ist aufgrund der hohen Variabilität der Sarkoidose Gegenstand von Diskussionen [140]. Nur ca. 55% der Patienten mit Sarkoidose haben eine erhöhte CD4/CD8 Ratio und ist sogar in 15% der Patienten mit Sarkoidose erniedrigt.

Zur Beantwortung der Frage ob die CD4/CD8 Ratio zur Diagnose einer Sarkoidose geeignet ist, wurde ein systematischer Review herangezogen [135]. 16 Publikationen wurden in die Meta-Analyse eingeschlossen [141-156].

Die Sensitivität der CD4/CD8 Ratio hatte eine Bandbreite von 0,54 bis 1,00, die gepoolte Sensitivität war 0,70 (95%CI, 0,64–0,75). Die Spezifität hatte eine Bandbreite von 0,70 bis 1,00, die gepoolte Spezifität war 0,83 (95% CI, 0,78–0,86). Die Analyse der Studienqualität zeigte Unterschiede in der Qualität der inkludierten Studien und dass die Qualität der Studien einen Einfluss auf die in den Studien berichtete diagnostische Güte der CD4/CD8 Ratio hat. Die in die Meta-Analyse inkludierten Studien verwendeten unterschiedliche Schwellenwerte für die CD4/CD8 Ratio, die üblicherweise zwischen 2 und 4 liegen. Es existiert allerdings kein international anerkannter Standard welcher Schwellenwert verwendet werden sollte. Die unterschiedlichen Schwellenwerte hatten jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der CD4/CD8 Ratio. Dies steht in einem gewissen Widerspruch zu früheren Studien, die gezeigt haben, dass eine CD4/CD8 Ratio ≥ 3.5 die Diagnose einer Sarkoidose sehr wahrscheinlich macht, aber nicht spezifisch genug ist um damit alleine die Diagnose zu stellen zu können [139, 153].

Es finden sich mehrere Einflussfaktoren, die die CD4/CD8 Ratio beeinflussen können. Ein Faktor ist das Rauchen, das die totale Zellzahl, wie auch den Anteil der CD8+ Zellen erhöhen und die CD4/CD8 Ratio erniedrigen kann [157, 158].

Auch das Stadium einer Sarkoidose kann Auswirkungen auf die Ergebnisse haben. Bei einem höheren Stadium nimmt die Anzahl der CD8+ Zellen zu, die Anzahl der CD4+ Zellen nimmt ab, das zu einer Erniedrigung der CD4/CD8 Ratio führt [159]. Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass die diagnostische Sensitivität der CD4/CD8 Ratio mit höheren Sarkoidosestadien sinkt [147]. Unter einer Therapie mit Kortison kann es durch eine Veränderung der Lymphozytenzahl ebenfalls zu einer Veränderung des CD4/CD8 Index kommen [160]. Ein weiterer beeinflussender Faktor ist die Rückgewinnungsrate der BAL

Die Bestimmung der CD4/CD8 Ratio aus der BAL kann in der Diagnostik einer Sarkoidose insofern helfen, dass eine erhöhte Ratio mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung spricht, wenn typische klinische und radiologische Bilder vorliegen. Allerdings ist die CD4/CD8 Ratio für sich alleine nicht spezifisch oder selektiv genug.

6.9 Biopsische Verfahren

Da häufig eine pulmonale Beteiligung vorliegt, wird versucht mittels Bronchoskopie histologische und/oder zytologische Proben zu entnehmen [2, 26]. Es besteht Konsens, dass eine biopsische Sicherung der Sarkoidose bei Erstdiagnose anzustreben ist, da eine spätere Diagnosesicherung insbesondere unter Therapie häufig erschwert ist und eine etwaige Therapienotwendigkeit im weiteren Verlauf nicht abgeschätzt werden kann [2, 13, 161]. Die transbronchiale Lungenbiopsie (TBLB), die endobronchiale Biopsie (EBB) und die transbronchiale Nadelaspiration (TBNA) sind derzeit die am häufigsten verwendeten Methoden zum Nachweis von Granulomen bei Sarkoidose [162].

6.9.1 Transbronchiale Lungenbiopsie

Die transbronchiale Lungenbiopsie (TBLB) erzielt ähnliche Ausbeuten wie die konventionelle transbronchiale Nadelaspiration (TBNA) [163, 164]. Außer beim Vorliegen eines Löfgren-Syndroms soll die Diagnose mittels Histologie unterstützt werden. Dabei wird typischerweise der Nachweis von epitheloidzelligen, nicht-

verkäsenden Granulomen erwartet [4]. Die TBLB hat eine langjährige Tradition für die Diagnose der pulmonalen Sarkoidose [13]. Mithilfe der flexiblen fiberoptischen Bronchoskopie können transbronchiale Lungenbiopsien entnommen werden. Abhängig vom Erkrankungsstadium, höher im Stadium II als im Stadium I [165], der Erfahrung des Untersuchers und der Anzahl der Biopsien [166, 167], können mittels transbronchialer Lungenbiopsien diagnostisch verwertbare Proben gewonnen werden [26, 168, 169]. Potentielle Komplikationen sind ein Pneumothorax in 2% der Fälle und Hämoptysen in 5% [139].

6.9.2 Endobronchiale Biopsie

Eine endobronchiale Biopsie (Zangen- oder Kryobiopsie) kann zur diagnostischen Ausbeute der TBLB beitragen, vor allem wenn eine makroskopische Auffälligkeit der Bronchialschleimhaut vorliegt. Allerdings konnten sich auch bei normaler Schleimhaut in 30% Granulome in der Histologie nachweisen lassen [162, 170, 171].

6.9.3 Transbronchiale Nadelaspiration

Die nicht-sonographisch gesteuerte TBNA alleine hat eine variable Erfolgsrate von 42% bis 76%, mit einer höheren Ausbeute im Stadium I [172-174], daher wird TBNA als Routineuntersuchung selten angewendet [175, 176]. Die Kombination von konventioneller TBNA, EBB und TBLB kann die diagnostische Ausbeute auf 70% bis 90% erhöhen [163, 172, 177], kann aber mit einer Zunahme der Untersuchungsdauer und Komplikationen verbunden sein.

6.9.4 Mediastinoskopie

Die Mediastinoskopie dient der Probennahme von mediastinalen Lymphknoten [178] und kann bei Verdacht auf eine Lymphomerkkrankung indiziert sein. In der Diagnostik der Sarkoidose ist sie jedoch nur in seltenen Fällen erforderlich. Die Untersuchung hat eine Morbidität von 0,6 bis 3,7% und eine Mortalität von 0,2%, [179], abhängig von der Erfahrung des Untersuchers [180]. Die diagnostische

Ausbeute für eine mediastinale Adenopathie liegt zwischen 82% und 97% [181-183], ist aber letzter Ausweg, wenn alle anderen Methoden kein Ergebnis bringen.

6.9.5 EBUS-TBNA

Die sonographisch (endobronchiale Ultrasonographie, EBUS) gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration (EBUS-TBNA) hat die Mediastinoskopie weitestgehend abgelöst. Mittels TBNA können sowohl die mediastinalen und/oder hilären Lymphknoten als auch das Lungenparenchym mittels transbronchialer Lungenbiopsie (TBLB) erreicht werden [2]. Durch die Kombination von EBUS und TBNA lässt sich die diagnostische Ausbeute verbessern. Außerdem wird dadurch die Häufigkeit von deutlich invasiveren Methoden wie die Mediastinoskopie zur Gewinnung von histologischen Proben verringert. In den meisten Zentren wird primär die EBUS-TBNA (ultrasound-guided transbronchial needle aspiration) durchgeführt [184]. Am häufigsten kommt die EBUS-TBNA Untersuchung zum Malignitätsausschluss zur Anwendung, jedoch wird sie immer öfter zum Nachweis einer benignen Erkrankung, wie beispielsweise einer Sarkoidose, herangezogen [162].

Das EBUS-Punktionsbronchoskop ermöglicht neben der sonographischen Darstellung auch die sonographisch-kontrollierte Feinnadelaspiration extrabronchialer Strukturen, insbesondere der mediastinalen und hilären Lymphknoten [184]. Das EBUS-Bronchoskop beinhaltet eine spezielle EBUS-TBNA-Nadel. Diese wird durch den Arbeitskanal vorgeschoben, um extrabronchiale Strukturen unter Ultraschallkontrolle zu punktieren [184]. Ein für eine Sarkoidose typisches Bild in der Endosonographie sind mehrere, sich aneinanderschmiegende Lymphknoten ohne stark raumfordernden Charakter an mehreren Lymphknotenstationen beidseits [184]. Ein prospektiver Vergleich zwischen dem konventionellem Vorgehen (TBLB und EBB) und der EBUS-TBNA zeigte eine signifikant verbesserte Diagnostik durch den Einsatz der EBUS-TBNA (53% vs. 80%) [143]. Mehrere prospektive Studien haben die Effektivität und Sicherheit der EBUS-TBNA bei der Diagnose von Sarkoidose untersucht.

Ein systematischer Review und Metaanalyse [162] untersuchte die diagnostische Ausbeute und Sicherheit von EBUS-TBNA bei Sarkoidose und inkludierte 15 Studien, neun prospektive [185-193], sechs retrospektive [194-199] mit insgesamt 553 Patienten mit Sarkoidose. Die diagnostische Genauigkeit beträgt 54% bis 93% mit einer gepoolten Genauigkeit von 79% (95% CI, 71% - 86%), mit einer höheren diagnostischen Genauigkeit in prospektiven Studien (83,9%) als in retrospektiven Studien (74,3%). Nur fünf Komplikationen wurden berichtet. Zehn weitere Studien [143, 200-207] mit 573 Patienten wurden in einer aktualisierten Suche identifiziert [208]. Diese Studien, gemeinsam mit den Studien von Agarwal [162] ergeben eine gepoolte diagnostische Genauigkeit von 78,2% (95% CI, 75,6 – 80,4).

Eine Metaanalyse aus 2015 [209] untersuchte die Rolle von EBUS-TBNA in Studien, die unselektierte Patienten mit Lymphadenopathie, diagnostiziert in bildgebenden Untersuchungen unabhängig von der vermuteten klinischen Ätiologie, konsekutiv inkludierten. 14 Studien mit insgesamt 2097 Patienten erfüllten die Auswahlkriterien [190, 192, 194, 198, 202, 210-218]. Die mediane Prävalenz von Sarkoidose lag bei 15%. EBUS-TBNA hat eine gepoolte diagnostische Ausbeute von 0,79 (Standardabweichung 0,24), eine gepoolte Sensitivität von 0,84 (95% Konfidenzintervall (CI), 0,79–0,88) und eine gepoolte Spezifität von 1,00 (95% CI, 0,99-1,00), wobei retrospektive Studien eine schlechtere Sensitivität zeigten als prospektive. Die Ergebnisse von EBUS-TBNA für die Diagnose einer Sarkoidose in einer klinisch unselektierten Population sind vergleichbar mit den berichteten Ergebnissen aus Studien mit selektierten Patienten. In einer Metaanalyse aus 2016 [219] wurde die diagnostische Ausbeute von EBUS-TBNA versus Standard Bronchoskopie bei Sarkoidose untersucht. Sechzehn Studien mit insgesamt 1823 Teilnehmern wurden inkludiert [143, 188, 193, 195, 199, 203, 204, 206, 207, 220-226], sieben retrospektive, fünf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und vier prospektive Studien. Der Vergleich von EBUS-TBNA versus transbronchialer Lungenbiopsie (TBLB) für die Diagnose einer Sarkoidose ergab eine deutlich höhere diagnostische Ausbeute von EBUS-TBNA gegenüber TBLB. Der Vergleich von EBUS-TBNA plus TBLB plus endobronchialer Biopsie (EBB) versus konventioneller TBNA plus TBLB plus EBB ergab keinen signifikanten Unterschied in der diagnostischen Ausbeute. Das

Ergebnis dieser Metaanalyse legt nahe, dass EBUS-TBNA eine sehr gute diagnostische Ausbeute für die Diagnose einer Sarkoidose hat, speziell in Kombination mit TBLB und/oder EBB.

Die häufigsten Komplikationen von EBUS-TBNA sind Blutungen, wobei massive Blutungen sehr selten sind, ebenfalls ein durch EBUS-TBNA bedingter Pneumothorax (0,03% bis 0,52 %). Weitere seltene mögliche Komplikationen sind eine Mediastinitis mit einem Risiko von 0,1%, extrem selten sind Pneumonie und Sepsis [184].

6.10 Bildgebende Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf eine Sarkoidose wird als erster Schritt eine thorakale Bildgebung empfohlen, entweder zur Diagnosesicherung oder Beurteilung der thorakalen Manifestationen [65].

6.10.1 Konventionelles Lungenröntgen

Trotz neuer bildgebender Technologien hat das konventionelle Lungenröntgen eine entscheidende Rolle für Diagnose, Prognose, Therapieansprechen und Nachbeobachtung. Das Lungenröntgen zeigt Auffälligkeiten in mehr als 90% der Patienten [82, 227-229]. Häufig wird der erste Verdacht auf eine Sarkoidoseerkrankung im Rahmen eines konventionellen Röntgens gestellt. Bis zu 60% der Patienten mit Auffälligkeiten im Lungenröntgen sind symptomfrei [82, 227].

Eine pulmonale Manifestation einer Sarkoidose kann sich in einer mediastinalen Lymphadenopathie, einem parenchymalen Befall bis hin zur Lungenfibrose, einem bronchialen Befall, seltener einem pleuralen Befall oder einer pulmonalen Hypertension äußern [80].

Im konventionellen Thorax-Röntgenbild werden vier radiologische Typen der Sarkoidose nach Scadding unterschieden [230], siehe Tabelle 1. Die Häufigkeit der Typen zum Zeitpunkt der Präsentation wird mit 8% bis 16% Typ 0, mit 25% bis 65% Typ I, 14% bis 49% Typ II, 10% Typ III und 5% Typ IV angegeben [227].

Klinische Symptome und/oder radiologische Merkmale ohne histologische Bestätigung einer Sarkoidose können im Typ I (Reliabilität von 98%) oder Typ II (89%) diagnostisch sein, sind aber im Typ III (52%) oder Typ 0 (23%) zur Diagnosestellung wenig zuverlässig [13]. Andere Ursachen von bilateraler Lymphadenopathie und deutlich weniger häufig als bei Sarkoidose, sind Infektionen (Pilzinfektionen oder Tuberkulose) und Malignome (Lymphome, Bronchuskarzinome oder extrathorakale Karzinome). Symmetrische bilaterale Lymphadenopathien fanden sich in einem Review in nur 3,8% der Lymphome, 0,8% der Bronchuskarzinome und 0,2% der extrathorakalen Karzinome [231]. Asymptomatische bilaterale Lymphadenopathie, in Verbindung mit unauffälliger physikalischer Untersuchung oder akuten Symptomen, wie Uveitis, Polyarthrit oder Erythema nodosum war ein starker Hinweis auf eine Sarkoidose. Deshalb kann auf eine histologische Bestätigung bei den meisten Patienten mit Stadium I Sarkoidose verzichtet werden, unter der Voraussetzung einer raschen und spontanen Restitutio ad integrum [13, 232].

6.10.2 Computertomographie

Auf eine Computertomographie (CT) des Thorax kann bei isolierter bilateraler Lymphadenopathie verzichtet werden; sie sollte aber durchgeführt werden, wenn eine parenchymale Beteiligung vermutet wird oder der Befund insgesamt atypisch für eine Sarkoidose ist [65]. CT Aufnahmen bieten einen tieferen Einblick in die anatomischen Details der Lunge und sind sensitiver in der Darstellung der parenchymalen, mediastinalen und hilären Strukturen als ein konventionelles Röntgen [233, 234]. CT ermöglicht auch vergrößerte Lymphknoten oder parenchymale Infiltrate, die unter der Auflösung eines konventionellen Röntgen liegt, zu detektieren [233-236]. Allerdings wurden Lungenbeteiligungen, histopathologisch nachgewiesen mittels transbronchialer Lungenbiopsie, dokumentiert, auch wenn hochauflösende CT (HRCT) Aufnahmen normal sind [235].

HRCT ist als bildgebender Referenzstandard in der Evaluation von diffusen interstitiellen Lungenerkrankungen akzeptiert [237]. HRCT ist dem konventionellem

CT in der Darstellung der Verteilung und dem Muster von pulmonalen interstitiellen Veränderungen überlegen [232]. Die diagnostische Genauigkeit von CT und konventionellem Lungenröntgen wurde in mehreren Studien von Patienten mit unterschiedlichen diffusen interstitiellen Lungenerkrankungen verglichen [232, 238-243]. Wenn eine sichere Diagnose anhand einer typischen Klinik und eines typischen Musters im Röntgenbild gestellt werden kann, scheint CT keinen wesentlichen zusätzlichen Nutzen, vor allem im Stadium I, zu haben [13, 82, 227, 244]. Hingegen hat die hochauflösende Computertomographie in ausgewählten Fällen im Stadium II, III und IV einen deutlichen diagnostischen Nutzen [13, 82, 227, 232]. Entsprechend dem Experten Konsensus Statement zu Sarkoidose [13] kann CT unter folgenden Umständen indiziert sein: 1) atypische Klinik und/oder atypisches radiologisches Muster, 2) normales Lungenröntgen, aber ein klinischer Verdacht auf Sarkoidose und 3) Detektion von Komplikationen. Eine hochauflösende Computertomographie (HRCT) kann eine aktive Entzündung von irreversibler Fibrose diskriminieren [245-251] und damit eine Bedeutung im therapeutischen Entscheidungsprozess bekommen. Eine Vielzahl von Studien haben Korrelationen zwischen dem Schweregrad der Erkrankung im CT und funktionellen Einschränkungen untersucht [84, 233, 247, 251-258]. Obwohl ein funktionell - morphologischer Zusammenhang besteht, kann eine hochauflösende CT im besten Fall einen kleinen Beitrag im Patientenmanagement leisten, wenn einmal die Diagnose einer pulmonaler Sarkoidose gesichert ist [232].

6.10.3 PET/CT

PET ist ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren, das meist in der Tumordiagnostik eingesetzt wird. Dabei werden radioaktiv markierte Substanzen verwendet, um Stoffwechselforgänge bzw. Zellfunktionen im Körper dreidimensional darzustellen. Es wird eine radioaktive Substanz verabreicht, und deren Verteilung im Körper mit dem PET-Scanner sichtbar gemacht. In den meisten Fällen wird dafür eine Glukose-ähnliche Substanz eingesetzt, die mit dem radioaktiven Isotop Fluor-18 markiert ist (F18-Fluorodesoxyglukose, F18-FDG). Metabolisch aktive Zellen, maligne oder entzündliche, verwerten und nehmen mehr Glucose auf als andere Zellen und zeigen auch eine schnellere Aufnahme von

FDG. Es werden aber auch zunehmend andere radioaktive Stoffe (sog. Radiopharmaka) eingesetzt, wie Ga-68 DOTATOC [259].

PET/CT stellt keine Untersuchungsmethode der ersten Wahl zur Diagnostik einer Sarkoidose dar [260, 261]. Es gibt derzeit keine Evidenz für den Einsatz von FDG PET/CT im Screening, auch angesichts der relativ hohen Kosten und der Strahlenexposition. In den meisten Fällen sollte die Bildgebung mit einem konventionellen Lungenröntgen erfolgen, nur in ausgewählten Fällen gefolgt von einem CT [260]. Allerdings kann PET/CT bei bekannter Sarkoidose bei besonderen Fragestellungen, zur Beurteilung des Therapieansprechens und in der Evaluation einer bekannten oder suszipierten kardialen Sarkoidose indiziert sein [262].

Basierend auf Literaturdaten existieren Empfehlungen für den Einsatz von FDG PET oder PET/CT bei Patienten mit Sarkoidose [262, 263]

- Abklärung von entzündlich aktiver Erkrankung bei Patienten mit persistierenden Symptomen und negativen serologischen Markern
- Beurteilung der Inflammation im radiologischen Stadium IV mit Fibrose
- Abklärung von entzündlich aktiven extrathorakalen Manifestationen einer Sarkoidose oder Abklärung einer kardialen Sarkoidose
- Identifizierung von Entzündungsherden für eine diagnostische Biopsie
- Beurteilung des Therapieansprechens bei refraktärer Sarkoidose

7 Diagnostik der kardialen Sarkoidose

Während 90% aller Sarkoidosepatienten eine Beteiligung der Lunge aufweisen, ist die kardiale Sarkoidose selten [19]. Autopsiestudien zeigen eine hohe Prävalenz einer kardialen Mitbeteiligung von bis zu 30%, während sie für die klinische Symptomatik bei maximal 5% liegt [30, 31]. Man kann davon ausgehen, dass die kardiale Manifestation weitaus häufiger ist als angenommen. Bei Anwendung moderner bildgebender Verfahren wie Echokardiographie, PET, Magnetresonanztomographie liegt der Anteil höher, wird aber beeinflusst durch Selektion des Kollektivs oder die Besonderheiten der betreffenden medizinischen Versorgungsstrukturen [35, 264-269]. Bildgebungsstudien fanden in 3,7% bis 54,9% eine asymptomatische kardiale Beteiligung von Patienten mit extrakardialer Sarkoidose

Tabelle 5: Prävalenz der asymptomatischen CS bei extrakardialer Sarkoidose

Studie/ Jahr/ Referenz	Patienten	% der Patienten mit Bildgebung asymptomatischer CS	Bildgebung
Greulich 2013 [270]	155	25,5	LGE-CMR
Patel 2011 [271]	152	19	LGE-CMR
Patel 2009 [272]	81	25,9	LGE-CMR
Mehta 2008 [273]	62	38,7	PET/LGE-CMR
Smedema 2005 [34]	82	3,7	Meistens CMR, nur einige LGE-CMR
Dhote 2003 [274]	50	14,0	unterschiedlich
Vignaux 2002 [275]	31	54,9	CMR

CS = cardiac sarcoidosis; LGE-CMR = late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance; PET = positron emission tomography.
Entnommen aus [276]

Die Beteiligung des Herzens verläuft oft subklinisch, sodass insbesondere bei plötzlichem Herztod die kardiale Mitbeteiligung oft erst post mortem diagnostiziert wird [35, 277-280]. Eine kardiale Sarkoidose scheint bei jungen Patientinnen häufiger zu sein und kann auch Heranwachsende betreffen [35, 281, 282].

Generell können alle Strukturen des Herzens von der Granulombildung betroffen

sein. Meist jedoch sind das Myokard des linken Ventrikels sowie das Reizleitungssystem beeinträchtigt [19]. Eine Sarkoidose-assoziierte Herzbeteiligung ist differenzialdiagnostisch zu erwägen bei Patienten jungen und mittleren Alters (<50 Jahre), die über kardiale Symptome berichten, oder aber bei Patienten mit bekannter Sarkoidose, die im Krankheitsverlauf brady-tachykarde Rhythmusstörungen, Überleitungsstörungen oder eine Herzinsuffizienz entwickeln [19].

Bei folgenden Konstellationen ist eine kardiale Diagnostik anzuraten [19]

- bereits nachgewiesene extrakardiale Sarkoidose und unklare, neu aufgetretene kardiale Symptome sowie unklare, nichtischämisch bedingte Rhythmusstörungen [9]
- progrediente Herzinsuffizienz im jüngeren Lebensalter [9]

Die drei wesentlichen Manifestationen der kardialen Sarkoidose sind Reizleitungsstörungen, ventrikuläre Arrhythmien und Herzinsuffizienz [283].

7.1 Leitlinien und Kriterien

In der Diagnostik der kardialen Sarkoidose gibt es keinen reliablen Referenzstandard oder international akzeptierten Standard [276, 284]. Von den wenigen Leitlinien werden vor allem zwei in der Literatur als wichtig angesehen und häufig zitiert:

- 1 "Diagnostic Standard and Guidelines for Sarcoidosis" des Japanischen Gesundheitsministeriums (Ministry of Health and Welfare, JMHW), die erstmals 1993 [285] publiziert wurde, mit einem Update 2006 [286] von der Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders und des Japanese College of Cardiology
- 2 "The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument", das 1999 als „A Case Control Etiology of Sarcoidosis Study (ACCESS)“ Sarcoidosis Organ Assessment Instrument entstanden ist um einheitliche Standards für die Wahrscheinlichkeit von Organbeteiligungen bei Sarkoidose zu etablieren

[31]. 2014 wurde von der World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) ein neues ACCESS Instrument entwickelt [287].

2014 wurde auch ein Expertenkonsensus zur Diagnose und Management von Arrhythmien im Rahmen der kardialen Sarkoidose von der Heart Rhythm Society (HRS) publiziert [276].

Sowohl die Japanese Circulation Society (JCS) als auch die Japanese Society of Nuclear Cardiology (JSNC) haben in den letzten Jahren Leitlinien zu nuklearmedizinischen Untersuchungen bei kardialer Sarkoidose publiziert. 2014 empfiehlt die Japanese Society of Nuclear Cardiology den Einsatz von 18-F-FDG PET zur Diagnose der kardialen Sarkoidose [288], ebenso wie der HRS Expertenkonsensus [276]. Ziel der Leitlinie der JSNC aus 2014 ist die Etablierung eines standardisierten Vorgehens für die 18-F-FDG PET Untersuchung [289]. Die Empfehlungen betreffen vor allem drei wichtige Bereiche, die Patientenvorbereitung, die Datenaquisition und die Bildinterpretation.

Im Fokus der Leitlinie der Japanese Circulation Society (JCS) steht das Patientenmanagement im klinischen Bereich im Umgang mit nuklearmedizinischen Untersuchungen des Herzens. 2016 hat die JCS ein Update der Leitlinie aus 2010 [290] publiziert [291, 292]. Diese neuen Leitlinien beinhalten Empfehlungen bei Vorliegen einer histologischen Diagnose bei positiver Myokardbiopsie und für die klinische Diagnose nach einer negativen Myokardbiopsie oder nicht durchgeführten Biopsie. Zusätzlich wurde auch eine Leitlinie zur Diagnose einer isolierten kardialen Sarkoidose entwickelt [293].

Die Kriterien für eine kardiale Mitbeteiligung bei Sarkoidose nach der Leitlinie der JCS 2016 [291, 292] finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Criteria for cardiac involvement of sarcoidosis

Major criteria	
a	High-grade atrioventricular block (including complete atrioventricular block) or fatal ventricular arrhythmia (e. g., sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation)
b	Basal thinning of the ventricular septum or abnormal ventricular wall anatomy (ventricular aneurysm, thinning of the middle or upper ventricular septum, regional ventricular wall thickening)
c	Left ventricular contractile dysfunction (left ventricular ejection fraction less than 50%)
d	67-Ga citrate scintigraphy or 18-F-FDG PET reveals abnormally high tracer accumulation in the heart
e	Gadolinium-enhanced MRI reveals delayed contrast enhancement of the myocardium
Minor criteria	
f	Abnormal ECG findings: Ventricular arrhythmias (nonsustained ventricular tachycardia, multifocal or frequent premature ventricular contractions), bundle branch block, axis deviation, or abnormal Q waves
g	Perfusion defects on myocardial perfusion scintigraphy (SPECT)
h	Endomyocardial biopsy: Monocyte infiltration and moderate or severe myocardial interstitial fibrosis
Clinical findings defining cardiac involvement	
Cardiac findings should be assessed based on the major criteria and the minor criteria. Clinical findings that satisfy the following 1) or 2) strongly suggest the presence of cardiac involvement.	
1	Two or more of the five major criteria (a) to (e) are satisfied
2	One of the five major criteria (a) to (e) and two or more of the three minor criteria (f) to (h) are satisfied

Entnommen aus [292]

Die diagnostischen Kriterien für kardiale Sarkoidose nach der Leitlinie der JCS 2016 [291, 292] finden sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Diagnostic guidelines for cardiac sarcoidosis

Histological diagnosis group (those with positive myocardial biopsy findings)	
Cardiac sarcoidosis is diagnosed histologically when endomyocardial biopsy or surgical specimens demonstrate non-caseating epithelioid granulomas	
Clinical diagnosis group (those with negative myocardial biopsy findings or those not undergoing myocardial biopsy)	
1	The patient is clinically diagnosed as having sarcoidosis when epithelioid granulomas are found in organs other than the heart, and clinical findings strongly suggestive of the above-mentioned cardiac involvement are present (Tabelle 6) or
2	when the patient shows clinical findings strongly suggestive of pulmonary or ophthalmic sarcoidosis; at least two of the five characteristic laboratory findings of sarcoidosis (Tabelle 8); and clinical findings strongly suggest the above-mentioned cardiac involvement (Tabelle 6)

Entnommen aus [292]

Die charakteristische Befundkonstellation für Sarkoidose nach der Leitlinie der JCS 2016 [291, 292] finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Characteristic laboratory findings of sarcoidosis

1	Bilateral hilar lymphadenopathy
2	High serum angiotensin-converting enzyme (ACE) activity or elevated serum lysozyme levels
3	High serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) levels
4	Significant tracer accumulation in 67-Ga citrate scintigraphy or 18-F-FDG PET
5	A high percentage of lymphocytes with a CD4/CD8 ratio of >3.5 in BAL fluid
Clinical diagnosis of sarcoidosis is supported when at least two of the above five characteristic findings are observed	

Entnommen aus [292]

Die diagnostischen Kriterien für isolierte kardiale Sarkoidose nach der Leitlinie der JCS 2016 [291, 292] finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Diagnostic guidelines for isolated cardiac sarcoidosis

Prerequisite	
1	No clinical findings characteristic of sarcoidosis are observed in any organs other than the heart. The patient should be examined in detail for respiratory, ophthalmic, and skin involvements of sarcoidosis. When the patient is symptomatic, other etiologies that can affect the corresponding organs must be ruled out
2	67-Ga scintigraphy or 18-F-FDG PET reveals no abnormal tracer accumulation in any organs other than the heart.
	A chest CT scan reveals no shadow along the lymphatic tracts in the lungs or no hilar and mediastinal lymphadenopathy (minor axis >10 mm).
Histological diagnosis group	
	Isolated cardiac sarcoidosis is diagnosed histologically when endomyocardial biopsy or surgical specimens demonstrate non-caseating epithelioid granulomas
Clinical diagnosis group	
	Isolated cardiac sarcoidosis is diagnosed clinically when the criterion (d) and at least three other criteria of the major criteria (a)-(e) are satisfied (Tabelle 6)

Entnommen aus [292]

Der Diagnostikpfad der Empfehlungen des Expertenkonsens für die Diagnose einer kardialen Sarkoidose [276] ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: HRS Empfehlungen für die Diagnose einer CS

Histologische Diagnose anhand von Myokardgewebe
CS wird anhand von nicht-verkäsenden Granulomen in der histologischen Untersuchung von Myokardgewebe gestellt bei fehlenden anderen Erklärungen

Klinische Diagnose anhand von invasiven und nicht-invasiven Untersuchungen

Es ist wahrscheinlich*, dass eine CS vorliegt, wenn

a es eine histologische Diagnose einer extrakardialen Sarkoidose gibt

und

b ein oder mehrere der folgenden Kriterien vorhanden sind

Steroid +/- Immunsuppressiva responsive Kardiomyopathie oder Schenkelblock

Ungeklärte reduzierte LVEF(<40%)

Ungeklärte anhaltende (spontane oder induzierte) VT

Typ 2 Mobitz AV-Block 2. Grades oder AV-Block 3. Grades

fokales FDG-Uptake 18-FDG PET

LGE im kardialen MRT (CMR)

Positiver Gallium Uptake°

und

c Andere Ursachen für die kardialen Manifestationen wurden ausgeschlossen

* Normalerweise wird eine „wahrscheinliche Beteiligung“ als ausreichend für eine klinische Diagnose einer kardialen Sarkoidose erachtet [287]. Entnommen aus [276] und übersetzt

° Methode nicht mehr „state of the art“

Die Kriterien für eine kardiale Mitbeteiligung bei Sarkoidose der Japanese Circulation Society und der Heart Rhythm Association unterscheiden sich geringfügig und in einigen Details voneinander. In beiden Leitlinien ist die Gallium Szintigraphie ein Kriterium für die Diagnose einer kardialen Sarkoidose, diese Untersuchungsmethode ist jedoch nicht mehr „state of the art“.

Anhand von Leitlinien und Übersichtsarbeiten soll auf die Diagnostik einer kardialen Sarkoidose näher eingegangen und wenn möglich ihre diagnostische Relevanz und Genauigkeit angegeben werden. Studiendaten zur Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Testverfahren zur Diagnostik einer kardialen Mitbeteiligung bei Sarkoidose sind allerdings relativ rar [276].

7.2 Anamnese

Es wird empfohlen Patienten mit gesicherter extrakardialer Sarkoidose nach unerklärten Synkopen und Palpitationen zu fragen [273, 276].

7.3 Elektrokardiogramm

Es wird empfohlen bei gesicherter extrakardialer Sarkoidose mit einem EKG nach einer kardialen Mitbeteiligung zu suchen [276]. Auch wenn hier allfällige Veränderungen für eine Sarkoidose sehr unspezifisch sind, sollten bei Auffälligkeiten weitere Abklärungen in die Wege geleitet werden [65].

Die Prävalenz von EKG-Veränderungen scheint mit der Schwere der Herzbeteiligung zu korrelieren [35]. In einem Vergleich von klinischen Befunden mit Veränderungen in Obduktionsbefunden zeigten sich bei 15% ohne Herzbeteiligung Veränderungen im Ruhe EKG, jedoch bei 42% mit mikroskopisch nachweisbarer Beteiligung und bei 75% mit bereits makroskopisch sichtbarem Herzbefall [278]. ST-T Veränderungen und AV Block 1. Grades dürften in einem frühem Stadium der kardialen Sarkoidose auftreten, hingegen ausgeprägte Überleitungsstörungen im späteren Verlauf [294]. Variable pathologische EKG-Veränderungen, insbesondere Reizleitungsstörungen und/oder supra- bzw. ventrikuläre Arrhythmien lassen sich bei kardialer Manifestation nachweisen. Am häufigsten finden sich Störungen des Reizleitungssystems mit Blockbildung wie atrioventrikuläre Blockbilder, intraventrikuläre Überleitungsstörungen und komplette Blockbilder, die in bis zu 62% der Patienten dokumentiert werden [19, 34, 295]. Fragmentierte QRS-Komplexe und Links- oder Rechtsschenkelblockbilder sind häufig mit einer kardialen Sarkoidose assoziiert und treten im Vergleich zu anderen Vergleichskollektiven mit kardialen Erkrankungen in jüngerem Lebensalter auf [19, 296, 297]. In einer Studie aus dem Jahr 1978 lagen bei einem Viertel der Patienten mit einer histologisch gesicherten kardialen Sarkoidose allerdings keine EKG-Veränderungen vor [278]. Die Prävalenz von EKG Veränderungen in Studien findet sich in Tabelle 11 [16, 19, 32-34, 279, 298-300].

Tabelle 11: Prävalenz von EKG Veränderungen

Klinische Manifestation	Prävalenz in Studien (in %)
AV-Block	26 – 62
Schenkelblock	12 – 61
supraventrikuläre Tachykardie	0 – 15
ventrikuläre Tachykardie	2 – 42

Entnommen aus [19], modifiziert

Die Sensitivität des EKG für eine kardiale Mitbeteiligung bei Patienten mit Sarkoidose mit Auffälligkeiten im EKG wird in einer Studie [273] mit 8% (CI 1-27) und die Spezifität mit 97% (CI 86–100) angegeben. In einer anderen Publikation wird sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität des EKG für die Detektion einer kardialen Sarkoidose als niedrig berichtet [32]. Die positive Likelihood ratio (LR) wird mit 3,2 (CI 0,3-33,1) angegeben [273] und besagt, um wievielfach häufiger ein positives Testresultat bei Personen mit einer bestimmten Erkrankung im Vergleich zu Personen ohne Erkrankung vorkommt.

Belastungs-EKG und Spiroergometrie scheinen etwas sensitiver zu sein, spielen aber in der Abklärung einer Ischämie und bei der Differentialdiagnostik von kardiovaskulärer und pulmonaler Leistungslimitierung eine größere Rolle [35].

7.4 Langzeit-EKG

Dem Langzeit-EKG kommt sowohl in der Diagnostik als auch in der Risikoabschätzung bei kardialer Sarkoidose eine größere Rolle zu [35]. In einer Studie mit 38 Patienten mit Sarkoidose, 12 davon mit einer kardialen Mitbeteiligung und 58 gesunden Kontrollen, zeigte sich für das Langzeit-EKG eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 62% für eine kardiale Sarkoidose in der gesamten Studienpopulation. Die Sensitivität erhöhte sich auf 67% und die Spezifität auf 80% für eine kardiale Mitbeteiligung bei Patienten mit systemischer Sarkoidose [301]. In der Studie von Mehta [273] wird die Sensitivität mit 50% (CI 29–71) und die Spezifität mit 97% (CI 86–100) und die positive Likelihood ratio mit 19% (CI 2,6-136,9) angegeben. Auffälligkeiten im LZ-EKG sind zwar selten diagnostisch

beweisend, können aber den klinischen Verdacht auf eine kardiale Sarkoidose erhärten [19]. Durch den Vorteil der längeren Aufzeichnungsperiode im Vergleich zu einer normalen Elektrokardiographie, können nicht dauerhaft auftretende Arrhythmien besser erfasst werden. Zusätzlich handelt es sich um eine einfach durchzuführende, günstige, nicht invasive Untersuchung.

7.5 Echokardiographie

Die Prognose einer klinisch manifesten kardialen Sarkoidose hängt in erster Linie von dem Ausmaß der linksventrikulären Funktionseinschränkung ab [283, 302]. In mehreren Studien finden sich Zusammenhänge zwischen einer eingeschränkten linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und einer verminderten Lebenserwartung. Die 10-Jahresüberlebensraten von Patienten mit einer reduzierten LVEF werden mit 19% bis 27% angegeben [295, 303]. Diese Studien wurden 2001 und 2005 publiziert, daher könnten die derzeitigen Überlebensraten aufgrund moderner Herzinsuffizienztherapie und implantierbarer Kardioverter/Defibrillatoren (ICD) zur Prophylaxe des plötzlichen Herztods höher sein. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz war in einer japanischen Studie ein starker und unabhängiger Prädiktor für den Tod bei kardialer Sarkoidose [295]. Im Gegensatz dazu deuten die Daten bei Vorliegen einer asymptomatischen CS mit normaler Linksventrikelfunktion auf einen relativ gutartigen Verlauf hin [34, 273-275]. Neuere Daten könnten dies aber in Frage stellen [270, 272, 276].

Die Echokardiographie ist eine Methode, die sowohl morphologische als auch funktionelle Veränderungen des Herzens mit hoher Auflösung und fehlender Belastung für den Patienten aufzuzeigen vermag [35]. Der HRS Expertenkonsens empfiehlt Screening nach einer kardialen Mitbeteiligung mittels Echokardiographie bei Patienten mit einer bioptisch nachgewiesenen extrakardialen Sarkoidose [276].

Echokardiographische Auffälligkeiten konnten bei 14 bis 56% der Patienten mit Sarkoidose nachgewiesen werden [19, 35, 266, 267, 269, 273, 304-307]. Viele Studien wurden jedoch in den 80er-Jahren durchgeführt, als die Ultraschalltechnik noch eine deutlich schlechtere Auflösung hatte als die heutigen Geräte. Bei den

erhobenen Befunden handelte es sich häufig um Veränderungen der Dicke der Septumwand, Wandbewegungsstörungen, systolische oder diastolische Dysfunktion, Klappenanomalien oder Perikarderguss [267, 269, 273]. Diastolische Funktionsstörungen werden für ca. 50% aller Patienten mit kardialer Sarkoidose in den Studien zur Echokardiographie und übereinstimmend zur Magnetresonanztomographie berichtet [35, 308, 309]. Spezifische oder pathognomonische Veränderungen sind jedoch nicht bekannt. Ein lokalisierter Herzbefall bei Sarkoidose ist echokardiographisch meist nicht zu detektieren. [310].

In der Literatur finden sich Hinweise für eine niedrige Sensitivität dieser Untersuchungsmöglichkeit [35]. Eine Studie berichtet von einer Sensitivität von 25% (CI 10-47) und einer Spezifität von 95% (CI 82-99) [273]. Die Echokardiographie fand aufgrund der fehlenden prospektiven Daten und der heterogenen Auswertungsbefunde keine Aufnahme in die Abbildung des diagnostischen Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz - und Kreislaufforschung [310]. In der Leitlinie der Japanese Circulation Society (JCS) ist die Beurteilung der linksventrikulären Auswurffraktion mittels Echokardiographie eines von mehreren Hauptkriterien für eine kardiale Mitbeteiligung bei Sarkoidose [291, 292].

Kardiale Symptome, EKG, Holter EKG und Echokardiographie haben für sich alleine eine schlechte Sensitivität, bei Kombination dieser Untersuchungen verbessert sich die Sensitivität für die Detektion einer kardialen Sarkoidose deutlich, jedoch auf Kosten einer substantiellen Minderung der diagnostischen Spezifität [311].

7.6 Myokardbiopsie

Um einen Organbefall mit einer hohen Sicherheit zu verifizieren, bedarf es einer histologischen Sicherung um ggf. nicht-verkäsende Granulome nachzuweisen oder auszuschließen. Bei Patienten mit extrakardialer Sarkoidose wird in der Regel eine Lymphknoten- oder Lungenbiopsie aufgrund des geringeren periprozeduralen

Risikos und der höheren diagnostischen Ausbeute als bei der Myokardbiopsie angestrebt. Ein Problem der endomyokardialen Biopsie stellt die oft schwierige Erreichbarkeit der granulomatösen Strukturen dar. In Fällen von isolierter CS oder negativer extrakardialer Biopsie kann eine Myokardbiopsie zur Diagnosesicherung erforderlich sein [283]. Die Sensitivität ist jedoch aufgrund der niedrigen Trefferquote durch den fokalen Granulombefall niedrig und wird mit 20% bis 30% bei CS angegeben [283, 310, 312-315]. Eine positive Biopsie dürfte jedoch einer ausgedehnteren Erkrankung entsprechen und ist mit einem schlechteren Überleben assoziiert [313].

Um die Trefferquote der Biopsie zu erhöhen, sollte diesem Schritt eine kardiale MRT vorausgehen [31, 310] und eine elektroanatomisch gezielte [316] oder PET oder MRT gezielte Biopsie [317] durchgeführt werden. Leitlinien empfehlen, dass eine Myokardbiopsie für die Abklärung einer möglichen kardialen Sarkoidose immer gezielt durchgeführt werden sollte [276, 318]. Eine Myokardbiopsie sollte als diagnostischer Test jedoch nicht routinemäßig angewendet werden, obwohl hoch spezifisch, hat sie eine niedrige Sensitivität für die Diagnose einer kardialen Sarkoidose. Bei nur einem Viertel der Patienten mit einer klinischen Diagnose einer kardialen Sarkoidose wurden nicht-verkäsende Granulome in der Myokardbiopsie nachgewiesen [319]. Die Sensitivität der Myokardbiopsie wird mit unter 20% angegeben [320]. Die Diagnose einer kardialen Sarkoidose kann mit einer hohen Spezifität mittels Magnetresonanztomographie erreicht werden, während die Positronenemissionstomographie eine höhere Sensitivität haben dürfte [32, 321].

Eine negative Myokardbiopsie schließt daher die Diagnose einer kardialen Sarkoidose nicht aus. Zur Abklärung einer ungeklärten Kardiomyopathie, wenn auch andere Differentialdiagnosen in Frage kommen, hat eine Myokardbiopsie wahrscheinlich den größten Nutzen [32]. Eine kardiale Mitbeteiligung kann auch ohne biopsische Sicherung diagnostiziert werden, wenn eine Sarkoidose bereits in einem anderen Organ histologisch gesichert wurde und andere Differentialdiagnosen hinreichend ausgeschlossen werden konnten [276]. Patienten mit einem hochgradigen Verdacht auf eine kardiale Sarkoidose sollten trotz eines negativen Ergebnis in der Biopsie behandelt werden, das den klinischen

Nutzen der Myokardbiopsie in Frage stellt [315].

7.7 Bildgebende Diagnostik

Studien zur bildgebenden Diagnostik bei Sarkoidosepatienten fanden eine asymptomatische kardiale Beteiligung in 3,7% bis 54,9% der Fälle [276]. Da die Prognose bei kardialer Beteiligung schlechter ist im Vergleich zu ausschließlich pulmonaler Beteiligung, hat die Bildgebung eine große Bedeutung für den weiteren Verlauf und die Therapie.

Ein konventionelles Lungenröntgen, wesentlicher Bestandteil der Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine Sarkoidoseerkrankung hat in der Diagnostik einer kardialen Sarkoidose keinen Stellenwert. Bei Vorliegen von Symptomen wie Palpitationen, unerklärten Synkopen, einer oder mehreren Auffälligkeiten im EKG oder Echokardiogramm im initialen Screening wird ein kardiales MRT oder FDG-PET empfohlen [276].

7.7.1 MRT

Die kardiale MRT (CMR) ist aufgrund der guten funktionellen und morphologischen Auflösung und der fehlenden Strahlenbelastung ein wichtiges diagnostisches Verfahren zur Differentialdiagnose, zum Verlauf und zur Abschätzung der Prognose der kardialen Sarkoidose [310, 322]. Die Befunde eines CMR hängen vom Verlauf und Stadium der Sarkoidose ab. Bei der akuten inflammatorischen Form lassen sich eine myokardiale Wandverdickung mit Wandbewegungsstörungen, ein erhöhtes T2-gewichtetes Signal als Hinweis für das Vorliegen eines Ödems oder ein sog. „Late Gadolinium Enhancement“ (verzögerte Gadolinium Kontrastmittelanreicherung) als Hinweis auf eine Minderperfusion bzw. Narben finden. Im chronischen Stadium finden sich häufig myokardiale Narben mit Wandverdünnung und Bereiche mit fokaler Wandverdickung mit Late Gadolinium Enhancement (LGE), typischerweise im basalen Septum. Letztere können linear im subepikardialen Bereich, transmural oder auch nodulär mit fleckigem Verteilungsmuster auftreten. Zur Differentialdiagnose einer Minderperfusion bei

koronarer Herzerkrankung, erfolgt das LGE bei Sarkoidose nicht den Versorgungsgebieten der Koronargefäße [310, 323, 324]. LGE ist in den Leitlinien der Japanese Ministry of Health and Welfare [286] nicht als diagnostisches Kriterium enthalten, jedoch in der HRS Konsensleitlinie und der Japanese Circulation Society. Das Vorhandensein von LGE hat sich als sensitiver für die Identifikation einer kardialen Mitbeteiligung als die Kriterien der Japanese Ministry of Health and Welfare gezeigt [34].

2017 publizierte eine Studie [325] Daten einer Kohorte von 321 Patienten mit einer gesicherten extrakardialen Sarkoidose, die umfassend mit Anamnese, EKG, Echokardiographie, Holter EKG und CMR zur Evaluierung einer kardialen Sarkoidose gescreent wurden. Bei 30% der Patienten dieser Kohorte wurde anhand der Kriterien der Heart Rhythm Society [276] die Diagnose einer kardialen Sarkoidose gestellt, 27% dieser Patienten wurden anhand eines LGE im CMR identifiziert. Die Kohorte wurde im Median 7 Jahre nachbeobachtet und 7,2% erreichten den kombinierten Endpunkt, bestehend aus Tod, lebensbedrohlichen Arrhythmien, ungeplanter Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz und Herztransplantation [325]. Das Auftreten von LGE war ein unabhängiger Prädiktor für den kombinierten Endpunkt.

Obwohl diese Ergebnisse, in Übereinstimmung mit früheren Studien [270, 326], überzeugend den Nutzen der kardialen MRT zur Risikostratifizierung von Patienten mit suspekter kardialer Sarkoidose veranschaulichen, hat diese Studie auch Limitationen, die die Aussagekraft etwas einschränken. Daten von neun Patienten lagen zur Auswertung nicht vor, alle Patienten waren weißer Hautfarbe, sodass unklar bleibt, ob die Ergebnisse auch auf andere Ethnien übertragbar sind und es fehlen detaillierte Angaben zum Ausmaß der LGE und es konnte nicht bestimmt werden, inwieweit eine akute Entzündung für die kardialen Events verantwortlich waren [325].

Verglichen mit der FDG PET hat die kardiale MRT eine bessere Spezifität, aber eine schlechtere Sensitivität [327]. Eine Studie allerdings berichtet für die kardiale MRT eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 78% [34, 310].

2017 wurde eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zum prognostischen Wert von Narben im Myokard, nachgewiesen durch LGE im kardialen MR bei Patienten mit bekannter oder suszipierter Sarkoidose publiziert [328]. Zehn Studien mit insgesamt 760 Patienten und einer Beobachtungszeit von im Median 3 Jahren wurden inkludiert. Patienten hatten ein mittleres Alter von 53 Jahren, 41% waren Männer und 95,3 % hatten eine bekannte extrakardiale Sarkoidose und 21,6% eine bekannte kardiale Sarkoidose. Die durchschnittliche Auswurffraktion betrug 57,8%. Primäre Endpunkte waren die Gesamtsterblichkeit und ein kombinierter Endpunkt bestehend aus arrhythmogenen Ereignissen (ventrikuläre Arrhythmien, Schock ausgelöst durch ICD, plötzlicher Herztod) und Gesamtsterblichkeit im Laufe der Nachbeobachtungszeit. Für Patienten mit LGE bestand eine höhere Chance zu sterben und eine höhere Chance für den kombinierten Endpunkt als für Patienten ohne LGE. Patienten mit LGE hatten eine erhöhte, auf ein Jahr umgerechnete Ereignisrate für den kombinierten Endpunkt von 11,9% versus 1,1%.

Ein Vorteil der magnetresonanztomographischen Untersuchung liegt in der Nicht-Invasivität, sowie dem Fehlen ionisierender Strahlung [310]. Ein Nachteil besteht in der Dauer der Untersuchung, die von manchen Patienten schlecht toleriert wird. Durch die Verwendung eines Kontrastmittels besteht die Möglichkeit einer allergischen Reaktion und einer nephrotoxischen Nebenwirkung von Gadolinium. Dies ist insofern besonders relevant, da im Zuge einer Sarkoidoseerkrankung auch ein Nierenbefall möglich ist. Eine Kontraindikation für MRT besteht für Patienten mit Metallimplantaten oder Herzschrittmachern bzw. implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren [310].

Die derzeitige Literatur legt nahe, dass eine kardiale MRT als Erstlinienbildgebendes Verfahren für die Detektion von Myokardveränderungen bei Patienten mit Sarkoidose angemessen sein dürfte, wenn eine entsprechende Expertise vorliegt [311].

7.7.2 FDG PET

Zu den nuklearmedizinischen Untersuchungen, die in der Diagnostik der kardialen Sarkoidose eine Rolle spielen, gehören die 18-Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG PET), die myokardiale Thallium-201 und Technetium-99 Single Photon Emissionscomputertomographie (SPECT) [19]. Zusätzlich steht heutzutage noch die DOTANOC Untersuchung zur Verfügung.

18-FDG (18-fluoro-2-deoxyglucose) ist ein Glucoseanalogon, das in Bereichen mit hoher Stoffwechselaktivität vermehrt angereichert wird. Insbesondere aktivierte Makrophagen weisen einen erhöhten Glucose-Umsatz auf [19]. Zusätzlich wird das Glucoseanalogon von Epitheloidzellen und Langerhans Zellen, besonders in nicht-verkäsenden Granulomen, verstoffwechselt [36].

Sowohl die 18-FDG- PET- Untersuchung wie auch die kardiale MRT zählen laut einer amerikanischen Delphi Umfrage zu den präferierten bildgebenden Untersuchungen bei einer kardialen Manifestation [34, 273, 274, 321, 327, 329]. Typisch bei kardialer Sarkoidose ist eine fokale FDG-Aufnahme, die aber auch bei der dilatativen Kardiomyopathie beobachtet werden kann und sogar bei Gesunden [19].

Eine Metaanalyse aus 2019 [330] untersuchte die diagnostische Performanz der 18-FDG- PET- Untersuchung / Computertomographie (PET/CT) für die Diagnose einer kardialen Sarkoidose. Es wurden 17 Studien mit insgesamt 891 Patienten eingeschlossen. Mit einer gepoolten Sensitivität von 0,84 und einer gepoolten Spezifität von 0,83 hat die 18-FDG-PET/Computertomographie (PET/CT) für die Diagnose einer kardialen Sarkoidose nur eine moderate diagnostische Genauigkeit. In einer Metaanalyse aus 2016 [331] wird die Sensitivität mit 0,77 und die Spezifität mit 0,80 angegeben, während in einer Metaanalyse aus 2012 [332] die Spezifität bei 0,78 und die Sensitivität mit 0,89 deutlich höher liegt.

Die Sensitivität der 18-FDG-PET/CT wird durch die Untersuchungsvorbereitung beeinflusst. Die diagnostische Genauigkeit wird durch die Zeitdauer des Fastens vor der Untersuchung und einer Heparin Verabreichung signifikant beeinflusst

[331].

Eine FDG PET Untersuchung zur Diagnostik bei kardialer Sarkoidose sollte nur in Kombination mit anderen Untersuchungen erfolgen [333] und nur bei symptomatischen Patienten. Bei asymptomatischen Personen sollte darauf verzichtet werden [334]. Aufgrund des hohen Risikos von falsch positiven oder unklaren Befunden, sollte eine PET Untersuchung als Zweitlinien Untersuchung bei Vorliegen einer verzögerten Gadolinium Kontrastmittelanreicherung im kardialen MRT zur Quantifizierung der Inflammation erfolgen. Eine PET Untersuchung dürfte auch geeignet sein das Ansprechen auf eine Therapie vorherzusagen und zu beurteilen [335].

Tabelle 12: Mögliche Szenarien für eine PET-Untersuchung bei kardialer Manifestation

Bei histologisch nachgewiesener kardialen Sarkoidose und das Vorliegen einer der folgenden Merkmale	
	Elektrokardiographische Auffälligkeiten in Form eines Rechts- oder Linksschenkelblockbildes oder das Vorliegen einer unerklärbaren Q Welle in zwei oder mehreren Ableitungen
	Elektrokardiographischer Nachweis einer Wandbewegungsstörung; einer basalen Verdünnung des intraventrikulären Septum oder einer Reduktion der LVEF <50%
	Nachweis einer ventrikulären Tachykardie im Langzeit EKG
	Kardiale MRT Untersuchung, welche eine kardiale. Beteiligung nahelegt
	Unerklärte Palpitationen oder Synkopen in der Vorgeschichte
Junge Patienten <60 Jahre mit unerklärtem, neu aufgetretenem AV- Block	
Patienten mit idiopathischer ventrikulärer Tachykardie, ohne folgender Kriterien	
	Hinweise auf eine ventrikuläre. Tachykardie des Ausflusstraktes
	Faszikuläre ventrikuläre Tachykardie
	Ventrikuläre Tachykardie in Verbindung mit einer anderen strukturellen Herzerkrankung

Entnommen aus [333]

Vor der Durchführung einer kardialen PET Untersuchung sollte eine signifikante Koronararterienstenose ausgeschlossen werden. Eine richtige Patientenvorbereitung ist entscheidend für eine aussagekräftige ¹⁸F-FDG PET Untersuchung und umfasst eine Fastenperiode, eine Diätumstellung und eine intravenöse Gabe von Heparin um die physiologische Glukoseaufnahme des Myokards zu supprimieren [333].

7.7.3 ⁶⁷- Gallium Szintigraphie

Die ⁶⁷-Gallium (⁶⁷-Ga) Szintigraphie findet sich in den diagnostischen Algorithmen der Japanese Ministry of Health and Welfare Leitlinien [336] und den HRS Kriterien [276] der kardialen Sarkoidose, sowohl zur Diagnose wie auch zum Therapiemonitoring. Die ⁶⁷-Ga Szintigraphie hat eine hohe Spezifität, aber niedrige Sensitivität unter 50% [333, 337, 338]. Die höhere Strahlenexposition von ⁶⁷-Ga verbunden mit einer niedrigen Auflösung limitiert den Nutzen. Die ⁶⁷-Ga Szintigraphie ist hinsichtlich Sensitivität und Spezifität dem ¹⁸-FDG-PET unterlegen und kommt daher nicht mehr zur Anwendung.

7.7.4 Thallium-201 und Technetium-99 SPECT

Die Radionuklide Thallium-201 und Technetium-99 reichern sich in nicht krankhaft verändertem Myokard an. Bei der kardialen Sarkoidose kommt es bedingt durch Läsionen zu Aussparungen infolge myokardialer Perfusionsdefekte [310, 339]. Daneben ist bei beiden SPECT-Verfahren das Phänomen der reversen Redistribution typisch. Hierbei handelt es sich um fokale Perfusionsdefekte in Ruhe, die während der Stressuntersuchung regredient sind [310, 340]. Thallium-201 ist sensitiv aber nicht spezifisch, da es eine kardiale Sarkoidose mit und ohne aktive Entzündung detektiert. Der Tracer Technetium-99 ist Thallium-201 in der Detektion von myokardialen Perfusionsdefekten überlegen [341-343]. Die Sensitivitäten von Technetium-99 und Thallium-201 sind jedoch nicht so hoch wie die von PET. CMR und PET/CT haben aufgrund der höheren diagnostischen Genauigkeit weitgehend andere Radionukleotiduntersuchungen abgelöst [344].

8 Therapie der pulmonalen Sarkoidose

Die granulomatöse Entzündung der pulmonalen Sarkoidose kann sich spontan mit oder ohne Therapie rückbilden. Die Entwicklung einer Fibrose steht in Zusammenhang mit der granulomatösen Entzündung, möglicherweise moduliert durch Wirtsfaktoren [345]. Ziel der Therapie ist die Suppression der Entzündung, basierend auf der Annahme, dass die chronische Entzündung in einem fibrotischen Zustand endet [26]. Wegen des potenziell günstigen Spontanverlaufs der Sarkoidose und der potentiellen Nebenwirkungen der Therapie besteht in der Regel nur eine Therapieindikation bei symptomatischen Patienten, wenn die Sarkoidose zu einer Manifestation führt, die die Organfunktion erheblich beeinträchtigt oder bedroht oder die Erkrankung zu einem inakzeptablen Verlust der Lebensqualität führt [26, 96, 136]. Generell sollten asymptomatische Sarkoidosen nicht behandelt werden [345-347], mit Ausnahme der asymptomatischen okularen Sarkoidose. Die Behandlung der asymptomatischen kardialen Sarkoidose und der Neurosarkoidose ist Gegenstand von Diskussionen [346].

Für die Therapie der pulmonalen Sarkoidose fehlen evidenzbasierte Leitlinien. Die Therapie muss daher anhand individueller Kriterien erfolgen [348]. Da häufig eine spontane Remission zu beobachten ist, ist eine abwartende Haltung und Beobachtung der Symptome ohne Intervention eine mögliche Option. Studien berichten, dass bei nahezu der Hälfte der Patienten mit pulmonaler Sarkoidose innerhalb der ersten 6 Monate eine Spontanremission eintritt [349-352].

8.1 Evaluation des Therapieansprechens

Das Ansprechen auf die Therapie kann einerseits anhand der klinischen Symptomatik beurteilt werden, andererseits können Untersuchungen, wie die Spirometrie oder eine thorakale Bildgebung Auskünfte über eine Veränderung liefern. Eine Übersicht zu Untersuchungen und Parametern zur Beurteilung des Therapieansprechens findet sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Beurteilung des Therapieansprechens

Pulmonary function	Comments
Forced vital capacity (FVC)	Most commonly used measure of response to therapy
Forced expiratory volume in 1 sec (FEV1)	Commonly reported but not clear what additional information it adds to FVC
Diffusion capacity of the lung carbon monoxide (DLCO) or Carbon monoxide transfer factor (TLCO)	Not as widely used as FVC, more difficult to perform standardly across centres
6-min walk distance (6MWD)	More recent test, changes are due to multiple factors
Chest imaging	
Chest radiography	Standard scoring system, five point scale [230], Standardised measurement of changes in chest radiography, not used clinically [353], Comparison of radiographs prior to and after intervention, best done in a blinded and random order [354] [355]
PET [356, 357]	
Quality of Life	
Dyspnoea	Several instruments available
St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	Quality of life instrument, not specific for sarcoidosis
Sarcoidosis Health Questionnaire (SHQ) [54]	Sarcoidosis specific quality of life instrument
Fatigue assessment scale (FAS) [59]	Standard scoring system, fifty point scale
Other	
Steroid sparing	Most studies do not specify the steroid tapering schedule
Composite score	No standard system

Entnommen aus [348]

Zur Evaluation des Therapieerfolges bei pulmonaler Sarkoidose eignet sich die forcierte Vitalkapazität (FCV) als aussagekräftiger Parameter [348], da eine gute Reproduzierbarkeit besteht. Da eine Sarkoidose auch eine Obstruktion verursachen kann [358], kann die Einsekundenkapazität (FEV1) zusätzliche Information liefern. Eine Verbesserung der FEV1 ohne Änderung der FVC wird bei den Fällen von Sarkoidose gesehen, die ausschließlich mit einer obstruktiven

Ventilationsstörung einhergehen [359]. In wenigen Arbeiten wurde der Kohlenmonoxid-Transferfaktor (DLCO) unter Therapie mit Glukokortikoiden evaluiert. In einigen dieser Studien gab es eine signifikante Verbesserung gegenüber plazebo-behandelten Patienten [360, 361], während sich das in anderen Studien nicht nachweisen ließ [350]. Der Vorteil dieser Messung ist, dass sie sensitiver ist, allerdings eine schlechtere Reproduzierbarkeit hat und nur in wenigen größeren klinischen Studien untersucht wurde [73].

Der 6-Minuten-Gehtest stellt eine einfache Methode zur Evaluation des kardiopulmonalen Status bei Patienten mit Sarkoidose dar [133]. Für interstitielle Lungenerkrankungen besteht eine gute Reproduzierbarkeit [362], allerdings wird der 6MWD von vielen Faktoren beeinflusst [120]. Eine Verbesserung im 6MWD fand sich zwar bei einigen Patienten nach Therapie [363], aber in anderen Interventionsstudien zeigte sich keine Änderung [364-366].

Eine gute Möglichkeit zur Evaluation des Therapieerfolges ist der Vergleich von Veränderungen vor und nach Therapie anhand einer Röntgen-Thorax Aufnahme. Dies zeigte in der Literatur reproduzierbare Ergebnisse [354, 355, 367]. Daneben gibt es noch radiologische Beurteilungssysteme wie den Muers Score der British Thoracic Society of Sarcoidosis [353] oder den Punktescore nach Scadding [230], die jedoch keinen wesentlichen klinischen Stellenwert haben.

Die hochauflösende Computertomographie des Thorax wurde zur Verlaufskontrolle unter Therapie nicht in Studien untersucht. Eine PET Untersuchung ist etablierter Bestandteil der Diagnostik bei kardialer Beteiligung einer Sarkoidoseerkrankung. Bei pulmonaler Sarkoidose wurden unter erfolgreicher Therapie mit einem TNF-Alpha Blocker Veränderungen berichtet [356, 357], sodass die PET in Zukunft eine Rolle spielen könnte. Ein Nachteil ist hier der erhöhte Kostenaufwand, wie auch die schlechte Verfügbarkeit außerhalb großer Zentren. Darüber hinaus besteht eine zusätzliche Strahlenexposition.

Angiotensin Converting Enzyms (ACE) wird zur Evaluation des Therapieerfolges nicht empfohlen, da der ACE Wert stärker durch die Dosierung der Kortikosteroide

als durch die Veränderung des klinischen Zustandes des Patienten beeinflusst wird [348].

Der am häufigsten verwendete MRC Dyspnoe Score zur Beurteilung von Dyspnoe zeigt nur eine schwache Korrelation mit der FVC [90], dem Stadium im Lungenröntgen [90] oder dem 6MWD [133]. Daher könnte der MRC Dyspnoe Score ein sinnvolles unabhängiges Messinstrument für Sarkoidose darstellen. Allerdings kann Dyspnoe auch von anderen Faktoren, wie Übergewicht und Muskelschwäche beeinflusst werden.

Müdigkeit, Abgeschlagenheit und eine allgemein leichte Erschöpfbarkeit kann mittels der Fatigue Assessment Scale (FAS) erfasst werden. Es gibt eine zunehmende Anzahl an Studien, die die mit Sarkoidose assoziierte Müdigkeit und Abgeschlagenheit untersuchen [368]. Müdigkeit und Abgeschlagenheit steht in Zusammenhang mit Dyspnoe, ermittelt mit dem MRC Dyspnoe Score und dem 6MWD [133]. Eine doppelblinde plazebo-kontrollierte randomisierte Studie untersuchte D-methylphenidate bei Sarkoidose assoziierter Müdigkeit und Abgeschlagenheit, das eine stimulierende Wirkung hat und hauptsächlich zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eingesetzt wird. Es fand sich eine signifikante Verbesserung der FVC unter D-methylphenidate und eine gewisse Verbesserung im 6MWD [348, 366].

8.2 Medikamentöse Therapieoptionen

Tabelle 14: Therapieoptionen der pulmonalen Sarkoidose

First- Line Therapie	Kortikosteroide (KS)
	Bei Intoleranz gegenüber KS oder wenn eine Dosisreduktion von KS nicht möglich ist oder bei ungenügendem Therapieansprechen
Second- Line Therapie	Immunsuppressiva oder Antimetabolite
	Bei fehlendem Ansprechen oder Nebenwirkungen
Third- Line Therapie	Antikörpertherapie mit Anti-TNF- Alpha Blocker

8.2.1 Kortikosteroide

Erstlinien-Therapie bei der Sarkoidose ist die Gabe von Kortikosteroiden [369-371], die effektiv, aber unselektiv Entzündungsprozesse supprimieren und die Balance zwischen Th1- und Th2-spezifischen Zytokinen wieder herstellen [372].

Zur Beantwortung der Frage nach dem Benefit einer Kortikosteroidtherapie bei pulmonaler Sarkoidose wurde ein systematischer Review herangezogen [369]. 13 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) unterschiedlicher Qualität mit insgesamt 1066 Teilnehmern wurden in den Review eingeschlossen. In drei der plazebo-kontrollierten Studien [360, 373, 374], die in eine Metaanalyse inkludiert wurden, wurde das Ansprechen auf die Therapie anhand des Thoraxröntgen beurteilt. Die orale Steroiddosis entsprach dem Äquivalent von 4 bis 40 mg pro Tag Prednisolon, dabei zeigte sich ein minimaler statistisch signifikanter Benefit für die steroidbehandelten Sarkoidosepatienten. Drei Studien [360, 361, 374] berichteten den Effekt einer oralen Kortikosteroidtherapie auf Lungenfunktionsparameter. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Plazebo- und den Steroidbehandelten hinsichtlich der FVC. In diesen Studien wurden insgesamt 441 Patienten untersucht, davon hatten 85% eine Sarkoidose Typ I oder II.

Studien, die das Ansprechen von inhalativen Steroiden und Plazebo verglichen und in eine Metaanalyse inkludiert wurden [375-377], zeigten keinen Benefit der inhalativen Steroidtherapie im Hinblick auf das Thoraxröntgen und die Lungenfunktion. In einer Studie [378] zeigte sich eine Verbesserung in der behandelten Gruppe in der Diffusionskapazität.

Für asymptomatische Sarkoidosepatienten ohne parenchymale Lungenbeteiligung fand sich in einer Studie kein Unterschied zwischen einer Therapie mit Kortikosteroiden und Plazebo [348, 360]. Deswegen wird von einer Medikation ohne klinische Symptomatik abgeraten. Für asymptomatische Sarkoidosepatienten mit parenchymaler Lungenbeteiligung ergab allerdings eine Therapie mit Kortikosteroiden über 18 Monate ein besseres Ergebnis als Plazebo fünf Jahre nach Beginn der Therapie [350, 352]. Die Verbesserung war bei der FVC zu sehen [350, 352], beim Fibrose Score und einer Verringerung der Dyspnoe [350].

Die am häufigsten verwendete Therapie in der pulmonalen Sarkoidose sind Kortikosteroide, allerdings ist die Dosis und deren Rationale unklar [379]. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen evidenzbasierte Empfehlungen bezüglich der Dosierung von Kortikosteroiden bei Patienten mit klinischer Symptomatik. In der Praxis richtet sich diese nach Organbefall und Präsentation von klinischen Beschwerden. Als primäre systemische Therapieoption werden orale Glukokortikoide in einer initialen Dosierung von 20 bis 40 mg pro Tag, bzw. 0,5 bis 1mg/kg Körpergewicht über 1 bis 3 Monate empfohlen [65]. Bei Ansprechen sollte die Dosierung über einen Zeitraum von 1 bis 3 Monaten dann schrittweise auf 5 bis 15 mg/Tag reduziert werden mit einer totalen Therapiedauer von 6 bis 12 Monaten [65, 346]. Eine andere Empfehlung spricht sich für eine Reduktion von 50% alle 6 bis 8 Wochen aus, solange bis eine Dosis von 5 bis 10 mg erreicht ist [348]. Da keine Ergebnisse zu einer signifikanten Verbesserung bei einer mehr als 2 Jahre dauernden Therapie mit Glukokortikoiden vorliegen, wird eine maximale Gabe von zwölf Monaten unter Berücksichtigung von möglichen Nebenwirkungen empfohlen [380]. Eine Ausnahme hiervon stellt die akute Form der Sarkoidose, wie auch eine komplizierte chronische Sarkoidose dar. Bei letztgenannter kann auch eine Therapie über 12 Monate erforderlich sein [380].

Unter einer Kortikosteroidtherapie sollte eine Kalzium- oder Vitamin-D-Substitution zur osteoporotischen Prophylaxe aufgrund des Risikos einer Hyperkalzämie nicht oder nur in ausgewählten Situationen erfolgen [65].

Eine Verbesserung der subjektiven Symptome wird von 50 bis 90% der Patienten mit pulmonaler Beteiligung unter Kortikosteroidtherapie angegeben [349]. Bei ausschließlich pulmonaler Beteiligung bei Sarkoidose ist das Ansprechen auf eine Therapie mit Glukokortikoiden normalerweise besser, als bei weiterer Organbeteiligung [346].

Einen Überblick über die Ergebnisse der Behandlung von pulmonaler Sarkoidose mit Glukokortikoiden gibt Tabelle 15

Tabelle 15: Behandlungsergebnisse von pulmonaler Sarkoidose mit Glukokortikoiden

Medikament	Studien- design	Teil- nehmer	FVC	DLCO	Lungen- röntgen	Studie/ Referenz
Prednisolon	RCT	51			Besser im Vergleich	James [373]
Prednison	RCT	83	Besser		Besser im Vergleich*	Israel [381]
Prednison	OLRT	25	NS	NS	NS	Harkleroad [382]
Methylprednisolon	RCT	37	Besser	Besser	Besser im Vergleich	Selroos [361]
Prednisolon	RCT	101			Besser im Vergleich	Mikami [383]
Prednison	RCT	135			NS	Zaki [374]
Prednisolon	OLRT	58	Besser	Besser	Besser im Vergleich	Gibson [350]
Prednison tgl. vs. jeder zweiter Tag	OLRT	49	Besser [¶]	Besser [¶]	Besser im Vergleich [¶]	Spratling [384]
Prednison mit oder ohne inhalativem Fluticason	RCT	21	NS			Baughman [89]
Inhalatives Fluticason	RCT	44	NS	NS	NS	du Bois [385]
Budesonid	RCT	21	NS		NS	Milman [386]
Budesonid	RCT	47	Besser	NS	Besser im Vergleich [¶]	Alberts [375]
Methylprednisolon plus Budesonid	OL	47	Besser	Besser	Verbesserung des Stadiums	Selroos [387]
Prednison versus Budesonid	RCT	40	NS		NS	Zych [388]

Modifiziert nach [348] FVC: forcierte Vitalkapazität; DLCO: Diffusionskapazität; RCT: doppelblind, randomisierte plazebo-kontrollierte Studie; OLRT: Open Label randomisierte Studie; Besser im Vergleich: zu früheren Aufnahmen; *Besser als Plazebo nur bei Patienten mit parenchymaler Lungenbeteiligung; [¶] Besser als vor der Behandlung, kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen; NS= nicht signifikant unterschiedlich von der Kontrollgruppe

8.2.2 Immunsuppressiva

Immunsuppressiva oder Antimetabolite werden als steroidsparende Alternative für Kortikosteroide eingesetzt oder wenn diese kontraindiziert ist oder eine Dosierung des Glukokortikoids unter 10mg/d aufgrund einer Verschlechterung der Symptomatik nicht möglich ist [349]. Gründe für den Verzicht von Kortikosteroiden und die Bevorzugung eines Immunsuppressivums kann ein manifester Diabetes mellitus, eine höhergradige Adipositas, wie auch eine schwere Hypertonie sein [389]. Ein weiterer Grund für die Gabe eines Immunsuppressivums kann eine schwere, multisystemische Sarkoidoseerkrankung sein wie auch eine chronische Sarkoidose mit ausbleibender Besserung unter Kortikosteroidtherapie.

Die Effektivität von Immunsuppressiva und zytotoxischen Substanzen in der Behandlung der pulmonalen Sarkoidose wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit untersucht [390]. Fünf Studien wurden inkludiert, alle waren randomisiert, vier der Studien waren doppelt verblindet [391-395] und untersuchten Methotrexat, Chloroquin, Cyclosporin A und Pentoxifyllin. Die Ergebnisse auf die Lungenfunktion, Lungenröntgen und Dyspnoe waren überwiegend inkonklusiv, unerwünschte Effekte waren mit allen Substanzen verbunden. In zwei kleinen Studien hatten Methotrexat und Pentoxifyllin einen steroidsparenden Effekt. Dieser Effekt war für Methotrexat nach 12 Monaten nachweisbar.

Methotrexat (MTX) ist ein Antimetabolit mit sowohl immunsuppressiven als auch antiinflammatorischen Eigenschaften [396]. Die meisten Daten liegen für Methotrexat vor, wobei kontrollierte Studien bis auf eine randomisierte Studie fehlen [65, 397-401]. Methotrexat wirkt dosisabhängig als Immunmodulator im Rahmen einer Sarkoidose Therapie oder als Basistherapeutikum bei rheumatoider Arthritis oder als Zytostatikum bei der Therapie eines Non-Hodgkin Lymphoms. Es wirkt unter anderem über eine Hemmung der DNA- Methylierung, wie auch über eine Hemmung der Purinnukleotid-Synthese. Als Zweitlinien Therapie wird eine wöchentliche Gabe von Methotrexat empfohlen, falls keine Kontraindikationen wie beispielsweise eine Niereninsuffizienz bestehen [349]. Ein steroidsparender Effekt wurde in einer Studie [392], die in den systematischen Review [390] inkludiert wurde, nachgewiesen, ohne Unterschiede zwischen der Interventions- und der

Kontrollgruppe bezüglich der Lungenfunktion, des Thorax Röntgen, Symptomen oder Nebenwirkungen. Zwei große Fallserien berichten bei über 60% der Patienten mit pulmonaler Sarkoidose eine Wirksamkeit von Methotrexat [397, 398]. In einer Fallserie [397] konnte bei 44% der Patienten eine Verbesserung von mehr als 10% der forcierten Vitalkapazität nach zumindest einem Jahr unter der Methotrexat Behandlung festgestellt werden. Als Nebenwirkungen kann es unter einer Therapie mit Methotrexat zu einer Verschlechterung der Nieren- und Leberparameter kommen, auch eine Suppression des Knochenmarkes ist möglich. Zusätzlich sind Fälle von Agranulozytose, wie auch einer Lungenfibrose beschrieben.

Azathioprin wirkt über eine Hemmung des Purinstoffwechsels und verhindert so zell- wie auch antikörpervermittelte Immunreaktionen. Eine Kombination mit einem Urikostatikum sollte nicht erfolgen, da dies zu einer Reduktion der Wirkung von Azathioprin um 75% führt. Die Effektivität von Azathioprin wurde in Fallserien untersucht, eine Studie zeigte unter einer Kombination von Azathioprin mit einem Glukokortikoid eine 14%ige Verbesserung der FVC [402]. In einer weiteren Studie fand sich bei 54% eine gewisse Verbesserung der FVC unter der Therapie mit Azathioprin [403]. In einer kleinen Fallserie konnte kein steroidsparender Effekt bei chronischer pulmonaler Sarkoidose nachgewiesen werden [404]. Eine bedeutende Nebenwirkung unter einer Therapie mit Azathioprin stellt eine Lymphopenie wie auch eine Hepatotoxizität dar [348].

Leflunomide wirkt auf aktivierte T-Zellen, indem es die Dihydroorotatdehydrogenase hemmt. In der Therapie einer Sarkoidose kann es allein oder in Kombination mit Methotrexat gegeben werden [348]. In zwei Fallstudien wurde ein Benefit einer Behandlung mit Leflunomide nachgewiesen [348, 405, 406]. In der Literatur finden sich Nebenwirkungen unter Therapie wie Infekte der unteren Atemwege, Hautreaktionen, Lebertoxizität wie auch eine periphere Neuropathie. Wie auch unter der Gabe von Methotrexat kann es zu einer interstitiellen Veränderung des Lungenparenchyms kommen, dieser Prozess scheint aber bei Leflunomide im Vergleich seltener vorzukommen [348].

Tabelle 16: Studienübersicht alternativer Therapien mit/ ohne steroidsparenden Effekt

Medikament	Teilnehmer	Studiendesign	Steroidsparender Effekt	Studie/ Referenz
Methotrexat				
Prednison plus Methotrexat oder Placebo	24	RCT	ja	Baughman [392]
Methotrexat	50	OL	ja	Lower [397]
Methotrexat	91	OL		Vucinic [398]
Methotrexat	192	OL		Baughman [403]
Azathioprin				
Azathioprin plus Prednisolon	11	OL		Müller-Quernheim [402]
Azathioprin	36	OL		Baughman [403]
Azathioprin	10	OL		Lewis [404]
Leflunomide				
Leflunomide	16	OL	ja	Baughman [406]
Leflunomide	33	OL	ja	Sahoo [405]

Modifiziert nach [348]

8.2.3 Zytotoxische Therapie

Wird ein Antimetabolit nicht toleriert oder bedarf es aufgrund eines fehlenden Ansprechens einer weiteren Therapie, so kann ein TNF α -Inhibitor zum Einsatz kommen. Bei dem TNF-alpha Antagonisten Infliximab handelt es sich um einen chimären Antikörper gegen den Tumor Nekrose Faktor Alpha. Da bei kortikosteroidresistenter Sarkoidose eine exzessive Produktion von TNF durch Alveolarmakrophagen in der BAL nachgewiesen werden konnte, scheint eine Rationale für eine Therapie mit TNF-alpha Antagonisten gegeben zu sein [348, 407]. Durch die Hemmung von TNF-alpha kann es zu einer Reaktivierung einer (latenten) Tuberkulose kommen, weshalb vor dem Therapiebeginn auf eine Tuberkulose zu testen ist.

Zur Beantwortung der Frage nach der Wirksamkeit einer Therapie mit TNF Hemmer wurde eine systematische Übersichtsarbeit herangezogen [408]. Die am besten untersuchte Drittlinientherapie für Sarkoidose ist Infliximab (IFX). 2 RCTs verglichen Infliximab gegen Placebo bei 303 Patienten mit pulmonaler Sarkoidose [409, 410]. Ein RCT zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Vitalkapazität unter Infliximab verglichen mit Placebo nach 24 Wochen, allerdings war die Verbesserung nur sehr moderat [410], während die andere Studie zwar eine deutliche Verbesserung der Vitalkapazität nach 6 Wochen zeigte, die aber statistisch nicht signifikant war.

In nicht-randomisierten Studien fanden sich Verbesserungen der Lungenfunktionsparameter unter IFX in 79% der Patienten, der pulmonalen Symptome in 75%, in der radiologischen Bildgebung in 52% und der Krankheitsaktivität, gemessen anhand von FDG-PET und löslichem Interleukin-2 Rezeptor [357, 411-420].

Andere TNF-alpha Antagonisten wurden in Studien mit gemischten Ergebnissen bei Sarkoidose untersucht. Derzeit ist Adalimumab der einzige TNF-alpha Antagonist mit vergleichbaren Ansprechraten wie Infliximab [421]. Das Einsatzgebiet für TNF-alpha Antagonisten sind schwere refraktäre Verläufe einer Sarkoidose [65].

8.2.4 Andere Therapieoptionen

Zwei Studien fanden Kortikotropin Depotinjektionen als effektive steroidsparende Methode, die zur Verbesserung der DLCO, wie auch der Lebensqualität führten [421-423]. Aufgrund der schlechten Datenlage wie auch der hohen Kosten kann eine Therapie mit Kortikotropin Depotinjektionen höchstens als Viertlinien Therapie nach Versagen aller anderen Optionen empfohlen werden [421].

Für Cyclosporin fand sich kein Vorteil in der Kombination mit Kortikosteroiden im Vergleich zur alleinigen Gabe von Glukokortikoiden [395]. Da zusätzlich ein erhebliches Profil an Nebenwirkungen besteht, wird diese Therapie nicht empfohlen [421].

Hydroxychloroquin ist effektiv bei Sarkoidose mit Beteiligung der Haut und Augen und bei Hyperkalziämie [391, 421]. Es fand sich kein Unterschied in der thorakalen Bildgebung im Vergleich mit der Kontrollgruppe und auch keine Verbesserung der Dyspnoe. Bei ausschließlich pulmonaler Beteiligung wird diese Therapie nicht empfohlen [421].

9 Therapie der kardialen Sarkoidose

Die häufigsten Manifestationen der kardialen Sarkoidose sind Überleitungsstörungen, ventrikuläre Arrhythmien und eine Herzinsuffizienz [424]. Der plötzliche Herztod ist eine gefürchtete Folge [302]. Da Patienten mit einem kardialen Befall eine erhöhte Morbidität, wie auch Mortalität aufweisen, ist eine effektive Therapie von großem Interesse. Eine evidenzbasierte Leitlinie fehlt, wie auch bei der pulmonalen Sarkoidose. Die wichtigsten Therapieformen bei einem kardialen Befall einer Sarkoidoseerkrankung sind die pharmakologische und die invasive Therapie.

Die Therapie der kardialen Sarkoidose dient, wie auch die Therapie bei pulmonaler Manifestation, der Kontrolle der Entzündung, der Prävention einer Fibrose und besonders der Verhinderung einer Verschlechterung der Herzfunktion [425]. Im Unterschied zur abwartenden Haltung vor Einleitung einer Therapie bei pulmonaler Sarkoidose, wird jedenfalls eine Therapie bei nachgewiesenem kardialem Befall empfohlen [424]. Jedoch sollte vor jeder therapeutischen Entscheidung ein Abwägen bezüglich des möglichen Benefit, eines potenziellen Nebenwirkungsprofils, der optimalen Dosierung, wie auch der Dauer der Therapie stattfinden. Eine große Herausforderung in der Therapie einer kardialen Sarkoidose stellt der häufige klinisch inapparente Befall dar, wie auch das Auftreten einer dekompensierten Herzinsuffizienz, welche eines strengen Therapieregimes bedarf [426].

9.1 Medikamentöse Therapie

9.1.1 Kortikosteroide

Zur Beantwortung der Frage, welche Wirksamkeit eine Therapie mit Glukokortikoiden bei kardialer Sarkoidose hat, wurde eine systematische Übersichtsarbeit [302] herangezogen, die den Effekt einer Therapie mit Glukokortikoiden anhand publizierter Studiendaten bei kardialer Sarkoidose untersucht. Es fanden sich keine randomisierten Studien und alle Publikationen

waren von mäßiger bis schlechter Qualität. Bei allen eingeschlossenen Arbeiten handelt es sich um retrospektive Studien mit 257 Patienten, die Kortikosteroide erhielten, während 42 Patienten keine erhielten.

Die Effektivität von Kortikosteroiden im Rahmen eines AV Blocks wurde in 10 Studien untersucht. Von 57 Patienten mit AV Überleitungsstörungen, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden verbesserten sich 27 Patienten (47,4%). Im Gegensatz dazu zeigte keiner der 16 ohne Kortikosteroide behandelten Patienten eine Verbesserung.

Tabelle 17: Effektivität von Kortikosteroiden auf die Rückbildung eines AV-Blockbildes

Studie/ Referenz	Pat. mit Therapie	AV- Blockrückbildung in %	Pat. ohne Therapie	AV- Blockrückbildung in %
Okamoto [427]	3	100	-	-
Kato [428]	7	57,1	13	0
Chapelon-Abric [300]	9	75	-	-
Banba [429]	9	56,6	2	0
Yodogawa [430]	12	33,3	-	-
Kandolin [317]	17	23,5	1	0
Total	57	47.4	16	0

Modifiziert nach [431]

Vier Publikationen berichteten über Ergebnisse der Behandlung mit Kortikosteroiden auf die linksventrikuläre Funktion. Tabelle 18 gibt eine Übersicht über den Effekt einer Therapie mit Glukokortikosteroiden bei Patienten mit kardialer Sarkoidose und einer normalen, leichten oder moderaten Einschränkung (LVEF >30%) der linksventrikulären Funktion.

Tabelle 18: Effektivität von Kortikosteroiden bei LVEF >30%

Studie/ Referenz	Pat. m. Therapie	EF vor Therapie	EF nach Therapie	Pat. ohne Therapie	EF vor Therapie	EF nach Therapie
Kato [428]	7	66,7% ± 6,5%	62,1 ± 4,4%	13	60.5 ± 6.4%	37.6 ± 17.3%
Chiu [303]	22	69% ± 7%	69% ± 5%	-	-	-
Kudoh [432]	10	34,6% ± 12%	48,8% ± 18,6%	-	-	-
Yodogawa [430]	17	52,4% ± 13,2%	55,1% ± 12,2%	-	-	-

Modifiziert nach [431]

Bei den eingeschlossenen Patienten mit einer normalen, leichten oder moderaten eingeschränkten LVEF zeigte sich unter Kortikosteroiden eine gleichbleibende, aber auch teilweise eine Verbesserung der Funktion des linken Ventrikels. In der Kontrollgruppe von Kato [428] zeigte sich bei 11 der 13 eingeschlossenen Teilnehmer ohne Kortikosteroide eine Reduktion der LVEF. Unklar ist, ob die Verbesserungen bei milder Einschränkung der LVEF auf die Therapie mit Kortikosteroiden zurückzuführen ist, oder ob es sich um den natürlichen Verlauf der Erkrankung handelt.

Tabelle 19 gibt eine Übersicht über den Effekt einer Therapie mit Kortikosteroiden bei Patienten mit kardialer Sarkoidose mit einer starken Einschränkung (LVEF < 30%) der linksventrikulären Funktion.

Tabelle 19: Effektivität von Kortikosteroiden bei starker Einschränkung der LVEF

Studie/ Referenz	Pat. m. Therapie	EF vor Therapie	EF nach Therapie
Chiu [303]	11	22% ± 7%	19 ± 5%
Yodogawa [430]	14	26,2% ± 5,5%	26,5% ± 7,5%

Modifiziert nach [431]

Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Funktion des linken Ventrikels zeigte sich keine signifikante Verbesserung unter Glukokortikoidtherapie.

Die Therapie der Herzinsuffizienz besteht aus ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blockern, Beta-Blockern, Diuretika und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten oder einer Kombinationstherapie. Tritt im Rahmen einer kardialen Sarkoidose ein Vorhofflimmern auf, sollte zusätzlich die Gabe einer Thromboseprophylaxe bei nicht valvulär bedingtem Vorhofflimmern erfolgen, obwohl sich keine Daten zu einem erhöhten Risiko für ein thromboembolisches Geschehen bei diesen Patienten finden. Auch eine zusätzliche antiarrhythmische Therapie kann vonnöten sein. Diese unterscheidet sich nicht von einer Therapie bei Nicht - Sarkoidose bedingtem Vorhofflimmerns und besteht meistens aus einer Kombination eines Beta - Blockers oder Kalzium - Antagonisten mit einem rhythmuskontrollierenden Medikament [426].

Ventrikuläre Tachykardien können die Erstmanifestation einer kardialen Sarkoidose sein [433, 434], in einer Studie [433] fand sich bei fünf von acht Patienten eine ventrikuläre Tachykardie als Erstmanifestation einer Sarkoidose. Zwei Publikationen [337, 430] berichteten Ergebnisse über die Wirkung von Glukokortikoiden bei ventrikulären Arrhythmien. Eine Studie [337] berichtete von 7 Patienten mit ventrikulärer Tachykardie. Nach einer Kortikosteroidtherapie wurde bei 6 Patienten nach $48,8 \pm 38,7$ Monaten kein Wiederauftreten der VT beobachtet, allerdings unter einer Amiodarone Therapie bei 5 von 7 Patienten. In einer anderen Studie [430] fand sich bei 14 Patienten kein Effekt einer Kortikosteroidtherapie bei einer Nachbeobachtungszeit von $7,3 \pm 5,9$ Monaten.

Neun Publikationen berichteten Ergebnisse zur Effektivität von Kortikosteroiden auf die Mortalität. 218 Patienten wurden mit Kortikosteroiden behandelt und 40 Patienten erhielten keine. Bei den kortikoidbehandelten Patienten bestand eine große Variabilität in der Mortalität, zwischen 0% bis 25% 5-Jahres Mortalität. Daten zur Mortalität bei Patienten, die nicht mit Kortikosteroiden behandelt wurden, wurden nur in einer Studie berichtet [428]. Es gab von 13 Patienten 2 Todesfälle über einen Zeitraum von $79,4 \pm 39,9$ Monaten. Daten zur Mortalität ohne Therapie anhand einer Autopsieserie zeigten einen signifikanten Unterschied im Überleben

von Patienten mit einer LVEF größer als 50% gegenüber Patienten bei denen die LVEF unterhalb von 50% lag.

Tabelle 20 zeigt die Mortalitätsrate bei Patienten unter einer Therapie mit Glukokortikoiden sowie die Mortalitätsrate bei Patienten ohne Glukokortikoide. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 24 Monaten und 136 Monaten

Tabelle 20: Effektivität von Kortikosteroiden auf die Mortalität

Studie/ Referenz	Pat. m. Therapie	Mortalität	Pat. ohne Therapie	Mortalität
Okamoto [427]	5	0%	-	-
Yazaki [295]	75	39%	20	100%
Kato [428]	7	0%	13	15,4%
Chiu [303]	43	16%	-	-

Daten beruhen auf Autopsie-Ergebnissen, modifiziert nach [431]

Insgesamt ist die Datenlage limitiert, sodass für keinen dieser Endpunkte, außer für die Gabe von Kortikosteroiden im Rahmen eines AV Blocks Schlussfolgerungen gezogen werden konnten.

Die optimale Dosis von Kortikosteroiden und wie am besten das Ansprechen auf Therapie untersucht werden soll, ist ebenfalls nicht bekannt. Zwei japanische Studien [435, 436] berichten, dass eine Kortikosteroidtherapie nur bei Patienten mit einem positiven 67-Ga Scan effektiv ist, das bedeuten könnte, dass 67-Ga Scan einen prognostischen Vorhersagewert haben könnte. Allerdings konnte dieser Zusammenhang von anderen Autoren nicht bestätigt werden [426].

In einer Studie konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben von Patienten gefunden werden, die mit einer Dosis von mehr als 30mg Prednison pro Tag im Vergleich zu weniger als 30mg behandelt wurden [295].

Die Schwere der Herzinsuffizienz bzw. die linksventrikuläre Auswurffraktion stellt den wichtigsten signifikanten unabhängigen Vorhersagewert für Mortalität bei kardialer Sarkoidose dar. Andere klinische Befunde in einer Kohorte von kortikosteroidbehandelten Patienten, die mit Mortalität assoziiert waren, umfassten die NYHA Klassifikation, den linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie [295]. Auch pathologische Befunde der kardialen Bildgebung, wie LGE im kardialen MRT und myokardiale Entzündungszeichen im 18-FDG- PET sollen Prädiktoren für ein ungünstiges klinisches Ergebnis bei Patienten mit normaler Auswurffraktion sein. Allerdings bedarf der Nutzen dieser Untersuchungen einer Validierung in größeren Kohorten [270, 272, 437-439].

Der Beginn einer Kortikosteroidtherapie vor dem Auftreten einer systolischen Dysfunktion brachte ein gutes klinisches Ergebnis. Eine hohe initiale Kortikosteroiddosis dürfte aber nicht essentiell in der Therapie der kardialen Sarkoidose sein [295].

Von den meisten Experten wird eine Initialdosis von 30 bis 40 mg über einen Zeitraum von 1 bis 3 Monaten empfohlen [136, 424]. Eine Initialdosis von bis zu 60 mg täglich findet sich ebenfalls in der Literatur [302]. Eine anschließende Dosisreduktion über einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten erscheint als günstig [439]. Ziel ist das Ausschleichen des Glukokortikosteroids, jedoch kann bei einem geringen Anteil der Patienten eine niedrig dosierte Therapie über 12 Monate hinaus, meist mit 10 bis 15mg/kg notwendig sein [302]. Zur Evaluation des Therapieerfolges wird die FDG- PET- Untersuchung als aussagekräftig angesehen [426].

Trotz einer schlechten Datenlage wird eine immunsuppressive Therapie, in erster Linie mit Kortikosteroiden für die Therapie der klinisch manifesten kardialen Sarkoidose empfohlen [424]. Die höchste Aussagekraft konnte bei einer Therapie mit vorliegendem AV Block gefunden werden. Besonders in frühen Stadien der Erkrankung, wird eine Therapie mit Kortikosteroiden als effektiv angesehen [431].

In der Literatur wird über einen Zusammenhang zwischen der Gabe von

Kortikosteroiden und dem Auftreten von Aneurysmen berichtet. Daraus lässt sich schließen, dass eine Therapie mit Kortikosteroiden zwar in den frühen Erkrankungsphasen bei vorliegenden Arrhythmien effektiv ist, aber weniger effektiv in späteren Phasen der Erkrankung, vermutlich aufgrund einer relevanten Fibrosierung des Myokards [425].

Obwohl sich in der Literatur inkonklusive Daten bezüglich der Effektivität einer Glukokortikoidtherapie bei kardialer Sarkoidose finden, sollte bei vorliegendem AV-Block eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden [431].

9.1.2 Immunsuppressiva

Methorexat und Azathioprin stellen, wie auch in der Therapie der pulmonalen Sarkoidose, eine Alternative zur medikamentösen Therapie mit Kortikosteroiden dar, die bei steroidresistenten oder steroidintoleranten Patienten gegeben werden kann. Andere Optionen sind wie auch bei der pulmonalen Sarkoidose Therapien mit Infliximab und Cyclophosphamid. Die Wirksamkeit wurde allerdings nicht in randomisierten Studien untersucht [440-442]. Daten zur Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von Kortikosteroiden mit Immunsuppressiva basieren auf Fallberichten und sind extrapoliert aus Therapiestudien der pulmonalen Sarkoidose [426, 443].

Insgesamt ist die Studienlage bei kardialer Sarkoidose bezüglich Immunsuppressiva unzureichend, es werden weitere Studien benötigt [431].

9.2 Invasive Therapien

9.2.1 Schrittmacherimplantation

Besonders im Falle von Arrhythmien, wie beispielsweise bei einem symptomatischen AV-Block Typ II (Mobitz), wie auch einem AV-Block Typ III kann die Indikation zur Implantation eines Schrittmachers gegeben sein [439]. Eine Therapie mit Glukokortikoiden kann zwar zu einer Rückbildung eines AV-Blockes führen, jedoch empfehlen die HRS - Leitlinien [276] in manchen Fällen zusätzlich

die Implantation eines Schrittmachers [425]. Eine Implantation wird vor Beginn einer medikamentösen Therapie empfohlen, da im Rahmen einer Immunsuppression ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht [426].

9.2.2 Implantierbarer Kardioverter/ Defibrillator

Inwiefern eine primäre (prophylaktische) ICD- Implantation bei Patienten mit kardialem Befall sinnvoll ist, wird kritisch gesehen. In einigen prospektiven Studien findet sich kein eindeutiger Hinweis für einen Vorteil gegenüber den potentiellen Nebenwirkungen einer ICD Implantation [439]. Eine Abwägung im Einzelfall wird empfohlen.

Die Implantation eines ICD zur primären Prävention zur Defibrillation bei ventrikulären Tachykardien oder ventrikulärem Flimmern (VT/VF) bei kardialer Sarkoidose wird zur Reduktion der Mortalität unter folgenden Umständen empfohlen [424] bei:

- Strukturellen Herzerkrankungen und LVEF <35%, trotz erfolgter Therapie mit einem Immunsuppressivum
- Indikation für einen permanenten Schrittmacher, ungeklärten Synkopen oder anhaltenden VT/VF induziert durch elektrophysiologische Untersuchung
- LVEF zwischen 36 bis 49% und/oder einer rechtsventrikulären Funktion <40% trotz einer Herzinsuffizienztherapie, wie auch einer Immunsuppression
- Lebenserwartung <1 Jahr [276]

Die Implantation eines ICD zur sekundären Prävention zur Defibrillation von wiederkehrenden VT/VF bei kardialer Sarkoidose wird unter folgenden Umständen zur Reduktion der Mortalität empfohlen [424] bei:

- Strukturellen Herzerkrankungen und Synkopen, VT/VF oder durch elektrophysiologisch induzierte, anhaltende VT/VF
- Lebenserwartung <1 Jahr [276]

Zur Frage, ob eine ICD Implantation vonnöten ist, wird von einem anderen Autor

[426] folgendes Vorgehen vorgeschlagen:

Tabelle 21: Empfehlungen zur ICD Implantation

Empfehlung zur Implantation eines ICD
Spontane ventrikuläre Arrhythmien, inklusive eines stattgefundenen kardialen Arrests
LVEF <35%, trotz erfolgter Therapie mit einem Immunsuppressivum (in Anwesenheit einer aktiven Entzündung) und optimaler medikamentöser Einstellung
Implantation eines ICD kann von Nutzen sein
Indikation für eine Implantation eines dauerhaften Schrittmachers
Unerklärte Synkopen wahrscheinlich rhythmogener Ursache
Induzierbare anhaltende ventrikuläre Arrhythmien (>30 Sekunden monomorph oder polymorph) oder klinisch relevantes Vorhofflimmern
ICD Implantation sollte vor einer Katheterablation stattfinden
Implantation eines ICD sollte erwogen werden
LVEF zwischen 36-49% und/oder einer rechtsventrikulären Funktion <40% trotz einer Herzinsuffizienztherapie, wie auch einer Immunsuppression(bei Anwesenheit eines aktiven Entzündungsgeschehen)
Keine Empfehlung zur Implantation eines ICD
Patienten ohne synkopales Ereignis in der Vorgeschichte, mit einer normalen LVEF/RVEF; keine Kontrastmittelanreicherung im kardialen MRT; negativer elektrophysiologischer Untersuchung, keine Indikation für die Implantation eines permanenten Schrittmachers
Permanente ventrikuläre Arrhythmien
NYHA Class IV bei Herzinsuffizienz
Entnommen aus [426] und übersetzt

9.2.3 Elektrophysiologische Untersuchung

Die elektrophysiologische Untersuchung ist eine spezielle Form der Herzkatheter Untersuchung. Der große Vorteil liegt in der Diagnostik mit sofort anschließender Interventionsmöglichkeit. Mithilfe eines Elektrodenkatheters werden elektrische Signale an verschiedenen Stellen des Herzens registriert und die

Herzrhythmusstörung gegebenenfalls mit Schrittmacherimpulsen ausgelöst. In einer Studie findet sich eine gute Effektivität der elektrophysiologischen Therapie, ähnlich wie bei der Anwendung bei anderen strukturellen Herzerkrankungen [273], allerdings werden weitere Studien benötigt. Empfohlen wird eine elektrophysiologische Untersuchung bei folgenden Indikationen [425]:

- synkopale Anfälle
- LVEF >35%
- Ventrikuläre Tachykardie

Kritisch wird die elektrophysiologische Untersuchung bei sarkoidosebedingten atrialen Arrhythmien wie Vorhofflimmern gesehen [426].

9.2.4 Katheterablation

Meist wird eine Katheterablation nur nach vorheriger ICD Implantation oder einem Versagen der medikamentösen Therapie empfohlen [425]. Eine besondere Indikation für eine Katheterablation stellt eine nicht beherrschbare ventrikuläre Tachykardie unter einer erfolglosen immunsuppressiven und antiarrhythmischen Therapie dar [424].

Eine Übersicht über die Effektivität einer Katheterablation bei ventrikulärer Tachykardie findet sich in Tabelle 22.

Tabelle 22: Effektivität einer Katheterablation bei VT

Studie/ Referenz	Patienten	Erfolg	Teilerfolg	Rekurrenz	Beobachtungszeit in Monaten
Koplan [433]	8	2(25%)	4 (44%)	6 (75%)	6–84
Jefic [444]	9	5(56%)	3(33%)	4 (44%)	19.8
Dechering [445]	8	5(63%)			6
Naruse [446]	37	23(62%)		14 (38%)	39
Kusano [425]	22	12 (55%)	1 (5%)	5 (23%)	30

Entnommen aus [425]

Nach einer Katheterablation zeigte sich eine Rückbildung der ventrikulären Tachykardie bei 25 bis 62% der Patienten. Insgesamt kann von einer Verbesserung der Beschwerden bei einer ventrikulären Tachykardie ausgegangen werden [431]. In Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie und einer antiarrhythmischen Therapie lässt sich die Effektivität noch steigern [431]. Weitere Studien zum Stellenwert der Katheterablation werden benötigt.

9.3 Herztransplantation

Die Herztransplantation stellt eine Option bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf der kardialen Sarkoidose dar, die nicht mehr durch andere Therapiemethoden kontrolliert werden kann [431]. In der Literatur finden sich Überlebensraten im ersten Jahr bis zu 92% und 83% im zweiten Jahr nach Transplantation, damit finden sich ähnliche Ergebnisse wie nach Herztransplantation aufgrund anderer Indikationen [426]. Es sind jedoch einzelne Fälle eines Wiederauftretens einer kardialen Sarkoidose im transplantierten Organ beschrieben [431].

10 Diskussion

Die Sarkoidose ist eine seltene Erkrankung und gehört zur Gruppe der sogenannten „Orphan Diseases“. Als selten gilt eine Erkrankung in der Europäischen Union, wenn weniger als 5 von 10.000 Menschen betroffen sind [447]. Die Inzidenz hängt vom Alter, Geschlecht, ethnischem Hintergrund und geographischer Herkunft ab und wird bei Männern mit etwa 1:6.300 und bei Frauen mit 1:5.300 angegeben [448]. Die Prävalenz der Sarkoidose liegt in Europa zwischen 1 bis 64 pro 100 000 Personen [1]. Zwei deutsche Studien berichten übereinstimmend von einer Prävalenz von etwa 46 von 100 000 Personen [3, 4]. Grundsätzlich kann die Sarkoidose in jedem Lebensalter auftreten, wobei eine Häufung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und um das 60. Lebensjahr besteht [5], bzw. zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr und bei Frauen älter als 50 Jahre [449] [450]. Frauen sind insgesamt häufiger betroffen als Männer [451, 452]. Diese Diskrepanz zwischen den Geschlechtern und ein offensichtlich geringeres Risiko für Sarkoidose bei Zigarettenrauchern ist ungeklärt [96].

Die Sarkoidose ist eine inflammatorische, granulomatöse Systemerkrankung unklarer Ätiologie mit primärem Befall der Lunge und der Lymphknoten, die jedoch alle Organsysteme betreffen kann. Patienten mit rein pulmonaler Beteiligung einer Sarkoidose sind häufig asymptomatisch und werden oftmals zufällig in einem Lungenröntgen entdeckt [453]. Kurzatmigkeit und trockener Husten sind die häufigsten respiratorischen Symptome, variabel können Krankheitsgefühl, Fieber, Arthralgien und unspezifische Brustbeschwerden auftreten [26]. Während die Mehrzahl der Patienten mit Sarkoidose einen kurzen, selbstlimitierenden Verlauf der Erkrankung mit einer Restitutio ad integrum zeigt, ist bei einer beträchtlichen Zahl der Fälle ein chronischer oder chronisch rezidivierender Verlauf zu beobachten [310], sodass Verlaufskontrollen indiziert sind.

Bei circa 90% der Patienten mit einer Sarkoidose findet sich eine Lungenbeteiligung [4]. Eine pulmonale Manifestation kann sich in einer mediastinalen Lymphadenopathie, einem parenchymalen Befall der Alveolen bzw. des Interstitiums bis hin zur Lungenfibrose, einem bronchialen Befall, einem

seltener pleuralen Befall oder einer pulmonalen Hypertension äußern [80].

Drei Kriterien werden normalerweise für die Diagnose einer Sarkoidose gefordert, eine klinische und radiologische Manifestation, nicht verkäsende Granulome und kein Hinweis auf eine alternative Erkrankung [13]. Die Differentialdiagnosen einer Sarkoidose sind aufgrund der unspezifischen Symptome und unterschiedlichen klinischen Bilder vielfältig. Diagnostisch steht die histologische Sicherung von betroffenem Gewebe zum Ausschluss von Differentialdiagnosen [27, 345] im Vordergrund, außer bei der typischen Manifestation eines Löfgren-Syndroms [83, 135, 136]. Eine weniger invasive Methode als die Biopsie stellt die bronchoalveoläre Lavage (BAL) dar. Der klinische Nutzen der aus der bronchoalveolären Lavage Flüssigkeit gewonnenen Zellanalyse für die Diagnose und das Management von Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen wird allerdings kontroversiell diskutiert [137].

Für eine Sarkoidose charakteristische Befunde in der BAL sind eine normale oder nur leicht erhöhte Gesamtzellzahl mit überwiegend Lymphozyten [138]. Aber nur ca. 55% der Patienten mit Sarkoidose haben eine erhöhte CD4/CD8 Ratio und ist sogar in 15% der Patienten mit Sarkoidose erniedrigt. Ergebnisse der CD4/CD8 Ratio der BAL zwischen 2 und 4 gelten als normal. International gibt es keinen festgelegten Schwellenwert, dies stellt ein Problem bei der Interpretation von Ergebnissen dar. Bei einem Wert $>3,5$ besteht zwar ein starker Verdacht auf das Vorliegen einer Sarkoidose, ist jedoch nicht spezifisch genug, um die Diagnose einer Sarkoidose stellen zu können [139, 153]. Einer erhöhten CD4/CD8 Ratio in der BAL mangelt es an ausreichender Sensitivität und Spezifität, die erforderlich wäre um auf eine histologische Bestätigung der Sarkoidose verzichten zu können [137]. Es stellt sich daher die Frage welchen Stellenwert heute die CD4/CD8 Ratio im Diagnosepfad der Sarkoidose hat. 1997 wurde von Costabel [454] argumentiert, dass die Durchführung einer BAL als erster Schritt in der Mehrzahl der Patienten die Diagnose einer Sarkoidose bestätigen kann und damit invasive und risikoreiche Biopsien vermieden werden können. Aufgrund einer gepoolten Spezifität von 83% [135] verfehlt dieses Vorgehen allerdings ein Ziel in der Diagnostik einer Sarkoidose, nämlich den sicheren Ausschluss von alternativen Diagnosen [13].

Oftmals weisen Patienten mit Sarkoidose funktionelle Einschränkungen auf [5, 22, 81], aber es existiert kein diagnostisches Muster [80]. In der Literatur wird häufig eine restriktive Einschränkung der Lungenfunktion beschrieben [82, 83], allerdings findet sich auch in einem beträchtlichen Teil eine obstruktive Ventilationsstörung [84-86]. Bis zu 30% der Patienten weisen eine peripher betonte obstruktive Ventilationsstörung auf, welche durch eine granulomatöse Entzündung der Bronchialschleimhaut erklärt wird [4, 87]. Eine verminderte Diffusionskapazität kann nicht nur auf eine restriktive Funktionseinschränkung zurückzuführen sein, sondern auch auf eine Sarkoidose-assoziierte pulmonale Hypertension [80, 94-96]. Die Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik wie auch der Diffusionskapazität, spielen insbesondere eine Rolle bei der Entscheidungsfindung, ob eine Therapie notwendig ist oder ob ein abwartendes Verhalten eingenommen wird [2].

Dyspnoe ist ein häufiges Symptom bei Sarkoidose. Das subjektive Gefühl von Dyspnoe wird auch durch Einstellungen und Erfahrungen der Patienten beeinflusst [455]. Da Lungenfunktionsparameter oder Röntgenbefunde nicht oder nur unzureichend die Einschränkungen dieser Patienten wiedergeben, sollte der Einfluss der Erkrankung mittels Fragebögen zum Gesundheitszustand erfasst werden um den Gesundheitszustand aus der Perspektive des Individuums einschätzen zu können [456].

Eine diagnostische Möglichkeit zur Objektivierung von Dyspnoe und um die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit eines Patienten unterhalb der anaeroben Schwelle abschätzen und im Verlauf kontrollieren zu können, stellt der 6-Minuten Gehtest dar [457, 458]. Die Aussagekraft ist jedoch limitiert, da Faktoren wie die Muskelkraft [130], psychosoziale Faktoren, die ebenfalls die Muskelkraft beeinflussen, die inspiratorische Muskelkraft [131], eine pulmonale Hypertension [133], Erschöpfung und Müdigkeit [132] Einfluss auf die bei Sarkoidose häufig eingeschränkte Gehdistanz im 6-Minuten-Gehtest [134] haben können. Zur quantitativen Erfassung der Leistungsfähigkeit und zur Verlaufskontrolle sollte bei Angabe respiratorischer Beschwerden und normalen Lungenfunktionswerten eine Spiroergometrie durchgeführt werden.

Müdigkeit als Begleitmanifestation einer Sarkoidose ist für Patienten mit Sarkoidose von großem Belang, da der Gesundheitszustand und die Lebensqualität erheblich negativ beeinflusst werden kann [20, 459, 460]. Dieser Aspekt lässt sich mit dem validierten Fragebogen, dem Fatigue Assessment Scale erfassen [57, 461].

Zurzeit wird der Einsatz der endobronchialen sonographisch gesteuerten transbronchialen Nadelaspiration (EBUS-TBNA) zur Diagnose einer Sarkoidose in vielen Zentren favorisiert. EBUS-TBNA hat eine niedrige Komplikationsrate, eine zufriedenstellende diagnostische Ausbeute von 79% und eine gepoolte Sensitivität von 84% und Spezifität von 100% [209]. EBUS-TBNA ist in der Diagnostik einer CD4/CD8 Ratio in der BAL überlegen, allerdings benötigt sie das Vorliegen einer mediastinalen Lymphadenopathie. Neben den guten Ergebnissen zur diagnostischen Sicherheit ist ein zusätzlicher Vorteil der mögliche Verzicht auf eine Mediastinoskopie, einem deutlich invasiveren Eingriff [184]. Ist eine EBUS-TBNA Untersuchung nicht möglich, weil die Verfügbarkeit nicht gegeben ist, oder ist das Ergebnis negativ und es wird eine BAL in Erwägung gezogen, sollten Faktoren, die einen Einfluss auf die CD4/CD8 Ratio haben, wie Rauchen, fortgeschrittenes Alter jedenfalls bedacht werden. Weiters ist die CD4/CD8 Ratio erniedrigt in radiologisch fortgeschrittenen Stadien der Sarkoidose [159].

Die diagnostische Ausbeute der konventionellen transbronchialen Nadelaspiration wird mit 42 bis 76% angegeben, aber in Kombination mit EBUS kann diese auf 70 bis 90% erhöht werden [162]. Ein Vergleich von EBUS-TBNA versus konventioneller transbronchialer Lungenbiopsie (TBLB) für die Diagnose einer Sarkoidose ergab eine deutlich höhere diagnostische Ausbeute von EBUS-TBNA gegenüber TBLB [219]. Der Vergleich von EBUS-TBNA plus TBLB plus endobronchialer Biopsie (EBB) versus konventioneller TBNA plus TBLB plus EBB ergab keinen signifikanten Unterschied in der diagnostischen Ausbeute. Das Ergebnis der Metaanalyse legt nahe, dass EBUS-TBNA eine sehr gute diagnostische Ausbeute für die Diagnose einer Sarkoidose hat, speziell in Kombination mit TBLB und/oder EBB. Daher sollte EBUS-TBNA eingesetzt

werden, wenn verfügbar. Wenn EBUS-TBNA nicht verfügbar ist, ist konventionelle TBNA plus TBLB plus EBB als gleichwertig anzusehen. Eine hohe Ausbeute bei der EBUS-TBNA hängt entscheidend von der Erfahrung der durchführenden Ärzte ab. Die diagnostische Ausbeute korreliert auch mit der Prävalenz der Sarkoidose, allerdings haben sich vergleichbare Ergebnisse von EBUS-TBNA für die Diagnose einer Sarkoidose in Populationen mit einer überdurchschnittlich hohen Sarkoidose-Prävalenz und in klinisch unselektierten Populationen gezeigt [209].

Trotz des weitverbreiteten Gebrauchs von Biomarkern in der klinischen Praxis, fehlen Daten welche Biomarker geeignet wären für die Diagnose, zum Aktivitätsnachweis und als Vorhersagewert für das Ansprechen auf Therapie bei Sarkoidose. Bei dem Verdacht auf eine Sarkoidoseerkrankung erfolgt zwar häufig die Bestimmung des Angiotensin Converting Enzyms, ACE ist aber nur in ca. 50-75% der Patienten mit Sarkoidose erhöht und die Sensitivität mit 57% und der negative prädiktive Wert mit 60% sind zu gering, um die Diagnose einer Sarkoidose stellen zu können. Aber ein erhöhter Wert kann den Verdacht auf eine Sarkoidose stützen [65, 70]. Zur Verlaufskontrolle ist ACE nicht validiert, da es nicht mit der Krankheitsaktivität korreliert und sich unter Therapie unterschiedlich verhält [65, 71-73]. ACE als Verlaufsparemeter heranzuziehen, sollte daher individuell entschieden werden.

Biomarker im Atemkondensat haben derzeit keinen Stellenwert im klinischen Alltag, da trotz jahrelanger Forschung kein einzelner Marker mit ausreichender Sensitivität und Spezifität für die Diagnose oder Aktivitätsnachweis der Sarkoidose gefunden werden konnte [77, 462].

Das klassische Lungenröntgen ist weiterhin ein wichtiges Instrument zur Beurteilung der Sarkoidose, entweder zur Diagnosesicherung oder zur Beurteilung der thorakalen Manifestation [65]. Es stellt die Grundlage zur Typeneinteilung bei pulmonalem Befall dar. Nur in ausgewählten Fällen, bei atypischer Klinik oder atypischem Röntgenmuster, scheint eine CT Bildgebung einen zusätzlichen Nutzen zu haben. Ein HRCT kann eine aktive Entzündung von irreversibler Fibrose diskriminieren [245-251], hat aber im therapeutischen Entscheidungsprozess nur

eine untergeordnete Rolle [232]. PET/CT stellt keine Untersuchungsmethode der ersten Wahl in der Diagnostik einer pulmonaler Sarkoidose dar [260, 261].

Eine Therapieindikation bei pulmonaler Sarkoidose besteht, wenn der Patient symptomatisch ist, die Sarkoidose zu einer Manifestation führt, welche die Organfunktion erheblich beeinträchtigt oder die Erkrankung zu einem erheblichen Verlust der Lebensqualität führt. [26, 96, 136]. Ziel ist langfristige Schäden an betroffenen Organen zu verhindern und die Symptomatik mit den damit verbundenen Einschränkungen zu verbessern. Generell sollte eine asymptomatische Sarkoidose nicht behandelt werden [345-347], mit Ausnahme der asymptomatischen okulären Sarkoidose.

Erstlinien-Therapie bei der Sarkoidose ist die Gabe von Kortikosteroiden [369-371], die effektiv, aber unselektiv Entzündungsprozesse supprimieren [372]. Andere Immunsuppressiva werden als steroidsparende Substanzen eingesetzt oder um einen zusätzlichen Therapieeffekt zu erzielen [26]. Als Second-Line Therapie kann bei einer Intoleranz, fehlendem Ansprechen oder bei gescheiteter Dosisreduktion die Gabe von Methorexat oder Azathioprin in Erwägung gezogen werden. Bei fehlendem Ansprechen oder starken Nebenwirkungen steht als Third-Line Therapie die Antikörpertherapie mit einem TNF- Alpha Blocker zur Verfügung.

Für die Dosierung von Kortikosteroiden gibt es keine evidenzbasierten Empfehlungen, üblicherweise wird mit einer initialen Dosis von 20 bis 40 mg bzw. 0,5mg bis 1mg/kg Körpergewicht pro Tag therapiert, abhängig vom Organbefall und den klinischen Beschwerden. Zur Wirksamkeit von Kortikosteroiden zeigte sich in Placebo-kontrollierten Studien ein minimaler statistisch signifikanter Benefit für die steroidbehandelten Sarkoidosepatienten, das Ansprechen auf die Therapie wurde anhand des Thoraxröntgen beurteilt. Ein Effekt auf die Lungenfunktion konnte nicht nachgewiesen werden. Eine inhalative Steroidtherapie zeigte keinen Benefit, weder im Thoraxröntgen noch in der Lungenfunktion [375-377], nur in einer Studie [378] zeigte sich eine Verbesserung in der behandelten Gruppe in der Diffusionskapazität. Eine Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden kann daher nicht empfohlen werden.

Die am besten untersuchte Substanz der Zweitlinientherapie ist Methotrexat. Es konnte nur in einer Studie ein steroidsparender Effekt für Methotrexat nach 12 Monaten nachgewiesen werden [392]. Fallserien [397, 398], die Effekte üblicherweise überschätzen, zeigen eine gute Wirksamkeit. Die am besten untersuchte Drittlinientherapie für Sarkoidose ist Infliximab. In einer randomisierten Studie von dauerhaft symptomatischen Sarkoidosepatienten fand sich ein statistisch signifikanter Benefit von Infliximab verglichen mit Plazebo [410], in nicht randomisierten Studien fanden sich deutliche Effekte auf Lungenfunktionsparameter, Symptome und bildgebende Verfahren.

Asymptomatische Sarkoidosepatienten im Stadium I profitieren nicht von einer Therapie mit Kortikosteroiden [348, 360] und es sollte eine abwartende Haltung eingenommen werden. Asymptomatische Sarkoidosepatienten ab dem Stadium II profitieren hingegen von einer Therapie mit Kortikosteroiden [350, 352].

In der Literatur wird die kardiale Mitbeteiligung bei pulmonaler Sarkoidose mit 5% [6, 27, 35, 96] angegeben. Bei Anwendung moderner bildgebender Verfahren liegt der Anteil mit bis zu 25% höher [36, 272]. Die höchste Prävalenz einer kardialen Mitbeteiligung mit 21% bis 58% wird für japanische Patienten mit Sarkoidose berichtet [450], diese Prävalenzzahlen sind jedoch nicht ohne weiteres auf andere Bevölkerungen übertragbar. Autopsiestudien fanden insgesamt die höchsten Raten an Myokardbeteiligung mit 19,5% und bis zu 78% [30, 35, 278-280, 298, 339, 463]. Dieser Umstand könnte dafürsprechen, dass eine myokardiale Mitbeteiligung häufig subklinisch verläuft und daher nicht diagnostiziert wird.

Ähnlich der pulmonalen Beteiligung, kann eine kardiale Mitbeteiligung asymptomatisch verlaufen oder mit Palpitationen, Synkopen oder Symptomen einer Herzinsuffizienz einhergehen. Eine chronische Herzinsuffizienz tritt in ca. 30% der chronischen Verläufe auf [96, 464].

Die Erkennung einer kardialen Mitbeteiligung bei Sarkoidose ist schwierig. Eine exakte und möglichst frühzeitige Diagnose ist erforderlich um eine antiinflammatorische Therapie beginnen zu können und um einen ungünstigen Krankheitsverlauf zu verhindern [273, 344, 465]. Offen ist allerdings die Frage, wie

oft ein Patient mit Sarkoidose auf eine kardiale Mitbeteiligung untersucht werden soll.

Die Prognose bei kardialer Sarkoidose ist schlechter als bei Patienten mit ausschließlich pulmonalem Befall. In Japan war bei 85% der Patienten mit Sarkoidose der kardiale Befall Todesursache [276]. Der fehlende Gold Standard ist das Hauptproblem in der Diagnostik der kardialen Sarkoidose. Myokardbiopsien können aufgrund einer niedrigen Sensitivität eine kardiale Sarkoidose nicht ausschließen [344].

FDG-PET und PET/CT dürften geeignet sein zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zur Vorhersage des Ansprechens auf eine Therapie und zum Monitoring [335]. PET dürfte eine höhere diagnostische Genauigkeit haben als die 67-Ga Szintigraphie. Die höhere Strahlenexposition von 67-Ga verbunden mit einer niedrigeren diagnostischen Genauigkeit als FDG-PET limitiert den Nutzen. Die Anwendung der 67-Ga Szintigraphie ist daher weitgehend obsolet. FDG-PET und PET/CT haben das Potential das klinische Management von Patienten mit Sarkoidose zu verändern, aber dazu sind mehr Studien erforderlich [262]. Thallium und Gallium Tracer wurden in älteren Studien zur Evaluation der kardialen Sarkoidose verwendet, allerdings mit niedriger Sensitivität und Spezifität. Kardialer MRT und PET sind derzeit die bildgebenden Verfahren der Wahl zur Beurteilung der kardialen Sarkoidose [260]. PET sollte nach einem positiven CMR erst in zweiter Linie durchgeführt werden zur besseren Charakterisierung der gefundenen Auffälligkeiten und um das Risiko von falsch-positiven und falsch-negativen Resultaten zu minimieren. Dann könnte, im Fall eines positiven Befundes FDG PET als Untersuchung zur Beurteilung eines Therapieansprechens eingesetzt werden [335].

Die Behandlung der asymptomatischen kardialen Sarkoidose und der Neurosarkoidose ist umstritten [346]. Diese beiden Manifestationen der Sarkoidose sind jedoch potentiell lebensbedrohlich, im Fall einer kardialen Mitbeteiligung aufgrund des Risikos lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen bzw. eines plötzlichen Herztodes. Bei einer subklinischen Verlaufsform muss daher eine individuelle Nutzen- Schadensabwägung getroffen werden vor dem Hintergrund

einer Erkrankung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Spontanremission [28, 96, 466].

Therapieindikationen bei einer kardialen Mitbeteiligung sind Blockbilder im EKG, Herzrhythmusstörungen, kardiale Funktionseinschränkungen sowie das Auftreten einer pulmonal-arteriellen Hypertonie [26]. Die Höhe der Dosierung während der initialen Behandlungsphase ist Gegenstand kontroverser Diskussionen [464]. Bei nachgewiesener kardialer Beteiligung und einer Funktionseinschränkung wird in der Literatur eine Initialdosis von 30 mg bis 40 mg Prednisolon empfohlen [334], während andere deutlich höhere Dosen von 1 mg/kg/Tag für bis zu 24 Monaten befürworten [464]. Eine japanische Studie kommt zu dem Schluss, dass sich im Langzeitüberleben von Patienten mit kardialer Beteiligung kein Unterschied zwischen 40 mg Prednisolon Äquivalent oder mehr im Vergleich zu 30 mg oder weniger zeigt [295].

Trotz mehr als einer 50 jährigen Verwendung von Kortikosteroiden in der Therapie der kardialen Sarkoidose gibt es keinen Nachweis eines Überlebensvorteil für diese Behandlung [370]. Widersprüchliche Daten existieren zur Wirksamkeit von Kortikosteroiden im Hinblick auf Langzeit-Ergebnisse der Sarkoidose [276, 369, 370, 467, 468].

Zweitlinien Therapien richten sich nach dem individuellen Verlauf und können sowohl steroidsparende Alternativen wie Chloroquine, Azathioprin, Cyclosporin A oder Leflunomid beinhalten oder zytotoxische Therapien wie Methotrexat (MTX) und Cyclophosphamid. Sowohl Azathioprin als auch MTX können als steroidsparende Substanz eingesetzt werden [392, 469], allerdings besteht kein Konsens bezüglich des Einsatzes von zusätzlichen oder steroidsparenden Alternativen bei kardialer Manifestation der Sarkoidose [334].

In der Literatur finden sich Hinweise, dass der frühe Beginn einer pharmakologischen Therapie bei Verdacht auf eine kardiale Sarkoidose von Vorteil sein kann. Man geht davon aus, dass der frühe Einsatz von Kortikosteroiden eine Effektivität auf die Vorbeugung einer fortschreitenden Herzinsuffizienz, Narbenbildung wie auch des plötzlichen Herztodes hat [426]. Trotz

widersprüchlicher Datenlage und teils fehlender Wirkungsnachweise wird heutzutage von den meisten Experten eine immunsuppressive Therapie, in erster Linie mit Kortikosteroiden empfohlen [424]. Bei Vorliegen einer eingeschränkten Linksventrikelfunktion soll zusätzlich eine Therapie der Herzinsuffizienz erfolgen. Offen ist die Frage, wie lange mit Immunsuppressiva behandelt werden soll und wie Patienten mit kardialer Sarkoidose bezüglich des Therapieansprechens überwacht werden sollten.

Bei einem Auftreten eines AV-Blocks, einer ventrikulären Tachykardie, einer linksventrikulären Dysfunktion oder einer Kombination wird die primäre Gabe eines Glukokortikoids empfohlen [302]. Grundlage ist die Feststellung eines kardialen inflammatorischen Geschehens in einer FDG- PET Bildgebung. Diese sollte nach sechsmonatiger Therapie reevaluiert werden. Bei fehlendem Nachweis einer Inflammation wird empfohlen die Therapie zu reduzieren und zu beenden. Bei einem weiterhin vorhandenen entzündlichen Geschehen wird eine Kombination mit einem immunsuppressiven Medikament empfohlen [302]. Eine andere Arbeit sieht die Kombination eines Glukokortikoids mit einem Immunsuppressivum kritisch, da keine ausreichende Datenlage vorliegt und weitere Studien benötigt werden [426].

Evidenzbasierte Aussagen zu den Effekten der Glukokortikoidtherapie sind kaum möglich, da randomisierte kontrollierte Studien fehlen und in den vorhandenen Studien nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten nicht therapiert wurden. Darüber hinaus wurden in den meisten der Studien [295, 303, 427, 428, 430] ausschließlich japanische Patienten inkludiert, womit sich die Frage der externen Validität stellt. Rückschlüsse auf andere Populationen in Anbetracht der unterschiedlichen Prävalenzen der Sarkoidose bzw. ihrer Manifestationen sind damit schwierig. Dieser Umstand gilt nicht nur die medikamentöse Therapie, sondern auch für viele der diagnostischen Untersuchungen bei kardialer Sarkoidose.

Neben den pharmakologischen Therapiemöglichkeiten stehen abhängig von der Rhythmusstörung auch invasive Therapien zur Wahl. Während bei einem Blockbild Grad I eine abwartende Haltung eingenommen werden kann, kann ab einem Blockbild Typ II (Mobitz) die Indikation für eine Schrittmacherimplantation gegeben sein. Eine Therapie mit Kortikosteroiden kann zwar zu einer Rückbildung eines AV-

Blockes führen, in manchen Fällen wird jedoch zusätzlich die Implantation eines Schrittmachers [276, 425] empfohlen. Bei tachykarden Rhythmusstörungen kann die Indikation zur Implantation eines ICD gegeben sein. Im Gegensatz zu der Empfehlung einer Schrittmacherimplantation bei bradykarden Rhythmusstörungen wird eine prophylaktische Implantation eines ICD kritisch gesehen. In einigen prospektiven Studien findet sich kein eindeutiger Hinweis für einen Vorteil gegenüber den potentiellen Nebenwirkungen einer ICD Implantation [439].

11 Zusammenfassung

Das Problem bei der Diagnose einer Sarkoidose ist das Fehlen eines einzelnen diagnostischen Bestätigungstests. Aktuelle Entwicklungen wie neue Biopsieverfahren und neue bildgebende Techniken sind erfolgversprechende Werkzeuge um die Diagnose einer Sarkoidose zu erleichtern.

Das EBUS-Punktionsbronchoskop ermöglicht neben der sonographischen Darstellung auch die sonographisch-kontrollierte Feinnadelaspiration extrabronchialer Strukturen, insbesondere der mediastinalen und hilären Lymphknoten. Wenn früher mediastinoskopiert wurde, so wird heutzutage primär die EBUS-TBNA in den meisten Zentren durchgeführt. Auf eine Mediastinoskopie kann in den meisten Fällen verzichtet werden. Die diagnostische Ausbeute von EBUS-TBNA liegt mit 93% gegenüber der konventionellen transbronchialen Nadelaspiration mit 73% deutlich höher. Eine weniger invasive Methode als die Biopsie stellt die bronchoalveoläre Lavage dar. Die EBUS-TBNA ist in der Diagnostik einer CD4/CD8 Ratio in der BAL überlegen. Die BAL kann allerdings eine Ergänzung der Diagnostik darstellen, da eine erhöhte Ratio mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung einhergeht. Für eine definitive Diagnose einer Sarkoidose ist die Sensitivität und Spezifität der CD4/CD8 Ratio zu gering. Spezifische Laborparameter für die Diagnose einer Sarkoidose existieren nicht. Ein erhöhter ACE Wert kann den Verdacht auf eine Sarkoidose stützen, ist jedoch aufgrund einer niedrigen Genauigkeit weder diagnostisch noch zur Verlaufskontrolle geeignet, da keine Korrelation mit der Krankheitsaktivität besteht. Nicht-invasive Biomarker im Atemkondensat haben aufgrund inkonklusiver Studienergebnisse derzeit keinen Stellenwert im klinischen Alltag.

Trotz neuer bildgebender Technologien stellt die thorakale Röntgenaufnahme weiterhin ein wichtiges Instrument in der Diagnose, Prognose und des Therapieansprechens dar. Sie ist die Grundlage der Einteilung in die vier Stadien einer Sarkoidoseerkrankung. Eine biläre Lymphadenopathie ist ein typisches radiologisches Bild, in fortgeschrittenen Stadien kann sich eine Sarkoidose auch als interstitielle Fibrose darstellen. In ausgewählten Fällen bei höheren

Sarkoidosestadien kann eine Computertomographie einen diagnostischen Nutzen haben. Als neues bildgebendes Verfahren stellt eine PET/CT Untersuchung keine Untersuchungsmethode der ersten Wahl zur Diagnostik einer Sarkoidose dar.

Bei der Diagnostik einer kardialen Sarkoidose sind Studiendaten zur Sensitivität und Spezifität relativ rar. Neben EKG, Langzeit- EKG spielt die Echokardiographie zur Einschätzung der linksventrikulären Funktion eine wichtige Rolle. Sowohl für die Echokardiographie, wie auch die Myokardbiopsie wird die Sensitivität als niedrig beschrieben. Um die Trefferquote der Biopsie zu erhöhen, sollte diesem Schritt eine kardiale MRT vorausgehen oder eine elektrophysiologische oder PET oder MRT gezielte Biopsie durchgeführt werden. Leitlinien empfehlen, dass eine Myokardbiopsie für die Abklärung einer möglichen kardialen Sarkoidose immer gezielt durchgeführt werden sollte. Eine Myokardbiopsie sollte als diagnostischer Test jedoch nicht routinemäßig angewendet werden, obwohl hoch spezifisch, hat sie eine niedrige Sensitivität für die Diagnose einer kardialen Sarkoidose.

Bei Vorliegen von Symptomen wie Palpitationen, unerklärten Synkopen, einer oder mehreren Auffälligkeiten im EKG oder Echokardiogramm im initialen Screening wird ein kardiales MRT oder FDG–PET empfohlen. Verglichen mit der FDG PET hat die kardiale MRT eine bessere Spezifität, aber eine schlechtere Sensitivität. Die derzeitige Literatur gibt Hinweise, dass die kardiale MRT als Erstlinienbildgebendes Verfahren geeignet ist.

Die Problematik bei der Therapie und Diagnostik der Sarkoidose, ist das Fehlen von evidenzbasierten Leitlinien. Bei einem pulmonalen Befall sollte nur bei klinischer Symptomatik therapiert werden. Therapieindikationen bei einer kardialen Mitbeteiligung sind Blockbilder im EKG, Herzrhythmusstörungen, kardiale Funktionseinschränkungen sowie das Auftreten einer pulmonal-arteriellen Hypertonie. Die Therapie basiert meist auf individueller Abwägung unter Berücksichtigung von Vor- und Begleiterkrankungen, Therapieansprechen und Manifestationsausprägung. Die Erstlinien-Therapie bei der Sarkoidose besteht seit vielen Jahren unverändert in der Gabe von Kortikosteroiden. Zur Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei pulmonaler Sarkoidose zeigte sich in Placebo-kontrollierten Studien ein minimaler statistisch signifikanter Benefit für die steroidbehandelten

Sarkoidosepatienten, das Ansprechen auf die Therapie wurde anhand des Thoraxröntgen beurteilt. Ein Effekt auf die Lungenfunktion konnte nicht nachgewiesen werden. Weiters stehen Immunsuppressiva wie Methorexat oder Azathioprin zur Verfügung. Zwei große Fallserien berichten über eine Wirksamkeit von Methotrexat bei über 60% der Patienten mit pulmonaler Sarkoidose, unter Azathioprin fand sich bei 54% eine Verbesserung. Die Ergebnisse müssen aufgrund fehlender kontrollierter Studien mit großer Vorsicht interpretiert werden. Unerwünschte Effekte waren mit beiden Substanzen verbunden.

Zur Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei kardialer Sarkoidose fanden sich keine randomisierten Studien und alle Publikationen waren von mittelmäßiger bis schlechter Qualität. Die Hälfte der Patienten mit AV Überleitungsstörungen, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden verbesserten sich, im Gegensatz dazu zeigte keiner der nicht behandelten Patienten eine Verbesserung. Insgesamt ist die Datenlage limitiert, sodass nur für die Gabe von Kortikosteroiden im Rahmen eines AV Blocks Schlussfolgerungen gezogen werden konnten.

Je nach Ausprägungsgrad des kardialen Befalls stehen verschiedene invasive Therapiemöglichkeiten wie beispielsweise die Implantation eines ICD bei tachykarden Rhythmusstörungen oder die eines Schrittmachers bei bradykarden Reizleitungsstörungen zur Verfügung. Im Gegensatz zu der Empfehlung einer Schrittmacherimplantation bei bradykarden Rhythmusstörungen wird eine prophylaktische Implantation eines ICD kritisch gesehen. Nach Therapieversagen stellt eine Katheterablation wie auch eine Herztransplantation eine Option dar.

Einem internationalen Konsens entsprechend sind ein kompatibles klinisches und radiologisches Bild, der histopathologische Nachweis von nicht-verkäsenden Granulomen und der Ausschluss von anderen Erkrankungen mit ähnlichen Befunden für die Diagnose einer pulmonalen Sarkoidose entscheidend. In der Diagnostik der kardialen Sarkoidose gibt es keinen Referenzstandard oder international akzeptierten Standard. Trotz widersprüchlicher Datenlage und teils fehlender Wirkungsnachweise ist die immunsuppressive Therapie, in erster Linie mit Kortikosteroiden, die Standardtherapie der Sarkoidose.

12 Referenzen

- [1] Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2006;61(11):980-5.
- [2] Prasse A. Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie der Sarkoidose. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(33-34):565-74.
- [3] Scharhoff T. [Epidemiology of sarcoidosis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 1993;47(10):588-92.
- [4] Pabst S, Skowasch D, Grohe C. [Sarcoidosis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2012;66(2):96-109.
- [5] Loddenkemper R, Kloppenborg A, Schoenfeld N, Grosser H, Costabel U. Clinical findings in 715 patients with newly detected pulmonary sarcoidosis--results of a cooperative study in former West Germany and Switzerland. WATL Study Group. *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 1998;15(2):178-82.
- [6] Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9923):1155-67.
- [7] Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(12):1324-30.
- [8] Izbicki G, Chavko R, Banauch GI, Weiden MD, Berger KI, Aldrich TK, et al. World Trade Center "sarcoid-like" granulomatous pulmonary disease in New York City Fire Department rescue workers. *Chest*. 2007;131(5):1414-23.
- [9] Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *The European respiratory journal*. 2007;30(3):508-16.
- [10] Koth LL, Solberg OD, Peng JC, Bhakta NR, Nguyen CP, Woodruff PG. Sarcoidosis blood transcriptome reflects lung inflammation and overlaps with tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(10):1153-63.
- [11] Maertzdorf J, Weiner J, 3rd, Mollenkopf HJ, Bauer T, Prasse A, Muller-Quernheim J, et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(20):7853-8.
- [12] Ahmadzai H, Huang S, Steinfurt C, Markos J, Allen RK, Wakefield D, et al. Sarcoidosis: a state of the art review from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *The Medical journal of Australia*. 2018;208(11):499-504.
- [13] 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(2):736-55.
- [14] Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(11):2085-91.
- [15] Karl Wurm (Hrsg.): Sarkoidose. Thieme, Stuttgart / New York 1983, S. 13.

- [16] Rybicki BA, Major M, Popovich J, Jr., Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *American journal of epidemiology*. 1997;145(3):234-41.
- [17] Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*. 1997;336(17):1224-34.
- [18] Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. *American family physician*. 2016;93(10):840-8.
- [19] Costabel U, Skowasch D, Pabst S, Stork S, Tschöpe C, Allewelt M, et al. [Cardiac sarcoidosis: diagnostic and therapeutic algorithms]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2014;68(2):124-32.
- [20] Gvozdenovic BS, Mihailovic-Vucinic V, Ilic-Dudvarski A, Zugic V, Judson MA. Differences in symptom severity and health status impairment between patients with pulmonary and pulmonary plus extrapulmonary sarcoidosis. *Respiratory medicine*. 2008;102(11):1636-42.
- [21] Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2015;49(1):63-78.
- [22] Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Jr., Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
- [23] Kirsten D. [Pulmonary sarcoidosis: current diagnosis and treatment]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2013;138(11):537-41.
- [24] Myers JL, Tazelaar HD. Challenges in pulmonary fibrosis: 6--Problematic granulomatous lung disease. *Thorax*. 2008;63(1):78-84.
- [25] Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007;28(1):36-52.
- [26] Finger R, Rodriguez R, Schönegg R, Kluckert T, Brutsche M. Sarkoidose: ein klinisch orientierter Überblick. *Schweiz Med Forum*. 2013;13(13-14):265-70.
- [27] Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 1999;16(2):149-73.
- [28] Coker RK. Management strategies for pulmonary sarcoidosis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009;5(3):575-84.
- [29] Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2008;29(3):415-27, viii.
- [30] Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, Sharma OP, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis*. 1994;11(1):26-31.
- [31] Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager H, Jr. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 1999;16(1):75-86.
- [32] Kim JS, Judson MA, Donnino R, Gold M, Cooper LT, Jr., Prystowsky EN, et al. Cardiac sarcoidosis. *American heart journal*. 2009;157(1):9-21.
- [33] Youssef G, Beanlands RS, Birnie DH, Nery PB. Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97(24):2078-87.
- [34] Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, et al. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis

- assessed at two university medical centers in the Netherlands. *Chest*. 2005;128(1):30-5.
- [35] Schulte W, Costabel U, Kirsten D. [Cardiac sarcoidosis]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2003;57(12):752-60.
- [36] Gormsen LC, Haraldsen A, Kramer S, Dias AH, Kim WY, Borghammer P. A dual tracer (68)Ga-DOTANOC PET/CT and (18)F-FDG PET/CT pilot study for detection of cardiac sarcoidosis. *EJNMMI research*. 2016;6(1):52.
- [37] Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. *Archives of neurology*. 2007;64(5):691-6.
- [38] Ungprasert P, Matteson EL. Neurosarcoidosis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2017;43(4):593-606.
- [39] Loh KC, Green A, Dillon WP, Jr., Fitzgerald PA, Weidner N, Tyrrell JB. Diabetes insipidus from sarcoidosis confined to the posterior pituitary. *European journal of endocrinology*. 1997;137(5):514-9.
- [40] Reith W, Roumia S, Popp C. [Neurosarcoidosis]. *Der Radiologe*. 2016;56(10):898-903.
- [41] Noe MH, Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2017;23(5):482-6.
- [42] Wanat KA, Rosenbach M. Cutaneous Sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(4):685-702.
- [43] Vashisht D, Sengupta P, Bansal N. Lupus pernio. *Medical journal, Armed Forces India*. 2014;70(3):281-3.
- [44] Kirresh O, Schofield J, George G. Acute sarcoidosis: Lofgren's syndrome. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*. 2015;76(3):154-8.
- [45] Dua A, Manadan A. Heerfordt's Syndrome, or Uveoparotid Fever. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(5):458-.
- [46] Yang SJ, Salek S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis: new diagnostic modalities and treatment. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2017;23(5):458-67.
- [47] Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA. Revised criteria of International Workshop on Ocular Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *The British journal of ophthalmology*. 2019.
- [48] Kikuchi H, Mori T, Rai T, Uchida S. Acute kidney injury caused by sarcoid granulomatous interstitial nephritis without extrarenal manifestations. *CEN case reports*. 2015;4(2):212-7.
- [49] MacSearraigh ET, Doyle CT, Twomey M, O'Sullivan DJ. Sarcoidosis with renal involvement. *Postgraduate medical journal*. 1978;54(634):528-32.
- [50] Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2003;20(2):126-32.
- [51] Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: The Nephrologist's Perspective. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;48(5):856-70.
- [52] De Vries J, Drent M. Quality of life and health status in sarcoidosis: a review. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007;28(1):121-7.
- [53] Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Kataria YP, Judson MA. Health-related quality of life of persons with sarcoidosis. *Chest*. 2004;125(3):997-1004.
- [54] Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Kataria YP, Judson MA. The Sarcoidosis Health Questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(3):323-9.
- [55] Pickard AS, Yang Y, Lee TA. Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease. *Health and quality of life outcomes*. 2011;9:26.

- [56] Angermeyer MC, Kilian R, Matschinger H. WHOQOL – 100 und WHOQOL – Bref. Handbuch für die deutschsprachige Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität. Hogrefe Verlag. Göttingen/Bern/Toronto/Seattle. 2000.
- [57] Hendriks C, Drent M, Elfferich M, De Vries J. The Fatigue Assessment Scale: quality and availability in sarcoidosis and other diseases. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2018;24(5):495-503.
- [58] Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *Journal of psychosomatic research*. 2003;54(4):345-52.
- [59] De Vries J, Michielsen H, Van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *British journal of health psychology*. 2004;9(Pt 3):279-91.
- [60] Michielsen HJ, De Vries J, Drent M, Peros-Golubicic T. Psychometric qualities of the Fatigue Assessment Scale in Croatian sarcoidosis patients. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2005;22(2):133-8.
- [61] Hinz A, Fleischer M, Brahler E, Wirtz H, Bosse-Henck A. Fatigue in patients with sarcoidosis, compared with the general population. *General hospital psychiatry*. 2011;33(5):462-8.
- [62] Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14(5):377-81.
- [63] Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
- [64] Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD (updated 2019). [Accessed 15.5.2019]. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
- [65] Graf L, Geiser T. Die Sarkoidose. *Swiss Med Forum*. 2018;18(35):695-701.
- [66] Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J, et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *The American journal of medicine*. 1999;107(3):240-5.
- [67] Mathew S, Bauer KL, Fiscoeder A, Bhardwaj N, Oliver SJ. The anergic state in sarcoidosis is associated with diminished dendritic cell function. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2008;181(1):746-55.
- [68] Gupta D, Kumar S, Aggarwal AN, Verma I, Agarwal R. Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold In Tube) in patients of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2011;28(2):95-101.
- [69] Milman N, Soborg B, Svendsen CB, Andersen AB. Quantiferon test for tuberculosis screening in sarcoidosis patients. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2011;43(9):728-35.
- [70] Studdy PR, Lapworth R, Bird R. Angiotensin-converting enzyme and its clinical significance--a review. *Journal of clinical pathology*. 1983;36(8):938-47.
- [71] Gronhagen-Riska C, Selroos O, Niemisto M. Angiotensin converting enzyme. V. Serum levels as monitors of disease activity in corticosteroid-treated sarcoidosis. *European journal of respiratory diseases*. 1980;61(2):113-22.
- [72] Baughman RP, Ploysongsang Y, Roberts RD, Srivastava L. Effects of sarcoid and steroids on angiotensin-converting enzyme. *The American review of respiratory disease*. 1983;128(4):631-3.
- [73] Keir G, Wells AU. Assessing pulmonary disease and response to therapy: which test? *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2010;31(4):409-18.

- [74] Thi Hong Nguyen C, Kambe N, Kishimoto I, Ueda-Hayakawa I, Okamoto H. Serum soluble interleukin-2 receptor level is more sensitive than angiotensin-converting enzyme or lysozyme for diagnosis of sarcoidosis and may be a marker of multiple organ involvement. *The Journal of dermatology*. 2017;44(7):789-97.
- [75] Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, Hamaguchi N, Ito R, Irifune K, et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2010;137(6):1391-7.
- [76] Chan HP, Lewis C, Thomas PS. Exhaled breath analysis: novel approach for early detection of lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2009;63(2):164-8.
- [77] Terrington DL, Hayton C, Peel A, Fowler SJ, Fraser W, Wilson AM. The role of measuring exhaled breath biomarkers in sarcoidosis: a systematic review. *Journal of breath research*. 2019;13(3):036015.
- [78] Criece CP, Baur X, Berdel D, Bosch D, Gappa M, Haidl P, et al. [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2015;69(3):147-64.
- [79] Criece CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, et al. Body plethysmography--its principles and clinical use. *Respiratory medicine*. 2011;105(7):959-71.
- [80] Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(5):573-81.
- [81] Pietinalho A, Ohmichi M, Hiraga Y, Lofroos AB, Selroos O. The mode of presentation of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative analysis of 571 Finnish and 686 Japanese patients. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 1996;13(2):159-66.
- [82] Lynch JP, 3rd, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 1997;18(4):755-85.
- [83] Costabel U, Ohshimo S, Guzman J. Diagnosis of sarcoidosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2008;14(5):455-61.
- [84] Hansell DM, Milne DG, Wilsher ML, Wells AU. Pulmonary sarcoidosis: morphologic associations of airflow obstruction at thin-section CT. *Radiology*. 1998;209(3):697-704.
- [85] Handa T, Nagai S, Fushimi Y, Miki S, Ohta K, Niimi A, et al. Clinical and radiographic indices associated with airflow limitation in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2006;130(6):1851-6.
- [86] Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, Wilkes AR. Airflow limitation in sarcoidosis--a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respiratory medicine*. 1991;85(1):59-64.
- [87] Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial involvement and airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2001;120(3):881-6.
- [88] Chambellan A, Turbie P, Nunes H, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D. Endoluminal stenosis of proximal bronchi in sarcoidosis: bronchoscopy, function, and evolution. *Chest*. 2005;127(2):472-81.
- [89] Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, Moller DR, Balkissoon RC, Winget DB, et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2002;19(3):198-204.
- [90] Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rabin DL, et al. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2005;22(2):147-53.

- [91] Polychronopoulos VS, Prakash UBS. Airway involvement in sarcoidosis. *Chest*. 2009;136(5):1371-80.
- [92] Calaras D, Munteanu O, Scaletchi V, Simionica I, Botnaru V. Ventilatory disturbances in patients with intrathoracic sarcoidosis – a study from a functional and histological perspective. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2017;34:58-67.
- [93] Rissmiller RW, W. Ennis James. Pulmonary function testing and sarcoidosis: A review. *Lung Breath J* 2018.
- [94] Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, Barrett AB, Lower EE. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2006;23(2):108-16.
- [95] Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, Nemani N, Behnegar A, Padilla ML. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest*. 2005;128(3):1483-9.
- [96] Dubrey S, Sharma R, Underwood R, Mittal T, Wells A. Sarcoidosis of the cardio-pulmonary systems. *Clinical medicine (London, England)*. 2016;16(1):34-41.
- [97] Miller A, Brown LK, Sloane MF, Bhuptani A, Teirstein AS. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest*. 1995;107(2):323-9.
- [98] Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, Keir GJ, Calandriello L, Antoniou KM, et al. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(2):123-30.
- [99] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *The European respiratory journal*. 2015;46(4):903-75.
- [100] Boucly A, Cottin V, Nunes H, Jais X, Tazi A, Prevot G, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2017;50(4).
- [101] Huitema MP, Grutters JC, Rensing B, Reesink HJ, Post MC. Pulmonary hypertension complicating pulmonary sarcoidosis. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2016;24(6):390-9.
- [102] Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2008;32(2):296-302.
- [103] Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2006;129(5):1246-52.
- [104] Alhamad EH, Cal JG, Alfaleh HF, Alshamiri MQ, Alboukai AA, Alhomida SA. Pulmonary hypertension in Saudi Arabia: A single center experience. *Annals of thoracic medicine*. 2013;8(2):78-85.
- [105] Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE. Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest*. 2010;138(5):1078-85.
- [106] ESC Pocket Guidelines Pulmonale Hypertonie (Version 2015). Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung [Accessed 14.4.2019]. Available from: https://leitlinien.dgk.org/files/2016_K_PLL_Pulmonale_Hypertonie.pdf.
- [107] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension:

- The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2016;37(1):67-119.
- [108] Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(5):735-40.
- [109] Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(7):615-21.
- [110] Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2008;102(9):1305-10.
- [111] Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX, et al. [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2006;60(12):749-71.
- [112] Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1 Suppl):S55-66.
- [113] Hoeper MM, Ghofrani HA, Gorenflo M, Grunig E, Schranz D, Rosenkranz S. [Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2010;64(7):401-14.
- [114] Maimon N, Salz L, Shershevsky Y, Matveychuk A, Guber A, Shitrit D. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension in patients with near-normal lung function. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17(3):406-11.
- [115] Valeyre D, Bernaudin JF, Jeny F, Duchemann B, Freynet O, Planes C, et al. Pulmonary Sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(4):631-41.
- [116] Marcellis RG, Lenssen AF, de Vries GJ, Baughman RP, van der Grinten CP, Verschakelen JA, et al. Is there an added value of cardiopulmonary exercise testing in sarcoidosis patients? *Lung*. 2013;191(1):43-52.
- [117] Wallaert B, Talleu C, Wemeau-Stervinou L, Duhamel A, Robin S, Aguilaniu B. Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2011;82(6):501-8.
- [118] Delobbe A, Perrault H, Maitre J, Robin S, Hossein-Foucher C, Wallaert B, et al. Impaired exercise response in sarcoid patients with normal pulmonary function. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2002;19(2):148-53.
- [119] Schwaiblmair M, Hettich R, Fruhmann G. [Ergospirometry in sarcoidosis patients]. *Zeitschrift fur Kardiologie*. 1994;83 Suppl 3:163-8.
- [120] Baughman RP, Lower EE. Six-minute walk test in managing and monitoring sarcoidosis patients. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13(5):439-44.
- [121] Medical Research Council. Committee on research on chronic bronchitis: instructions for use of the questionnaire on respiratory symptoms. Devon, UK: W.J. Holdman; 1966.
- [122] Mahler DA, Ward J, Fierro-Carrion G, Waterman LA, Lentine TF, Mejia-Alfaro R, et al. Development of self-administered versions of modified baseline and transition dyspnea indexes in COPD. *Copd*. 2004;1(2):165-72.

- [123] Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 1997;16(3):313-9.
- [124] Chetta A, Aiello M, Foresi A, Marangio E, D'Ippolito R, Castagnaro A, et al. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2001;18(2):170-5.
- [125] Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(6):659-64.
- [126] ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):111-7.
- [127] Mascolo MC, Truwit JD. Role of exercise evaluation in restrictive lung disease: new insights between March 2001 and February 2003. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2003;9(5):408-10.
- [128] Akkoca O, Celik G, Ulger F, Arbak P, Saryal S, Karabiyikoglu G, et al. Exercise capacity in sarcoidosis. Study of 29 patients. *Medicina clinica*. 2005;124(18):686-9.
- [129] Medinger AE, Khouri S, Rohatgi PK. Sarcoidosis: the value of exercise testing. *Chest*. 2001;120(1):93-101.
- [130] Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Debrock AJ, et al. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax*. 2005;60(1):32-8.
- [131] Kabitz HJ, Lang F, Walterspacher S, Sorichter S, Muller-Quernheim J, Windisch W. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. *Chest*. 2006;130(5):1496-502.
- [132] Drent M, Wirnsberger RM, de Vries J, van Dieijen-Visser MP, Wouters EF, Schols AM. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 1999;13(4):718-22.
- [133] Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(1):207-13.
- [134] Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. *Clinics in chest medicine*. 2004;25(3):435-53, v.
- [135] Shen Y, Pang C, Wu Y, Li D, Wan C, Liao Z, et al. Diagnostic Performance of Bronchoalveolar Lavage Fluid CD4/CD8 Ratio for Sarcoidosis: A Meta-analysis. *EBioMedicine*. 2016;8:302-8.
- [136] Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2153-65.
- [137] Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(9):1004-14.
- [138] Drent M, Mansour K, Linssen C. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007;28(5):486-95.
- [139] Costabel U, Bonella F, Ohshimo S, Guzman J. Diagnostic modalities in sarcoidosis: BAL, EBUS, and PET. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2010;31(4):404-8.
- [140] Kantrow SP, Meyer KC, Kidd P, Raghu G. The CD4/CD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 1997;10(12):2716-21.

- [141] Lee W, Chung WS, Hong K-S, Huh J. Clinical Usefulness of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis and Lymphocyte Subsets in Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Ann Lab Med.* 2015;35(2):220-5.
- [142] Suchankova M, Bucova M, Tibenska E, Tedlova E, Demian J, Majer I, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and 2 in bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. *Respirology (Carlton, Vic).* 2013;18(3):455-62.
- [143] von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, Eberhardt R, Herth FJ, in 't Veen JC, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *Jama.* 2013;309(23):2457-64.
- [144] Hyldgaard C, Kaae S, Riddervold M, Hoffmann HJ, Hilberg O. Value of s-ACE, BAL lymphocytosis, and CD4+/CD8+ and CD103+CD4+/CD4+ T-cell ratios in diagnosis of sarcoidosis. *The European respiratory journal.* 2012;39(4):1037-9.
- [145] De Smet D, Martens GA, Berghe BV, Meysman M, Heylen O, Gorus FK, et al. Use of likelihood ratios improves interpretation of laboratory testing for pulmonary sarcoidosis. *American journal of clinical pathology.* 2010;134(6):939-47.
- [146] Korosec P, Rijavec M, Silar M, Kern I, Kosnik M, Osolnik K. Deficiency of pulmonary Valpha24 Vbeta11 natural killer T cells in corticosteroid-naive sarcoidosis patients. *Respiratory medicine.* 2010;104(4):571-7.
- [147] Danila E, Norkuniene J, Jurgauskiene L, Malickaite R. Diagnostic role of BAL fluid CD4/CD8 ratio in different radiographic and clinical forms of pulmonary sarcoidosis. *The clinical respiratory journal.* 2009;3(4):214-21.
- [148] Yao Q, Xu ZJ, Huang H, Tian XL, Liu HR, Xu WB, et al. [Predictive value of single and combined indexes in the diagnosis of sarcoidosis]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases.* 2008;31(7):488-91.
- [149] Heron M, Slieker WA, Zanen P, van Lochem EG, Hooijkaas H, van den Bosch JM, et al. Evaluation of CD103 as a cellular marker for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Clinical immunology (Orlando, Fla).* 2008;126(3):338-44.
- [150] Fireman E, Boikaner T, Priel IE. Combined CD4/CD8 ratio in induced sputum and pulmonary function testing for non-invasive identification of sarcoidosis. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* 2006;148(2):87-95.
- [151] Smith PA, Kohli LM, Wood KL, Hage CA, Twigg HL, 3rd, Knox KS. Cytometric analysis of BAL T cells labeled with a standardized antibody cocktail correlates with immunohistochemical staining. *Cytometry Part B, Clinical cytometry.* 2006;70(3):170-8.
- [152] Greco S, Marruchella A, Massari M, Saltini C. Predictive value of BAL cellular analysis in differentiating pulmonary tuberculosis and sarcoidosis. *The European respiratory journal.* 2005;26(2):360-1; author reply 2.
- [153] Marruchella A, Tondini M. Reliability of bronchoalveolar lavage in the routine clinical assessment of patients with sarcoidosis. A retrospective analysis. *Panminerva medica.* 2002;44(3):257-60.
- [154] Fireman E, Topilsky I, Greif J, Lerman Y, Schwarz Y, Man A, et al. Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage for evaluating patients with sarcoidosis and non-granulomatous interstitial lung disease. *Respiratory medicine.* 1999;93(11):827-34.
- [155] He QY, Kitamura S, Ishii Y. [Measurement of T cell subsets in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of pulmonary sarcoidosis]. *Zhonghua yi xue za zhi.* 1994;74(2):87-9, 126-7.
- [156] Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 1993;104(2):352-61.

- [157] Hoser G, Kawiak J, Domagala-Kulawik J, Kopinski P, Droszcz W. Flow cytometric evaluation of lymphocyte subpopulations in BALF of healthy smokers and nonsmokers. *Folia histochemica et cytobiologica*. 1999;37(1):25-30.
- [158] Forsslund H, Mikko M, Karimi R, Grunewald J, Wheelock AM, Wahlstrom J, et al. Distribution of T-cell subsets in BAL fluid of patients with mild to moderate COPD depends on current smoking status and not airway obstruction. *Chest*. 2014;145(4):711-22.
- [159] Danila E, Jurgauskiene L, Malickaite R. BAL fluid cells and pulmonary function in different radiographic stages of newly diagnosed sarcoidosis. *Advances in medical sciences*. 2008;53(2):228-33.
- [160] Danila E, Jurgauskiene L, Norkuniene J, Malickaite R. BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Upsala journal of medical sciences*. 2009;114(1):26-31.
- [161] Judson MA, Thompson BW, Rabin DL, Steimel J, Knattreud GL, Lackland DT, et al. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest*. 2003;123(2):406-12.
- [162] Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory medicine*. 2012;106(6):883-92.
- [163] Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A, Poletti V, Candoli P, Paioli D, et al. Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2004;21(2):147-51.
- [164] Morales CF, Patefield AJ, Strollo PJ, Jr., Schenk DA. Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 1994;106(3):709-11.
- [165] British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2001;56 Suppl 1:i1-21.
- [166] Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis. An approach to determine the optimal number of biopsies. *The American review of respiratory disease*. 1980;122(5):721-4.
- [167] Roethe RA, Fuller PB, Byrd RB, Hafermann DR. Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis. *Chest*. 1980;77(3):400-2.
- [168] Koerner SK, Sakowitz AJ, Appelman RI, Becker NH, Schoenbaum SW. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. *The New England journal of medicine*. 1975;293(6):268-70.
- [169] Koonitz CH, Joyner LR, Nelson RA. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis. *Annals of internal medicine*. 1976;85(1):64-6.
- [170] Gupta D, Mahendran C, Aggarwal AN, Joshi K, Jindal SK. Endobronchial vis a vis transbronchial involvement on fiberoptic bronchoscopy in sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2001;18(1):91-2.
- [171] Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest*. 2001;120(1):109-14.
- [172] Bilaceroglu S, Perim K, Gunel O, Cagirici U, Buyuksirin M. Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*. 1999;54(3):217-23.
- [173] Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A, Poletti V, Tinelli C, Baruzzi G, et al. The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest*. 2003;124(6):2126-30.
- [174] Cetinkaya E, Yildiz P, Altin S, Yilmaz V. Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy. *Chest*. 2004;125(2):527-31.

- [175] Haponik EF, Shure D. Underutilization of transbronchial needle aspiration: experiences of current pulmonary fellows. *Chest*. 1997;112(1):251-3.
- [176] Dasgupta A, Mehta AC. Transbronchial needle aspiration. An underused diagnostic technique. *Clinics in chest medicine*. 1999;20(1):39-51.
- [177] Khan A, Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta N, Bal A, Singh N, et al. Blind transbronchial needle aspiration without an on-site cytopathologist: experience of 473 procedures. *The National medical journal of India*. 2011;24(3):136-9.
- [178] Lerut T, De Leyn P, Coosemans W, Decaluwe H, Decker G, Nafteux P, et al. Cervical videomediastinoscopy. *Thoracic surgery clinics*. 2010;20(2):195-206.
- [179] Paleru C, Danaïla O, Bolca C, Cordos I. [Complications of mediastinoscopy]. *Pneumologia (Bucharest, Romania)*. 2009;58(1):39-40, 2.
- [180] Reich JM, Brouns MC, O'Connor EA, Edwards MJ. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis. *Chest*. 1998;113(1):147-53.
- [181] Gossot D, Toledo L, Fritsch S, Celerier M. Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy. Results of a prospective nonrandomized study. *Chest*. 1996;110(5):1328-31.
- [182] Porte H, Roumilhac D, Eraldi L, Cordonnier C, Puech P, Wurtz A. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1998;13(2):196-9.
- [183] Mikhail JR, Shepherd M, Mitchell DN. Mediastinal lymph node biopsy in sarcoidosis. *Endoscopy*. 1979;11(1):5-8.
- [184] Darwiche K, Ozkan F, Wolters C, Eisenmann S. [Endobronchial Ultrasound (EBUS) - an Update 2017]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2017;71(11):798-812.
- [185] Garwood S, Judson MA, Silvestri G, Hoda R, Fraig M, Doelken P. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(4):1298-304.
- [186] Oki M, Saka H, Kitagawa C, Tanaka S, Shimokata T, Kawata Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful for diagnosing sarcoidosis. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2007;12(6):863-8.
- [187] Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, Herth FJ, Sekine Y, Shibuya K, et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2007;29(6):1182-6.
- [188] Tremblay A, Stather DR, MacEachern P, Khalil M, Field SK. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest*. 2009;136(2):340-6.
- [189] Kim WY, Chang YJ, Lyu JW, Park YS, Jang SJ, Song JW, et al. Pulmonary sarcoidosis diagnosed by endobronchial ultrasound fine needle aspiration. *Tuberculosis Respiratory Diseases [Korean]*. 2010;68:267-72.
- [190] Tian Q, Chen LA, Wang HS, Zhu BH, Tian L, Yang Z, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of undiagnosed mediastinal lymphadenopathy. *Chinese medical journal*. 2010;123:2211-4.
- [191] Tournoy KG, Bolly A, Aerts JG, Pierard P, De Pauw R, Leduc D, et al. The value of endoscopic ultrasound after bronchoscopy to diagnose thoracic sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2010;35(6):1329-35.
- [192] Cetinkaya E, Gunluoglu G, Ozgul A, Gunluoglu MZ, Ozgul G, Seyhan EC, et al. Value of real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Annals of thoracic medicine*. 2011;6(2):77-81.
- [193] Navani N, Booth HL, Kocjan G, Falzon M, Capitanio A, Brown JM, et al. Combination of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

- with standard bronchoscopic techniques for the diagnosis of stage I and stage II pulmonary sarcoidosis. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2011;16(3):467-72.
- [194] Szlubowski A, Kuzdzal J, Pankowski J, Obrochta A, Soja J, Hauer J, et al. [Ultrasound guided transbronchial needle aspiration as a diagnostic tool for lung cancer and sarcoidosis]. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2008;76(4):229-36.
- [195] Nakajima T, Yasufuku K, Kurosu K, Takiguchi Y, Fujiwara T, Chiyo M, et al. The role of EBUS-TBNA for the diagnosis of sarcoidosis--comparisons with other bronchoscopic diagnostic modalities. *Respiratory medicine*. 2009;103(12):1796-800.
- [196] Eckardt J, Olsen KE, Jorgensen OD, Licht PB. Minimally invasive diagnosis of sarcoidosis by EBUS when conventional diagnostics fail. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2010;27(1):43-8.
- [197] Delattre C, Fournier C, Bouchindhomme B, Renaud F, Escande F, Ramon P, et al. Endoscopic ultrasound guided transbronchial fine needle aspiration: a French Department of Pathology's 4-year experience. *Journal of clinical pathology*. 2011;64(12):1117-22.
- [198] Jernlas B, Nyberger H, Ek L, Ohman R, Jonsson P, Nozohoor S. Diagnostic yield and efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy. *The clinical respiratory journal*. 2012;6(2):88-95.
- [199] Plit M, Pearson R, Havryk A, Da Costa J, Chang C, Glanville AR. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with transbronchial and endobronchial biopsy for suspected sarcoidosis. *Internal medicine journal*. 2012;42(4):434-8.
- [200] Boujaoude Z, Dahdel M, Pratter M, Kass J. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2012;19(1):19-23.
- [201] Chee A, Khalil M, Stather DR, MacEachern P, Field SK, Tremblay A. Cytologic assessment of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirates in sarcoidosis. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2012;19(1):24-8.
- [202] Garcia-Olive I, Valverde Forcada EX, Andreo Garcia F, Sanz-Santos J, Castella E, Llatjos M, et al. [Linear endobronchial ultrasound as the initial diagnostic tool in patients with indications of mediastinal disease]. *Archivos de bronconeumologia*. 2009;45(6):266-70.
- [203] Goyal A, Gupta D, Agarwal R, Bal A, Nijhawan R, Aggarwal AN. Value of different bronchoscopic sampling techniques in diagnosis of sarcoidosis: a prospective study of 151 patients. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2014;21(3):220-6.
- [204] Gupta D, Dadhwal DS, Agarwal R, Gupta N, Bal A, Aggarwal AN. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 2014;146(3):547-56.
- [205] Kitamura A, Takiguchi Y, Kurosu K, Takigawa N, Saegusa F, Hiroshima K, et al. Feasibility of cytological diagnosis of sarcoidosis with endobronchial US-guided transbronchial aspiration. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2012;29(2):82-9.
- [206] Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Ichihara S, et al. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012;143(6):1324-9.

- [207] Plit ML, Havryk AP, Hodgson A, James D, Field A, Carbone S, et al. Rapid cytological analysis of endobronchial ultrasound-guided aspirates in sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2013;42(5):1302-8.
- [208] Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(3):816-35.
- [209] Trisolini R, Lazzari Agli L, Tinelli C, De Silvestri A, Scotti V, Patelli M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis in clinically unselected study populations. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2015;20(2):226-34.
- [210] Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004;126(1):122-8.
- [211] Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, Krasnik M, Ernst A. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax*. 2006;61(9):795-8.
- [212] Bizakis CS, Santo TJ, Parker KL, Zervos MD, Donington JS, Crawford BK, et al. Initial experience with endobronchial ultrasound in an academic thoracic surgery program. *Clinical lung cancer*. 2010;11(1):25-9.
- [213] Mohan A, Naik S, Pandey RM, Mills J, Munavvar M. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for mediastinal lesions: A prospective three year, single centre analysis. *Thoracic cancer*. 2011;2(4):183-9.
- [214] Saji J, Kurimoto N, Morita K, Nakamura M, Inoue T, Nakamura H, et al. Comparison of 21-gauge and 22-gauge Needles for Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration of Mediastinal and Hilar Lymph Nodes. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2011;18(3):239-46.
- [215] Gurioli C, Ravaglia C, Romagnoli M, Casoni G, Tomassetti S, Nanni O, et al. EBUS-TBNA in mediastinal/hilar lymphadenopathies and/or masses: an Italian case series. *The clinical respiratory journal*. 2012;6(1):3-8.
- [216] Lange TJ, Kunzendorf F, Pfeifer M, Arzt M, Schulz C. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in routine care - plenty of benign results and follow-up tests. *International journal of clinical practice*. 2012;66(5):438-45.
- [217] Yang Z, Tian Q, Wang HS, An J, Liu XC, Chen LA. Application of EBUS-TBNA and PET/CT in diagnosing enlarged mediastinal lymph nodes caused by unknown reasons. *Acad J SecMilUniv*. 2012(33):493-6.
- [218] Gindesgaard CB, Schousboe LP, Christensen RK. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in an unselected cohort. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2013;20(2):140-6.
- [219] Hu LX, Chen RX, Huang H, Shao C, Wang P, Liu YZ, et al. Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration versus Standard Bronchoscopic Modalities for Diagnosis of Sarcoidosis: A Meta-analysis. *Chinese medical journal*. 2016;129(13):1607-15.
- [220] Li K, Jiang S. A randomized controlled study of conventional TBNA versus EBUS-TBNA for diagnosis of suspected stage I and II sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2014;31(3):211-8.
- [221] Hong G, Lee KJ, Jeon K, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, et al. Usefulness of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosis of sarcoidosis. *Yonsei medical journal*. 2013;54(6):1416-21.
- [222] Gnass M, Szlubowski A, Soja J, Kocon P, Rudnicka L, Cmiel A, et al. Comparison of conventional and ultrasound-guided needle biopsy techniques in the diagnosis

- of sarcoidosis: a randomized trial. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2015;125(5):321-8.
- [223] Dziejdz DA, Peryt A, Orłowski T. The role of EBUS-TBNA and standard bronchoscopic modalities in the diagnosis of sarcoidosis. *The clinical respiratory journal*. 2017;11(1):58-63.
- [224] Zhang S, Ma WX, Jiang SJ, Li YT, Wang YK. [Diagnosis value of fiberoptic in sarcoidosis]. *Int J Respir* 2011(31):6058.
- [225] Tong B, Xu Y, Zhong W, Zhao J, Chen M, Shao C, et al. [The value of bronchoscopy in the diagnosis of sarcoidosis]. *Chin J Tuberc Respir Dis*. 2015(38):83943.
- [226] Li YH, Guo WL, Li SY. [The different biopsy methods of bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis]. *Guangdong Med J*. 2015(36):25513.
- [227] Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy*. 2005;60(5):565-82.
- [228] Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. MANIFESTATIONS OF SARCOIDOSIS. ANALYSIS OF 145 PATIENTS, WITH A REVIEW OF NINE SERIES SELECTED FROM THE LITERATURE. *The American journal of medicine*. 1963;35:67-89.
- [229] Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine*. 1999;78(2):65-111.
- [230] Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *British medical journal*. 1961;2(5261):1165-72.
- [231] Winterbauer RH, Belic N, Moores KD. Clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Annals of internal medicine*. 1973;78(1):65-71.
- [232] Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007;28(1):102-20.
- [233] Bergin CJ, Bell DY, Coblentz CL, Chiles C, Gamsu G, MacIntyre NR, et al. Sarcoidosis: correlation of pulmonary parenchymal pattern at CT with results of pulmonary function tests. *Radiology*. 1989;171(3):619-24.
- [234] Lynch JP, 3rd. Computed tomographic scanning in sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2003;24(4):393-418.
- [235] Muller NL, Kullnig P, Miller RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analysis of 25 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 1989;152(6):1179-82.
- [236] Hamper UM, Fishman EK, Khouri NF, Johns CJ, Wang KP, Siegelman SS. Typical and atypical CT manifestations of pulmonary sarcoidosis. *Journal of computer assisted tomography*. 1986;10(6):928-36.
- [237] Hansell DM. High-resolution CT of diffuse lung disease: value and limitations. *Radiologic clinics of North America*. 2001;39(6):1091-113.
- [238] Bergin CJ, Coblentz CL, Chiles C, Bell DY, Castellino RA. Chronic lung diseases: specific diagnosis by using CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1989;152(6):1183-8.
- [239] Padley SP, Hansell DM, Flower CD, Jennings P. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clinical radiology*. 1991;44(4):222-6.
- [240] Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology*. 1989;171(1):111-6.
- [241] Grenier P, Chevret S, Beigelman C, Brauner MW, Chastang C, Valeyre D. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology*. 1994;191(2):383-90.

- [242] Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology*. 1991;179(1):123-32.
- [243] Nishimura K, Izumi T, Kitaichi M, Nagai S, Itoh H. The diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in diffuse infiltrative lung diseases. *Chest*. 1993;104(4):1149-55.
- [244] Mana J, Teirstein AS, Mendelson DS, Padilla ML, DePalo LR. Excessive thoracic computed tomographic scanning in sarcoidosis. *Thorax*. 1995;50(12):1264-6.
- [245] Lynch DA, Webb WR, Gamsu G, Stulbarg M, Golden J. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *Journal of computer assisted tomography*. 1989;13(3):405-10.
- [246] Brauner MW, Lenoir S, Grenier P, Cluzel P, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis: CT assessment of lesion reversibility. *Radiology*. 1992;182(2):349-54.
- [247] Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Wattinne L, Wallaert B, Duhamel A. Pulmonary sarcoidosis: role of CT in the evaluation of disease activity and functional impairment and in prognosis assessment. *Radiology*. 1994;191(3):675-80.
- [248] Murdoch J, Muller NL. Pulmonary sarcoidosis: changes on follow-up CT examination. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;159(3):473-7.
- [249] Leung AN, Brauner MW, Caillat-Vigneron N, Valeyre D, Grenier P. Sarcoidosis activity: correlation of HRCT findings with those of 67Ga scanning, bronchoalveolar lavage, and serum angiotensin-converting enzyme assay. *Journal of computer assisted tomography*. 1998;22(2):229-34.
- [250] Oberstein A, von Zitzewitz H, Schweden F, Muller-Quernheim J. Non invasive evaluation of the inflammatory activity in sarcoidosis with high-resolution computed tomography. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 1997;14(1):65-72.
- [251] Abehsera M, Valeyre D, Grenier P, Jailliet H, Battesti JP, Brauner MW. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;174(6):1751-7.
- [252] Muller NL, Mawson JB, Mathieson JR, Abboud R, Ostrow DN, Champion P. Sarcoidosis: correlation of extent of disease at CT with clinical, functional, and radiographic findings. *Radiology*. 1989;171(3):613-8.
- [253] Brauner MW, Grenier P, Mompoin D, Lenoir S, de Cremoux H. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology*. 1989;172(2):467-71.
- [254] Davies CW, Tasker AD, Padley SP, Davies RJ, Gleeson FV. Air trapping in sarcoidosis on computed tomography: correlation with lung function. *Clinical radiology*. 2000;55(3):217-21.
- [255] Magkanas E, Voloudaki A, Bouros D, Prassopoulos P, Alexopoulou C, Tzanakis N, et al. Pulmonary sarcoidosis. Correlation of expiratory high-resolution CT findings with inspiratory patterns and pulmonary function tests. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2001;42(5):494-501.
- [256] Drent M, De Vries J, Lenters M, Lamers RJ, Rothkranz-Kos S, Wouters EF, et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *European radiology*. 2003;13(11):2462-71.
- [257] Akira M, Kozuka T, Inoue Y, Sakatani M. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2005;127(1):185-91.
- [258] Terasaki H, Fujimoto K, Muller NL, Sadohara J, Uchida M, Koga T, et al. Pulmonary sarcoidosis: comparison of findings of inspiratory and expiratory high-resolution CT and pulmonary function tests between smokers and nonsmokers. *AJR American journal of roentgenology*. 2005;185(2):333-8.

- [259] Healthcare Improvement Scotland. Technologies scoping report 13. Does the addition of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) to the routine investigation and assessment of patients with sarcoidosis yield clinical and economic benefits? 2013 [Accessed 1.3.2019]. Available from: http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/technologies_and_medicines/shtg_scoping_reports/technologies_scoping_report_13.aspx.
- [260] Akaike G, Itani M, Shah H, Ahuja J, Yilmaz Gunes B, Assaker R, et al. PET/CT in the Diagnosis and Workup of Sarcoidosis: Focus on Atypical Manifestations. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2018;38(5):1536-49.
- [261] Mostard RL, van Kroonenburgh MJ, Drent M. The role of the PET scan in the management of sarcoidosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2013;19(5):538-44.
- [262] Treglia G, Annunziata S, Sobic-Saranovic D, Bertagna F, Caldarella C, Giovannella L. The role of 18F-FDG-PET and PET/CT in patients with sarcoidosis: an updated evidence-based review. *Academic radiology*. 2014;21(5):675-84.
- [263] Sobic-Saranovic D, Artiko V, Obradovic V. FDG PET imaging in sarcoidosis. *Seminars in nuclear medicine*. 2013;43(6):404-11.
- [264] Kirsten D, Schaedel H, Kessler G. [Retrospective evaluation of sarcoidosis patients 1970–1979 at the Bad Berka Central Clinic for Heart and Lung Diseases for the detection of possible heart involvement]. *Z Erkrank Atm Org*. 1984;162:108–17.
- [265] Kirsten D. Herzsarkoidose. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 1994;48:737-43.
- [266] Kinney EL, Jackson GL, Reeves WC, Zelis R. Thallium-scan myocardial defects and echocardiographic abnormalities in patients with sarcoidosis without clinical cardiac dysfunction. An analysis of 44 patients. *The American journal of medicine*. 1980;68(4):497-503.
- [267] Fahy GJ, Marwick T, McCreery CJ, Quigley PJ, Maurer BJ. Doppler echocardiographic detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 1996;109(1):62-6.
- [268] Tellier P, Paycha F, Antony I, Nitenberg A, Valeyre D, Foulst JM, et al. Reversibility by dipyridamole of thallium-201 myocardial scan defects in patients with sarcoidosis. *The American journal of medicine*. 1988;85(2):189-93.
- [269] Burstow DJ, Tajik AJ, Bailey KR, DeRemee RA, Taliencio CP. Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *The American journal of cardiology*. 1989;63(7):478-82.
- [270] Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, Wahl A, Zurn C, Kramer U, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013;6(4):501-11.
- [271] Patel AR, Klein MR, Chandra S, Spencer KT, Decara JM, Lang RM, et al. Myocardial damage in patients with sarcoidosis and preserved left ventricular systolic function: an observational study. *European journal of heart failure*. 2011;13(11):1231-7.
- [272] Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, Klem I, Parker MA, Jaroudi WA, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation*. 2009;120(20):1969-77.
- [273] Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest*. 2008;133(6):1426-35.
- [274] Dhote R, Vignaux O, Blanche P, Duboc D, Dusser D, Brezin A, et al. [Value of MRI for the diagnosis of cardiac involvement in sarcoidosis]. *La Revue de medecine interne*. 2003;24(3):151-7.

- [275] Vignaux O, Dhote R, Duboc D, Blanche P, Devaux JY, Weber S, et al. Detection of myocardial involvement in patients with sarcoidosis applying T2-weighted, contrast-enhanced, and cine magnetic resonance imaging: initial results of a prospective study. *Journal of computer assisted tomography*. 2002;26(5):762-7.
- [276] Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, Cooper JM, Culver DA, Duvernoy CS, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart rhythm*. 2014;11(7):1305-23.
- [277] Sharma OP. Diagnosis of cardiac sarcoidosis: an imperfect science, a hesitant art. *Chest*. 2003;123(1):18-9.
- [278] Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation*. 1978;58(6):1204-11.
- [279] Matsui Y, Iwai K, Tachibana T, Fruie T, Shigematsu N, Izumi T, et al. Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976;278:455-69.
- [280] Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1995;119(2):167-72.
- [281] Duke C, Rosenthal E. Sudden death caused by cardiac sarcoidosis in childhood. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2002;13(9):939-42.
- [282] Virmani R, Bures JC, Roberts WC. Cardiac sarcoidosis; a major cause of sudden death in young individuals. *Chest*. 1980;77(3):423-8.
- [283] Birnie D, Ha AC, Gula LJ, Chakrabarti S, Beanlands RS, Nery P. Cardiac Sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 2015;36(4):657-68.
- [284] Blankstein R, Waller AH. Evaluation of Known or Suspected Cardiac Sarcoidosis. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2016;9(3):e000867.
- [285] Hiraga H, Yuwai K, Hiroe M, et al. Guideline for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: Study Report on Diffuse Pulmonary Diseases From the Japanese Ministry of Health and Welfare. Tokyo. Japanese Ministry of Health and Welfare; 1993. p. 23-4.
- [286] Tsuda T. [Diagnostic standards for sarcoidosis]. *Nihon Naika Gakkai zasshi The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*. 2006;95(6):1025-9.
- [287] Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2014;31(1):19-27.
- [288] Yoshinaga K, Miyagawa M, Kiso K, Ishida Y. Japanese Guidelines for Cardiac Sarcoidosis. *Annals of Nuclear Cardiology* 2017;3(1):121-4.
- [289] Ishida Y, Yoshinaga K, Miyagawa M, Moroi M, Kondoh C, Kiso K, et al. Recommendations for (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for cardiac sarcoidosis: Japanese Society of Nuclear Cardiology recommendations. *Annals of nuclear medicine*. 2014;28(4):393-403.
- [290] JCS Joint Working Group. Guidelines for clinical use of cardiac nuclear medicine (JCS 2010) -digest version. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76:761-7.
- [291] The Japanese Circulation Society (JCS). Guidelines for the diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis (JCS 2016). Published on February 24, 2017 [in Japanese].
- [292] Terasaki F, Yoshinaga K. New Guidelines for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis in Japan. *Annals of Nuclear Cardiology*. 2017;3(1):42-5.
- [293] Isobe M, Tezuka D. Isolated cardiac sarcoidosis: clinical characteristics, diagnosis and treatment. *International journal of cardiology*. 2015;182:132-40.

- [294] Larsen F, Pehrsson SK, Hammar N, Skold CM, Izumi T, Nagai S, et al. ECG-abnormalities in Japanese and Swedish patients with sarcoidosis. A comparison. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2001;18(3):284-8.
- [295] Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakano T, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *The American journal of cardiology*. 2001;88(9):1006-10.
- [296] Schuller JL, Olson MD, Zipse MM, Schneider PM, Aleong RG, Wienberger HD, et al. Electrocardiographic characteristics in patients with pulmonary sarcoidosis indicating cardiac involvement. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2011;22(11):1243-8.
- [297] Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(21):2495-501.
- [298] Roberts WC, McAllister HA, Jr., Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *The American journal of medicine*. 1977;63(1):86-108.
- [299] Shigemitsu H, Nagai S, Sharma OP. Pulmonary hypertension and granulomatous vasculitis in sarcoidosis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13(5):434-8.
- [300] Chapelon-Abric C, de Zuttere D, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huong DL, et al. Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine*. 2004;83(6):315-34.
- [301] Suzuki T, Kanda T, Kubota S, Imai S, Murata K. Holter monitoring as a noninvasive indicator of cardiac involvement in sarcoidosis. *Chest*. 1994;106(4):1021-4.
- [302] Sadek MM, Yung D, Birnie DH, Beanlands RS, Nery PB. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(9):1034-41.
- [303] Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, Tachibana T, Ohmori F, Yamagishi M, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *The American journal of cardiology*. 2005;95(1):143-6.
- [304] Lewin RF, Mor R, Spitzer S, Arditti A, Hellman C, Agmon J. Echocardiographic evaluation of patients with systemic sarcoidosis. *American heart journal*. 1985;110(1 Pt 1):116-22.
- [305] Gregor P, Widimsky P, Sladkova T, Petrikova J, Cervenka V, Visek V. Echocardiography in sarcoidosis. *Japanese heart journal*. 1984;25(4):499-508.
- [306] Friart A, Philippart C, Bruart J. Echocardiography in systemic sarcoidosis. *Lancet (London, England)*. 1987;1(8531):513.
- [307] Moiseyev SV, Kornev BM, Shatkovsky NP, Eventov AZ, Pisareva NA. Non-invasive diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Lancet (London, England)*. 1987;2(8561):739-40.
- [308] Vignaux O, Dhote R, Duboc D, Blanche P, Dusser D, Weber S, et al. Clinical significance of myocardial magnetic resonance abnormalities in patients with sarcoidosis: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2002;122(6):1895-901.
- [309] Skold CM, Larsen FF, Rasmussen E, Pehrsson SK, Eklund AG. Determination of cardiac involvement in sarcoidosis by magnetic resonance imaging and Doppler echocardiography. *Journal of internal medicine*. 2002;252(5):465-71.
- [310] Costabel U, Skowasch D, Pabst S, Stork S, Tschöpe C, Allewelt M, et al. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz

- und Kreislaufforschung (DGK) zur Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose. *Kardiologie* 2014(8):213–25.
- [311] Patel AR. Detection of Cardiac Sarcoidosis: A Balancing Act Between Symptoms and Imaging Findings. *JACC Cardiovascular imaging*. 2017;10(12):1448-50.
- [312] Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(19):1914-31.
- [313] Ardehali H, Howard DL, Hariri A, Qasim A, Hare JM, Baughman KL, et al. A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *American heart journal*. 2005;150(3):459-63.
- [314] Sekiguchi M, Numao Y, Imai M, Furuie T, Mikami R. Clinical and histopathological profile of sarcoidosis of the heart and acute idiopathic myocarditis: concepts through a study employing endomyocardial biopsy, I: sarcoidosis. *Jpn Circ J*. 1980;44:249–63.
- [315] Uemura A, Morimoto S, Hiramitsu S, Kato Y, Ito T, Hishida H. Histologic diagnostic rate of cardiac sarcoidosis: evaluation of endomyocardial biopsies. *American heart journal*. 1999;138(2 Pt 1):299-302.
- [316] Nery PB, Keren A, Healey J, et al. Isolated cardiac sarcoidosis: establishing the diagnosis with electroanatomic mapping- guided endomyocardial biopsy. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(8):1015.e1–3.
- [317] Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *Journal of internal medicine*. 2011;270(5):461–8.
- [318] Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2012;21(4):245-74.
- [319] From AM, Maleszewski JJ, Rihal CS. Current status of endomyocardial biopsy. *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(11):1095-102.
- [320] Ratner SJ, Fenoglio JJ, Jr., Ursell PC. Utility of endomyocardial biopsy in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Chest*. 1986;90(4):528-33.
- [321] Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, Kanao S, Hosokawa R, Kimura T, et al. Images in cardiovascular medicine. Multimodality imaging of cardiac sarcoidosis before and after steroid therapy. *Circulation*. 2006;113(20):e771-3.
- [322] Schulz-Menger J, Wassmuth R, Abdel-Aty H, Siegel I, Franke A, Dietz R, et al. Patterns of myocardial inflammation and scarring in sarcoidosis as assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Heart (British Cardiac Society)*. 2006;92(3):399-400.
- [323] Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2009;29(1):89-103.
- [324] Ichinose A, Otani H, Oikawa M, Takase K, Saito H, Shimokawa H, et al. MRI of cardiac sarcoidosis: basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;191(3):862-9.
- [325] Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, Mavrogeni S, Aggeli K, Douskou M, et al. Complementary Role of CMR to Conventional Screening in the Diagnosis and

- Prognosis of Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2017;10(12):1437-47.
- [326] Nadel J, Lancefield T, Voskoboinik A, Taylor AJ. Late gadolinium enhancement identified with cardiac magnetic resonance imaging in sarcoidosis patients is associated with long-term ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(6):634-41.
- [327] Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, Oyama N, Takei T, Tsukamoto E, et al. Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2008;35(5):933-41.
- [328] Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC, Jr., Gonzalez JA, Kramer CM, Patel AR, et al. Prognostic Value of Myocardial Scarring on CMR in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovascular imaging*. 2017;10(4):411-20.
- [329] Okumura W, Iwasaki T, Toyama T, Iso T, Arai M, Oriuchi N, et al. Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(12):1989-98.
- [330] Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic performance of F-18 FDG PET for detection of cardiac sarcoidosis; A systematic review and meta-analysis. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2019.
- [331] Tang R, Wang JT, Wang L, Le K, Huang Y, Hickey AJ, et al. Impact of Patient Preparation on the Diagnostic Performance of 18F-FDG PET in Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(7):e327-39.
- [332] Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012;53(2):241-8.
- [333] Chareonthaitawee P, Beanlands RS, Chen W, Dorbala S, Miller EJ, Murthy VL, et al. Joint SNMMI-ASNC Expert Consensus Document on the Role of (18)F-FDG PET/CT in Cardiac Sarcoid Detection and Therapy Monitoring. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58(8):1341-53.
- [334] Hamzeh NY, Wamboldt FS, Weinberger HD. Management of cardiac sarcoidosis in the United States: a Delphi study. *Chest*. 2012;141(1):154-62.
- [335] Sgard B, Brillet PY, Bouvry D, Djelbani S, Nunes H, Meune C, et al. Evaluation of FDG PET combined with cardiac MRI for the diagnosis and therapeutic monitoring of cardiac sarcoidosis. *Clinical radiology*. 2019;74(1):81.e9-.e18.
- [336] Diagnostic standard and guidelines for sarcoidosis 2006. *Jpn J Sarcoidosis Granulomatous Disorders*. 2007;27:89–102.
- [337] Futamatsu H, Suzuki J, Adachi S, Okada H, Otomo K, Ohara T, et al. Utility of gallium-67 scintigraphy for evaluation of cardiac sarcoidosis with ventricular tachycardia. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2006;22(3-4):443-8.
- [338] Momose M, Kadoya M, Koshikawa M, Matsushita T, Yamada A. Usefulness of 67Ga SPECT and integrated low-dose CT scanning (SPECT/CT) in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Annals of nuclear medicine*. 2007;21(10):545-51.
- [339] Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest*. 1993;103(1):253-8.
- [340] Okayama K, Kurata C, Tawarahara K, Wakabayashi Y, Chida K, Sato A. Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest*. 1995;107(2):330-4.
- [341] Perez IE, Garcia MJ, Taub CC. Multimodality Imaging in Cardiac Sarcoidosis: Is There a Winner? *Current cardiology reviews*. 2016;12(1):3-11.

- [342] Le Guludec D, Menad F, Faraggi M, Weinmann P, Battesti JP, Valeyre D. Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99m sestamibi tomoscintigraphy. *Chest*. 1994;106(6):1675-82.
- [343] Eguchi M, Tsuchihashi K, Hotta D, Hashimoto A, Sasao H, Yuda S, et al. Technetium-99m sestamibi/tetrofosmin myocardial perfusion scanning in cardiac and noncardiac sarcoidosis. *Cardiology*. 2000;94(3):193-9.
- [344] Schatka I, Bengel FM. Advanced imaging of cardiac sarcoidosis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2014;55(1):99-106.
- [345] Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. *Respiratory medicine*. 2012;106(10):1351-61.
- [346] Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, Judson MA. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug design, development and therapy*. 2013;7:325-38.
- [347] Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. *Chest*. 1999;115(4):1158-65.
- [348] Baughman RP, Nunes H, Sweiss NJ, Lower EE. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2013;41(6):1424-38.
- [349] Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91(7):946-54.
- [350] Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax*. 1996;51(3):238-47.
- [351] Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest*. 1997;111(3):623-31.
- [352] Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest*. 2002;121(1):24-31.
- [353] Muers MF, Middleton WG, Gibson GJ, Prescott RJ, Mitchell DN, Connolly CK, et al. A simple radiographic scoring method for monitoring pulmonary sarcoidosis: relations between radiographic scores, dyspnoea grade and respiratory function in the British Thoracic Society Study of Long-Term Corticosteroid Treatment. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 1997;14(1):46-56.
- [354] Baughman RP, Shipley R, Desai S, Drent M, Judson MA, Costabel U, et al. Changes in chest roentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. *Chest*. 2009;136(2):526-35.
- [355] Zappala CJ, Desai SR, Copley SJ, Spagnolo R, Cramer D, Sen D, et al. Optimal scoring of serial change on chest radiography in sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2011;28(2):130-8.
- [356] Teirstein AS, Machac J, Almeida O, Lu P, Padilla ML, Iannuzzi MC. Results of 188 whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in 137 patients with sarcoidosis. *Chest*. 2007;132(6):1949-53.
- [357] Keijsers RG, Verzijlbergen JF, van Diepen DM, van den Bosch JM, Grutters JC. 18F-FDG PET in sarcoidosis: an observational study in 12 patients treated with infliximab. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2008;25(2):143-9.
- [358] Sharma OP, Johnson R. Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. *Chest*. 1988;94(2):343-6.

- [359] Lavergne F, Clerici C, Sadoun D, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D. Airway obstruction in bronchial sarcoidosis: outcome with treatment. *Chest*. 1999;116(5):1194-9.
- [360] Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Chest*. 1999;116(2):424-31.
- [361] Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. A prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scandinavian journal of respiratory diseases*. 1979;60(4):215-21.
- [362] Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(10):1150-7.
- [363] Sweiss NJ, Barnathan ES, Lo K, Judson MA, Baughman R. C-reactive protein predicts response to infliximab in patients with chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2010;27(1):49-56.
- [364] Judson MA, Highland KB, Kwon S, Donohue JF, Aris R, Craft N, et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2011;28(2):139-45.
- [365] Baughman RP, Judson MA, Lower EE, Highland K, Kwon S, Craft N, et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2009;26(2):110-20.
- [366] Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexmethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest*. 2008;133(5):1189-95.
- [367] Judson MA, Gilbert GE, Rodgers JK, Greer CF, Schabel SI. The utility of the chest radiograph in diagnosing exacerbations of pulmonary sarcoidosis. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2008;13(1):97-102.
- [368] de Kleijn WP, De Vries J, Lower EE, Elfferich MD, Baughman RP, Drent M. Fatigue in sarcoidosis: a systematic review. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2009;15(5):499-506.
- [369] Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(2):Cd001114.
- [370] Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2006;28(3):627-36.
- [371] Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy for pulmonary sarcoidosis: a Delphi consensus study. *Respiratory medicine*. 2010;104(5):717-23.
- [372] Milburn HJ, Poulter LW, Dilmech A, Cochrane GM, Kemeny DM. Corticosteroids restore the balance between locally produced Th1 and Th2 cytokines and immunoglobulin isotypes to normal in sarcoid lung. *Clinical and experimental immunology*. 1997;108(1):105-13.
- [373] James DG, Carstairs LS, Trowell J, Sharma OP. Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet (London, England)*. 1967;2(7515):526-8.
- [374] Zaki MH, Lyons HA, Leilop L, Huang CT. Corticosteroid therapy in sarcoidosis. A five-year, controlled follow-up study. *New York state journal of medicine*. 1987;87(9):496-9.
- [375] Alberts C, van der Mark TW, Jansen HM. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis. The European respiratory journal*. 1995;8(5):682-8.

- [376] McGrath DS, Wells AU, Desai SR, Copley SJ, Kemp M, Hooper J, et al. Efficacy, safety and tolerability of 3M HFA-134A beclomethasone dipropionate in pulmonary sarcoidosis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* (Baltimore). 2002;165 (Suppl 8):A495.
- [377] Ludwig-Sengpiel A, Jaksztat E, Welker L, Zeschnigk T, Kannies F, Jorres RA, et al. Effect of beclomethasone dipropionate (BDP) as extrafine aerosol on bronchoalveolar lavage (BAL) lymphocytes in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2005;22(3):214-21.
- [378] Erkkila S, Froseth B, Hellstrom PE, Kaltiokallio K, Taskinen E, Viljanen A, et al. Inhaled budesonide influences cellular and biochemical abnormalities in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1988;5(2):106-10.
- [379] Baughman RP, Lower EE. Steroids for sarcoidosis: How much and for how long? *Respiratory medicine*. 2017.
- [380] Brito-Zeron P, Perez-Alvarez R, Pallares L, Retamozo S, Baughman RP, Ramos-Casals M. Sarcoidosis: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2016;17(18):2431-48.
- [381] Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *The American review of respiratory disease*. 1973;107(4):609-14.
- [382] Harkleroad LE, Young RL, Savage PJ, Jenkins DW, Lordon RE. Pulmonary sarcoidosis. Long-term follow-up of the effects of steroid therapy. *Chest*. 1982;82(1):84-7.
- [383] Mikami R, Hiraga Y, Iwai K, et al. A double-blind controlled trial on the effect of corticosteroid therapy in sarcoidosis. In: Iwai K, Hosoda Y, eds. *Proceedings of the VI International Conference on Sarcoidosis*. Tokyo, University of Tokyo Press, 1974; pp. 533–538.
- [384] Spratling L, Tenholder MF, Underwood GH, Feaster BL, Requa RK. Daily vs alternate day prednisone therapy for stage II sarcoidosis. *Chest*. 1985;88(5):687-90.
- [385] du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM, Johnson NM, Harris TA. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. *The European respiratory journal*. 1999;13(6):1345-50.
- [386] Milman N, Graudal N, Grode G, Munch E. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of internal medicine*. 1994;236(3):285-90.
- [387] Selroos O, Lofroos AB, Pietinalho A, Niemisto M, Riska H. Inhaled budesonide for maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1994;11(2):126-31.
- [388] Zych D, Pawlicka L, Zielinski J. Inhaled budesonide vs prednisone in the maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis*. 1993;10(1):56-61.
- [389] Bonifazi M, Gasparini S, Alfieri V, Renzoni EA. Pulmonary Sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2017;38(4):437-49.
- [390] Paramothayan S, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):Cd003536.
- [391] Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, Cosio MG. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(1):192-7.
- [392] Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2000;17(1):60-6.
- [393] British Tuberculosis Association. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. *Tubercle*. 1967;48:257–72.

- [394] Manganiello VC, Park MK, Stylianou M, Litzenberger R, Jackson K, Tsygansky Y, et al. A randomized trial of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. American Thoracic Society 2005 International Conference; May 20-25; San Diego, California. 2005:A14.
- [395] Wyser CP, van Schalkwyk EM, Alheit B, Bardin PG, Joubert JR. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A. A randomized controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine. 1997;156(5):1371-6.
- [396] Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update. Postgraduate medicine. 2017;129(1):149-58.
- [397] Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. Archives of internal medicine. 1995;155(8):846-51.
- [398] Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. Current opinion in pulmonary medicine. 2002;8(5):470-6.
- [399] Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. The American journal of the medical sciences. 1990;299(3):153-7.
- [400] Gedalia A, Molina JF, Ellis GS, Jr., Galen W, Moore C, Espinoza LR. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. The Journal of pediatrics. 1997;130(1):25-9.
- [401] Israel HL. The treatment of sarcoidosis. Postgraduate medical journal. 1970;46(538):537-40.
- [402] Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. The European respiratory journal. 1999;14(5):1117-22.
- [403] Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 1997;14(2):121-30.
- [404] Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 1999;16(1):87-92.
- [405] Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. The European respiratory journal. 2011;38(5):1145-50.
- [406] Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 2004;21(1):43-8.
- [407] Ziegenhagen MW, Rothe ME, Zissel G, Muller-Quernheim J. Exaggerated TNFalpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 2002;19(3):185-90.
- [408] Adler BL, Wang CJ, Bui TL, Schilperoort HM, Armstrong AW. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety. Seminars in arthritis and rheumatism. 2019;48(6):1093-104.
- [409] Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A, Weinberger SE, Miller W, Jr., et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. 2006;23(3):201-8.
- [410] Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006;174(7):795-802.
- [411] Aguiar M, Marcal N, Mendes AC, Bugalho de Almeida A. Infliximab for treating sarcoidosis patients, Portuguese experience. Revista portuguesa de pneumologia. 2011;17(2):85-93.

- [412] Crouser ED, Lozanski G, Fox CC, Hauswirth DW, Raveendran R, Julian MW. The CD4+ lymphopenic sarcoidosis phenotype is highly responsive to anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Chest*. 2010;137(6):1432-5.
- [413] Hostettler KE, Studler U, Tamm M, Brutsche MH. Long-term treatment with infliximab in patients with sarcoidosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2012;83(3):218-24.
- [414] Jounieaux F, Chapelon C, Valeyre D, Israel Biet D, Cottin V, Tazi A, et al. [Infliximab treatment for chronic sarcoidosis--a case series]. *Revue des maladies respiratoires*. 2010;27(7):685-92.
- [415] Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ, Carmona L. Efficacy and safety of TNF antagonists in sarcoidosis: data from the Spanish registry of biologics BIOBADASER and a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2012;42(1):89-103.
- [416] Orum M, Hilberg O, Krag S, Bendstrup E. Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. *Danish medical journal*. 2012;59(12):A4535.
- [417] Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respiratory medicine*. 2006;100(11):2053-9.
- [418] Sweiss NJ, Welsch MJ, Curran JJ, Ellman MH. Tumor necrosis factor inhibition as a novel treatment for refractory sarcoidosis. *Arthritis and rheumatism*. 2005;53(5):788-91.
- [419] van Rijswijk HNAJ, Vorselaars ADM, Ruven HJT, Keijsers RGM, Zanen P, Korenromp IHE, et al. Changes in disease activity, lung function and quality of life in patients with refractory sarcoidosis after anti-TNF treatment. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2013;1(6):437-43.
- [420] Vorselaars AD, Crommelin HA, Deneer VH, Meek B, Claessen AM, Keijsers RG, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 2015;46(1):175-85.
- [421] James WE, Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert review of clinical pharmacology*. 2018;11(7):677-87.
- [422] Baughman RP, Sweiss N, Keijsers R, Birring SS, Shipley R, Saketkoo LA, et al. Repository corticotropin for Chronic Pulmonary Sarcoidosis. *Lung*. 2017;195(3):313-22.
- [423] Baughman RP, Barney JB, O'Hare L, Lower EE. A retrospective pilot study examining the use of Acthar gel in sarcoidosis patients. *Respiratory medicine*. 2016;110:66-72.
- [424] Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac Sarcoidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(4):411-21.
- [425] Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2016;102(3):184-90.
- [426] Yatsynovich Y, Dittoe N, Petrov M, Maroz N. Cardiac Sarcoidosis: A Review of Contemporary Challenges in Diagnosis and Treatment. *The American journal of the medical sciences*. 2018;355(2):113-25.
- [427] Okamoto H, Mizuno K, Ohtoshi E. Cutaneous sarcoidosis with cardiac involvement. *European journal of dermatology : EJD*. 1999;9(6):466-9.
- [428] Kato Y, Morimoto S, Uemura A, Hiramitsu S, Ito T, Hishida H. Efficacy of corticosteroids in sarcoidosis presenting with atrioventricular block. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG*. 2003;20(2):133-7.
- [429] Banba K, Kusano KF, Nakamura K, Morita H, Ogawa A, Ohtsuka F, et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Heart rhythm*. 2007;4(10):1292-9.

- [430] Yodogawa K, Seino Y, Ohara T, Takayama H, Katoh T, Mizuno K. Effect of corticosteroid therapy on ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2011;16(2):140-7.
- [431] Selan JC, Michaelson M, Fanburg BL, Estes NA. Evaluation and management of heart rhythm disturbances due to cardiac sarcoidosis. *Heart, lung & circulation.* 2014;23(12):1100-9.
- [432] Kudoh H, Fujiwara S, Shiotani H, Kawai H, Hirata K. Myocardial washout of ^{99m}Tc-tetrofosmin and response to steroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Annals of nuclear medicine.* 2010;24(5):379-85.
- [433] Koplan BA, Soejima K, Baughman K, Epstein LM, Stevenson WG. Refractory ventricular tachycardia secondary to cardiac sarcoid: electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. *Heart rhythm.* 2006;3(8):924-9.
- [434] Uusimaa P, Ylitalo K, Anttonen O, Kerola T, Virtanen V, Paakko E, et al. Ventricular tachyarrhythmia as a primary presentation of sarcoidosis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology.* 2008;10(6):760-6.
- [435] Tawarahara K, Kurata C, Okayama K, Kobayashi A, Yamazaki N. Thallium-201 and gallium 67 single photon emission computed tomographic imaging in cardiac sarcoidosis. *American heart journal.* 1992;124(5):1383-4.
- [436] Taki J, Nakajima K, Bunko H, Ohguchi M, Tonami N, Hisada K. Cardiac sarcoidosis demonstrated by Tl-201 and Ga-67 SPECT imaging. *Clinical nuclear medicine.* 1990;15(9):636-9.
- [437] Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63(4):329-36.
- [438] Tahara N, Tahara A, Nitta Y, Kodama N, Mizoguchi M, Kaida H, et al. Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovascular imaging.* 2010;3(12):1219-28.
- [439] Hulten E, Aslam S, Osborne M, Abbasi S, Bittencourt MS, Blankstein R. Cardiac sarcoidosis-state of the art review. *Cardiovascular diagnosis and therapy.* 2016;6(1):50-63.
- [440] Uthman I, Touma Z, Khoury M. Cardiac sarcoidosis responding to monotherapy with infliximab. *Clinical rheumatology.* 2007;26(11):2001-3.
- [441] Krause ML, Cooper LT, Chareonthaitawee P, Amin S. Successful use of rituximab in refractory cardiac sarcoidosis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2016;55(1):189-91.
- [442] Ise T, Takagi E, Iwase T, Kusunose K, Yamaguchi K, Yagi S, et al. [Case Report; Successful treatment with methotrexate and low-dose corticosteroids for recurrent cardiac sarcoidosis]. *Nihon Naika Gakkai zasshi The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine.* 2015;104(6):1175-9.
- [443] Baughman RP, Ohmichi M, Lower EE. Combination therapy for sarcoidosis. *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG.* 2001;18(2):133-7.
- [444] Jelic D, Joel B, Good E, Morady F, Rosman H, Knight B, et al. Role of radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: report from a multicenter registry. *Heart rhythm.* 2009;6(2):189-95.
- [445] Dechering DG, Kochhauser S, Wasmer K, Zellerhoff S, Pott C, Kobe J, et al. Electrophysiological characteristics of ventricular tachyarrhythmias in cardiac

- sarcoidosis versus arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart rhythm*. 2013;10(2):158-64.
- [446] Naruse Y, Sekiguchi Y, Nogami A, Okada H, Yamauchi Y, Machino T, et al. Systematic treatment approach to ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(3):407-13.
- [447] Europäische Kommission, Generaldirektion Gesundheit und Lebensmittelsicherheit [Accessed 15.2.2019]. Available from: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_de.pdf.
- [448] Orphanet. Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs [Accessed 1.7.2019]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=735&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Sarkoidose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite\(n\)/Krankheitsgruppe=Sarkoidose&title=Sarkoidose&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=735&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Sarkoidose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Krankheite(n)/Krankheitsgruppe=Sarkoidose&title=Sarkoidose&search=Disease_Search_Simple).
- [449] Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *The American review of respiratory disease*. 1984;130(1):29-32.
- [450] Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *The European respiratory journal*. 2008;31(2):372-9.
- [451] Deutsche Sarkoidose-Vereinigung e.V. [Accessed 1.7.2019]. Available from: <http://www.sarkoidose.de/disease.html>.
- [452] Rybicki BA, Iannuzzi MC. Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2007;28(1):22-35.
- [453] Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *Jama*. 2003;289(24):3300-3.
- [454] Costabel U. CD4/CD8 ratios in bronchoalveolar lavage fluid: of value for diagnosing sarcoidosis? *The European respiratory journal*. 1997;10(12):2699-700.
- [455] de Boer S, Kolbe J, Wilsher ML. The relationships among dyspnoea, health-related quality of life and psychological factors in sarcoidosis. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2014;19(7):1019-24.
- [456] Cella DF, Bonomi AE. Measuring quality of life: 1995 update. *Oncology (Williston Park, NY)*. 1995;9(11 Suppl):47-60.
- [457] Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, Dibenedetto AM, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. *Cardiopulmonary physical therapy journal*. 2010;21(1):13-21.
- [458] Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Internal medicine journal*. 2009;39(8):495-501.
- [459] Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *The European respiratory journal*. 1999;13(4):713-4.
- [460] Michielsen HJ, Peros-Golubicic T, Drent M, De Vries J. Relationship between symptoms and quality of life in a sarcoidosis population. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2007;74(4):401-5.
- [461] Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *Journal of psychosomatic research*. 1993;37(2):147-53.
- [462] Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clinics in chest medicine*. 2008;29(3):445-58, viii.
- [463] Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *The American journal of medicine*. 1996;100(4):423-7.

- [464] Nunes H, Freynet O, Naggara N, Soussan M, Weinman P, Diebold B, et al. Cardiac sarcoidosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2010;31(4):428-41.
- [465] Sekhri V, Sanal S, Delorenzo LJ, Aronow WS, Maguire GP. Cardiac sarcoidosis: a comprehensive review. *Archives of medical science : AMS*. 2011;7(4):546-54.
- [466] Romer FK. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Danish medical bulletin*. 1982;29(1):27-32.
- [467] Israel HL, Gottlieb JE. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(3 Pt 1):920-1.
- [468] Izumi T. Sarcoidosis in Kyoto (1963-1986). *Sarcoidosis*. 1988;5(2):142-46.
- [469] Baughman RP, Lower EE. Steroid-sparing alternative treatments for sarcoidosis. *Clinics in chest medicine*. 1997;18(4):853-64.

Curriculum Vitae

Name

Lichtenberger Nina

Danksagung

Mein Dank gilt Herr Priv. Doz. Dr. T. Pelzer für die freundliche Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Herr Professor Dr. A. Buck danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Ein großer Dank gilt Frau DDr. Schiller-Frühwirth für die konstruktiven Anregungen und für die Durchsicht meiner Arbeit.

Ein von Herzen kommender Dank gilt meinen Eltern für die immerwährende, bedingungslose Unterstützung während meines Studiums, welche mir es ermöglicht hat, meinen Traum eines Medizinstudiums zu verwirklichen.

Abschließend gilt mein Dank meinem langjährigen Partner Christoph Fleckenstein für seinen Rückhalt und seine liebevolle Art in allen Lebenssituationen.