

U. COSTABEL

26.1	Grundlagen	439
26.2	Klinik	441
26.2.1	Akute Sarkoidose	441
26.2.2	Chronische Sarkoidose	441
26.2.3	Organbezogene Symptome und Befunde	441
26.3	Diagnostik	444
26.4	Verlauf und Prognose	447
26.5	Therapie	447
26.5.1	Lungensarkoidose	447
26.5.2	Extrathorakale Manifestationen	448
26.5.3	Alternativen zur Kortikosteroidtherapie	448
26.5.4	Besondere Maßnahmen, Behandlung von Komplikationen	448
26.6	Besondere Aspekte	449
	Literatur	449

## 26.1 Grundlagen

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Systemerkrankung unbekannter Ätiologie. Die Lungen mit hilären und mediastinalen Lymphknoten sind bevorzugt befallen, häufig finden sich auch Augen- und Hautveränderungen. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn typische klinisch-radiologische Befunde durch den Nachweis nichtverkäsender epitheloidzelliger Granulome bestätigt werden. Charakteristische immunologische Befunde sind die Unterdrückung der Tuberkulin- und anderer Hautreaktionen vom verzögerten Typ, verbunden mit einer verstärkten zellulären Immunreaktion vom TH-1-Typ in den befallenen Organen. Ein akuter Krankheitsbeginn mit Erythema nodosum oder die Erstmanifestation als asymptomatische bilaterale Lymphadenopathie ist meist mit einer selbstlimitierenden Verlaufsform verbunden, während ein schleichender Beginn, besonders in Verbindung mit multiplen extrapulmonalen Organmanifestationen, zur progressiven Fibrose der Lunge und anderer Organe führen kann. Die erste Erwähnung einer Hautsarkoidose geht auf J. Hutchinson 1877 zurück. 1899 beschrieb C. Boeck Hautveränderungen als „multiples benignes Sarcoid“ (Sarcoid → Sarkoidose).

## Epidemiologie

Die Sarkoidose tritt weltweit auf. Die Dunkelziffer nicht erkannter Fälle ist hoch, da die Erkrankung bei asymptomatischem Verlauf lediglich als Zufallsbefund im Röntgenbild der Thoraxorgane entdeckt wird. *Inzidenz* (10/10.000) und *Prävalenz* (50/100.000) liegen in Deutschland im weltweiten Vergleich hoch. In Europa besteht ein deutlich Nord-Süd-Gefälle der Prävalenz (Schweden 64/100.000; Spanien 4/100.000). Selten wurde über Sarkoidose in Indien, Saudi-Arabien, Südamerika und China berichtet. Für Schwarze in den USA wird eine 3- bis 4-mal höhere Inzidenz und Prävalenz als für die weiße Bevölkerung angegeben.

Die Sarkoidose kann in jedem Lebensalter auftreten, bevorzugt jedoch den jüngeren Erwachsenen mit einem *Häufigkeitsgipfel* zwischen dem 20.–40. Lebensjahr, wobei das weibliche Geschlecht leicht überwiegt (57% Frauenanteil). In den Altersgruppen über 60 Jahren überwiegt das weibliche Geschlecht eindeutig. In Skandinavien und Japan zeigt sich für Frauen über 50 Jahren ein zweiter Häufigkeitsgipfel. Sarkoidosen bei Kindern und im hohen Alter sind selten.

Für eine *genetische Prädisposition* sprechen Unterschiede in der Häufigkeit und Ausprägung der Sarkoidose bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Die akute Form (Löfgren-Syndrom) kommt häufiger in Schweden vor. Die schwarze Bevölkerung Amerikas erkrankt häufiger an einer prognostisch ungünstigen chronisch-progredienten Verlaufsform. Die Sarkoidose kann auch familiär gehäuft auftreten. Das HLA-B8-Antigen wird gehäuft beim Löfgren-Syndrom beobachtet, während Patienten mit HLA-B13 eher zur chronischen Verlaufsform neigen. Bei Italienern wurde eine Häufung des HLA-B22 bei Patienten mit ausgedehnter systemischer Erkrankung beschrieben. Bei Skandinaviern ist der DR17-Haplotyp mit einer günstigen Prognose assoziiert, während DR15 und DR16 einen protrahierten Verlauf reflektieren.

## Ätiologie

Wahrscheinlich handelt es sich bei der Sarkoidose um ein polyätiologisches Syndrom, welches durch eine übersteigerte immunologische Reaktion auf verschie-

dene, noch unbekannt inhalede Antigenen (Bakterien, Pilze, Viren, Chemikalien) ausgelöst wird. Dabei muss eine besondere, wahrscheinlich genetisch bedingte Empfänglichkeit angenommen werden. In den letzten Jahren wurde vor allem die Rolle von Mykobakterien als Auslöser der Sarkoidose erneut ins Spiel gebracht. Mit modernen molekularbiologischen Methoden konnten mykobakterielle DNA und RNA im Sarkoidosegewebe nachgewiesen werden. Die Befunde konnten jedoch nicht einheitlich reproduziert werden. Weitere Erreger wie *Propionibacterium acnes*, *Borellia burgdorferi* und *Chlamydia pneumoniae* wurden ebenfalls als mögliche Ursache der Sarkoidose angesehen, jedoch nicht endgültig bestätigt (Übersicht 26-1).

#### ÜBERSICHT 26-1

##### *Diskutierte ätiologische Faktoren der Sarkoidose. (Nach ATS/ERS/WASOG Statement on Sarcoidosis 1999)*

###### *Infektiös*

- Viren (Herpesviren, EBV, Retroviren, Coxsackie B, CMV)
- *Borellia burgdorferi*
- *Propionibacterium acnes*
- *Mycobacterium tuberculosis*, andere Mykobakterien
- Mykoplasmen
- Chlamydien

###### *Anorganisch*

- Aluminium
- Zirkonium
- Talk

###### *Organisch*

- Pinienpollen
- Lehmerde

Beryllium ist nicht aufgeführt, da es die eigenständige Krankheit Berylliose hervorruft.

#### **Pathogenese**

Im Zentrum des immunpathologischen Geschehens stehen T-Helfer-Lymphozyten vom TH-1-Typ und Makrophagen. Die von ihnen sezernierten Zytokine und andere Mediatoren tragen zum einen zur *Granulombildung* bei und sind zum anderen über eine Fibroblastenstimulation an der Kollagenbildung und *Fibrosierung* beteiligt. Makrophagen exprimieren bei Sarkoidose verstärkt MHC-Klasse-II-Moleküle. Das putative Antigen wird von ihnen aufgenommen, prozessiert und den T-Helfer-Lymphozyten präsentiert. Die meisten T-Lymphozyten benutzen den  $\alpha/\beta$ -T-Zellrezeptor, um Anti-

genpeptide zu erkennen. Diese aktivierten T-Zellen setzen Interferon- $\gamma$ , Interleukin-2 und chemotaktische Faktoren für Blutmonozyten frei. Interferon- $\gamma$  führt zur weiteren Makrophagenaktivierung, Interleukin-2 aktiviert und expandiert verschiedene T-Lymphozytenklone, ein monozytenchemotaktischer Faktor führt zum Einwandern von Monozyten aus den Lungenkapillaren in das Interstitium und die Alveolen. Dort reichern sich diese Zellen an und differenzieren in reife Makrophagen, aus denen schließlich u. a. die Epitheloidzellen der Sarkoidosegranulome entstehen. Unter dem Einfluss von Interferon- $\gamma$  („Makrophagenfusionsfaktor“) entstehen vermutlich aus den Makrophagen auch die Riesenzellen der Granulome.

Während in der Lunge die CD4<sup>+</sup>-T-Helferzellen akkumulieren, findet sich im peripheren Blut eine CD4<sup>+</sup>-T-Zell-Lymphopenie, was sich klinisch als Leukopenie manifestieren kann. Die periphere Anergie, z. B. die Tuberkulinanergie, wird dadurch erklärt. Durch die Vermehrung der T-Helferzellen kommt es zur Stimulation der B-Zellen, deren Funktion gesteigert ist. Dies zeigt sich klinisch an unspezifisch erhöhten Antikörpertitern gegen verschiedenste Erreger, z. B. Epstein-Barr-Virus, Herpes simplex und viele mehr.

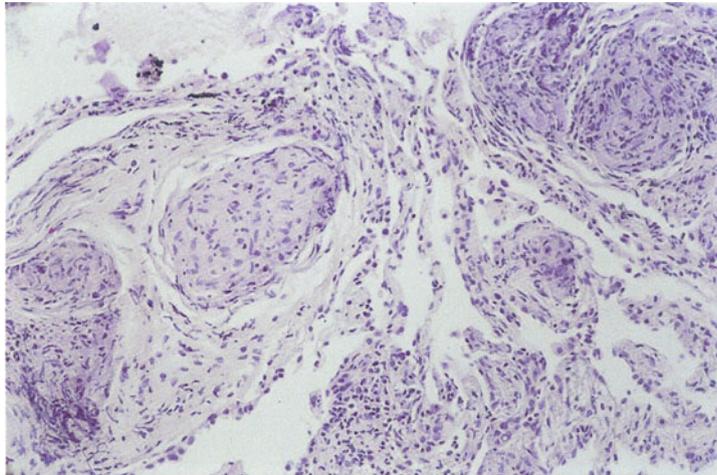
Die *aktivierten Makrophagen* sind vermutlich auch an der Entstehung der Lungenfibrose beteiligt. Sie produzieren verschiedenste fibroblastenaktivierende Faktoren. Der letzte Schritt in der Pathogenese, der Weg vom Granulom zur Fibrose, ist jedoch noch am wenigsten verstanden und aufgeklärt.

#### **Histopathologie**

Das histopathologische Substrat der Sarkoidose ist eine granulomatöse Entzündungsreaktion (Abb. 26-1). Die kompakten, nicht verkäsenden *Granulome* bestehen aus radiär angeordneten Epitheloidzellen, die von einem peripheren Lymphozytenwall umgeben sind und in unterschiedlichem Maße Riesenzellen vom Langerhans-Typ enthalten. Es fehlt die für die Tuberkulose typische zentrale Nekrose der Granulome. Kleinere fibrinoide Nekrosen können jedoch vorkommen. Die mehrkernigen Riesenzellen können Einschlusskörperchen wie Schaumann-Körper oder Asteroid-Körper aufweisen. Im Krankheitsverlauf können sich die Granulome spontan zurückbilden, ohne eine Narbe zu hinterlassen. Sie können auch lange Zeit persistieren, ohne sich wesentlich zu verändern. Schließlich können sie auch in eine Hyalinose und Fibrose übergehen, wobei die Fibrosierung von der Granulomperipherie ins Zentrum fortschreitet. Dies kann zur Zerstörung der Gewebsarchitektur führen.

In der Lunge sind die Granulome meistens im lymphgefäßführenden, interstitiellen Bindegewebe lokalisiert, sodass eine „lymphangitische“ Verteilung entlang der Bronchiolen, subpleural, periazinär und in der Nachbarschaft kleiner Gefäße resultiert.

**Abb. 26-1.**  
Nichtverkäsende Epitheloidzellgranulome in einer transbronchialen Lungenbiopsie



Epitheloidzellige Granulome kommen auch bei anderen Krankheiten vor. In Einzelfällen müssen insbesondere Infektionskrankheiten durch spezielle Färbemethoden oder Kulturen ausgeschlossen werden. Hervorzuheben sind auch die „sarcoid-like lesions“, die im Lymphabflussgebiet von malignen Tumoren auftreten können.

## 26.2 Klinik

Die Sarkoidose manifestiert sich klinisch in 2 Verlaufsformen, die sich in Bezug auf Prognose und therapeutische Maßnahmen unterscheiden.

### 26.2.1 Akute Sarkoidose

Die akute Sarkoidose (etwa 25% aller Erkrankungsfälle) wird auch als *Löfgren-Syndrom* bezeichnet. Hierbei findet sich die Trias:

- bilaterale Lymphome,
- Arthritis (meist obere Sprunggelenke) und
- Erythema nodosum.

Schwere allgemeine Krankheitszeichen wie Fieber, Myalgien, grippale Symptome, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit kommen hinzu. Die Gewichtsabnahme beschränkt sich in der Regel auf 2–6 kg während der ersten 2–3 Monate im Krankheitsverlauf. Die Sarkoidose sollte immer in die Differentialdiagnose des Fiebers unklarer Genese eingeschlossen werden. Ein rheumatisches Fieber ist stets abzugrenzen.

Die akute Form betrifft überwiegend junge Frauen. Die *Prognose* ist in der Regel gut, bei 80–90% der Patienten wird innerhalb von 1–2 Jahren eine Spontanheilung beobachtet. Kortikosteroide sind nur ausnahms-

weise und für die Dauer der Gelenkschmerzen indiziert, falls diese durch symptomatische Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika nicht ausreichend beherrscht werden. Sehr selten können noch nach Jahren Rezidive eines Erythema nodosum bzw. eines Löfgren-Syndroms auftreten.

### 26.2.2 Chronische Sarkoidose

Die chronische Sarkoidose verläuft oft relativ symptomarm, bei 40–50% der Patienten asymptomatisch. Sie beginnt schleichend und wird häufig zufällig bei einer aus ganz anderen Gründen veranlassten Röntgenuntersuchung bei völligem Wohlbefinden entdeckt.

**!** Ausgeprägte Röntgenveränderungen stehen oft im Missverhältnis zur Beschwerdearmut der Patienten.

Etwa 30% der Patienten klagen über pulmonale Symptome wie Husten, Atemnot, thorakales Druckgefühl, 10% leiden unter Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit, und 15% fallen primär wegen extrathorakaler Manifestationen an Augen, Parotis, Haut oder den peripheren Lymphknoten auf. Die spontane Remissionsrate ist mit etwa 60% deutlich geringer als bei der akuten Form. Die Dauer der Erkrankung, der Verlauf und die Prognose sind zum Zeitpunkt der Diagnose deshalb schwer einzuschätzen.

### 26.2.3 Organbezogene Symptome und Befunde

Die Häufigkeit der verschiedenen Organmanifestationen ist in Tabelle 26-1 dargestellt. Die Angaben haben nur orientierenden Charakter, da sie abhängig sind von speziellen Interessen der Untersucher und dem Umfang

**Tabelle 26-1.** Organmanifestationen bei Sarkoidose. (Nach Kirsten 1998)

Organmanifestation	Häufigkeit [%]
<i>Bei akuter Sarkoidose</i>	
Mediastinale Hiluslymphknotenvergrößerung	100
Arthritis	60–80
Erythema nodosum	60–80
<i>Bei chronischer Sarkoidose</i>	
Mediastinale Lymphknoten	100
Lunge	90
Milz	50–70
Leber	50–70
Augen	20–50
Bronchialschleimhaut	50
Periphere Lymphknoten	30
Parotis (Speicheldrüsen)	30
Haut	20
Herz	20
Muskulatur	20
Nervensystem	15
Niere	10
Knochen	10

Die Prozentangaben sind als derzeit maximal beschriebene Häufigkeiten anzusehen.

der diagnostischen Maßnahmen. Prinzipiell kann jedes Organ befallen sein.

**Lungen**

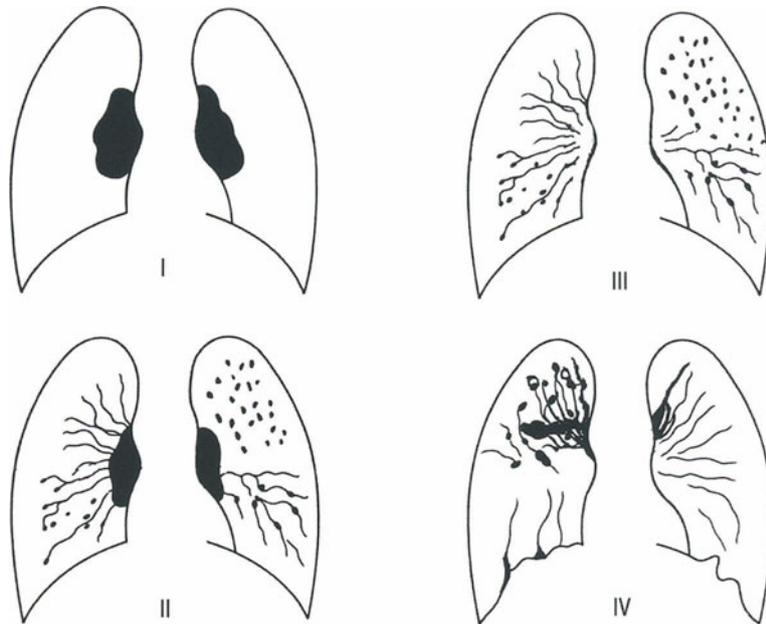
Die Lungen sind bei mehr als 90% der Fälle betroffen. Atemnot, trockener Husten und Thoraxschmerzen treten bei 30–50% aller Patienten auf. Hämoptoe ist selten. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger sowie feines Knisterrasseln werden nur selten beobachtet.

**Radiologische Einteilung der Sarkoidose**

Radiologisch wird die Sarkoidose in 4 Typen eingeteilt (Abb. 26-2, Tabelle 26-2):

- Der radiologische *Typ I* mit bilateraler Adenopathie kann von einer paratrachealen (meist rechtsseitigen) Lymphknotenvergrößerung begleitet sein. Obwohl radiologisch das Lungenparenchym keine Veränderungen aufweist, kann durch bioptische Untersuchungen dennoch bei bis zu 80% der Fälle ein Lungenbefall durch Granulome nachgewiesen werden.

**Abb. 26-2.** Röntgentypen der Sarkoidose



**Tabelle 26-2.** Röntgentypen der Sarkoidose: Häufigkeit und Differentialdiagnosen

Typ	Röntgenaspekt	Häufigkeit [%]	Differentialdiagnosen
I	Bihiläre Adenopathie	50	Tuberkulose, Silikose, Bruzellose, Bronchialkarzinom, malignes Lymphom
II	Bihiläre Adenopathie und Lungeninfiltrate	25	wie oben und Lymphangiosis carcinomatosa
III	Lungenparenchyminfiltrate ohne Hiluslymphknotenvergrößerung	15	Berylliose, Tuberkulose, Silikose, Alveolitis, Lungenfibrose, Histiozytosis X, Kollagenosen, Lymphangiosis carcinomatosa
IV	Fibrorestadium	10	Berylliose, Tuberkulose, Alveolitis, bullöses Emphysem, Bronchiektasen

Eine einseitige und dann meist linksseitige Hilusvergrößerung ist extrem selten. Verkalkungen der hilären Lymphknoten können bei 5% vorkommen und weisen auf ein längeres Bestehen der Erkrankung hin.

- Der *Typ II* zeichnet sich durch biläre Adenopathie und Lungeninfiltrate aus. Bevorzugt sind die Oberfelder betroffen, die Lungenzeichnung kann retikulär, mikronodulär oder grobknotig sein, in Einzelfällen stellen sich auch großflächige „pneumonische“ oder „tumoröse“ Veränderungen dar.
- Der *Typ III* weist Lungeninfiltrate ohne hiläre Lymphknotenvergrößerungen auf.
- Unter einem *Typ IV* versteht man das Fibrosestadium mit Schrumpfszeichen wie Kranialraffung der Hili, zipfligen pleuralen Zwerchfelladhäsionen, vorwiegend basalem Traktionsemphysem, Bullae, zystischen Läsionen und Honigwabenbildung. Als Hinweis auf die Schrumpfung der Lungen kann eine sich nach rechts erstreckende Krümmung der Trachea auftreten.
- Selten findet sich eine isolierte extrapulmonale Sarkoidose ohne sichtbare Veränderungen im Thoraxröntgenbild, dies wird als *Typ 0* bezeichnet.

Auch Kehlkopf, Trachea und Bronchien können befallen sein. Dies kann zur Atemwegsobstruktion und zur bronchialen Hyperreagibilität führen. Pleuraerguss, Pneumothorax, Pleuraschwien sind selten.

### Lymphatisches System

Etwa ein Drittel der Patienten hat tastbare periphere Lymphknotenvergrößerungen. Eine *Splenomegalie* wurde in Autopsiestudien bei 40–80% gefunden, macht jedoch selten klinische Symptome wie lokale Druckschmerzen oder Hypersplenismus mit Anämie, Leukopenie und Thrombopenie.

Als sehr seltene Komplikation einer massiven Splenomegalie kann eine Ruptur (spontan oder traumatisch) und eine persistierende Panzytopenie auftreten.

### Herz

Der Herzbefall kann eine lebensbedrohliche Komplikation darstellen. Die Häufigkeit beträgt 5% in klinischen Studien, jedoch 20–47% im Autopsiegut. Leitbefunde sind Reizleitungsstörungen, alle Arten von Herzrhythmusstörungen, eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz bis hin zum plötzlichen Herztod. In der Dopplerechokardiographie kann eine diastolische Funktionsstörung beobachtet werden.

Das sensitivste Verfahren zum Nachweis einer Myokardbeteiligung stellt die *Thalliumszintigraphie* dar. Segmentale Defekte entsprechen Granulomen oder fibrotischen Narben. Im Unterschied zu den Perfusions-

defekten bei kardialer Ischämie verkleinern sich die Defekte bei Sarkoidose unter körperlicher Belastung. Bei pathologischem Thalliumszintigramm sollte stets eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit erfolgen.

### Leber

Der Leberbefall ist klinisch meist blande, es findet sich eine entsprechende Organvergrößerung und ein asymptomatischer Anstieg der Leberenzyme. Eine palpable Lebervergrößerung findet sich in weniger als 20%. Selten kommen ausgeprägte granulomatöse Leberveränderungen vor, welche zu schweren Leberfunktionsstörungen, zur portalen Hypertension und zum Leberversagen führen können.

### Haut

Meist handelt es sich um *Spätmanifestationen* der chronischen Sarkoidose. Die Hautherde können persistieren, wenn andere Organmanifestationen bereits abgeheilt sind. Granulome können besonders in alten Narben (Narbensarkoidose) in Form von kleinknotigen Veränderungen entstehen. Bei Patienten mit *Lupus pernio* und großen nodulären Infiltraten ist die Prognose eher ungünstig, diese Veränderungen sind häufig mit einem chronischen Verlauf der Lungensarkoidose assoziiert. Kleinere noduläre Hautinfiltrate und die *Narbensarkoidose* sind in der Regel in 2 Jahren verschwunden.

- Beim *Lupus pernio* handelt es sich um indurierte, bläulich-livide Verfärbungen der Nase, Wangen, Lippen und Ohren (*Pernio* = Frostbeule).
- Das *Erythema nodosum* weist histologisch keine Granulome auf. Es handelt sich um eine unspezifische hyperergische Entzündungsreaktion der Haut. Typischerweise ist das *Erythema nodosum* prätibial an beiden Unterschenkeln lokalisiert, gelegentlich können auch Unterarme und andere Stellen betroffen sein. Eine spontane Rückbildung erfolgt meist innerhalb von 6–8 Wochen.

### Augen

Ohne gezielte Therapie kann die Augenbeteiligung zur Erblindung führen. Am häufigsten wird eine Konjunktivitis, eine *Keratoconjunctivitis sicca* und eine granulomatöse *Uveitis* beobachtet. Subjektiv kann dies zu tränenden und/oder geröteten Augen sowie Lichtempfindlichkeit führen, jedoch sind auch völlig asymptomatische Verläufe möglich. Tränendrüsen und Tränengänge können ebenfalls befallen sein.

! Der Augenbefall ist gefürchtet wegen der Spätkomplikationen (Sekundärglaukom, Linsentrübungen).

### Neurosarkoidose

Ein klinisch erkennbarer Befall des zentralen Nervensystems findet sich bei weniger als 10%. Bevorzugt ist die Hirnbasis betroffen. Als frühe Manifestationsformen mit günstigem Ansprechen auf eine Behandlung finden sich Hirnnervenbeteiligung, vor allem Fazialisbeteiligung, sowie Hypothalamus- und Hypophysenläsionen. Raumfordernde Prozesse, periphere Neuropathie und neuromuskuläre Beteiligung kommen eher später im Verlauf vor und sind mit einer chronischen Sarkoidose verbunden.

Bei auffälligen klinischen Befunden wie Kopfschmerz, Herdsymptomen und Hirnnervenausfällen sind Schädel-CT und vor allem die Magnetresonanztomographie sehr sensitive Untersuchungsverfahren von hoher Bedeutung.

! Die Trias aus Fazialisparese, Parotisschwellung und Uveitis anterior wird auch als *Heerfordt-Syndrom* bezeichnet und hat eine gute Prognose.

### Knochen und Muskulatur

Ein Knochenbefall mit zystischen Läsionen vor allem der Endphalangen (Morbus Jüngling) ist selten und findet sich fast ausschließlich bei Patienten mit chronischer Hautsarkoidose. Ein Befall der Skelettmuskulatur wird bioptisch relativ häufig nachgewiesen, ist jedoch selten symptomatisch.

! Hier ist differentialdiagnostisch immer auch an eine kortikosteroidinduzierte Myopathie zu denken.

Während Gelenkschmerzen ohne Zeichen einer Arthritis häufig auftreten (bei bis zu 80% der Patienten), wird eine deformierende Arthritis als Folge einer granulomatösen Entzündung der Synovia selten beobachtet und ist dann meist mit Lupus pernio und Knochenläsionen kombiniert.

### Nieren

Eine granulomatöse interstitielle Nephritis ist selten. Häufiger ist eine Niereninsuffizienz auf Hyperkalzämie und Nephrokalzinose zurückzuführen.

### Endokrine Drüsen

Die Hypophyse und der Hypothalamus sind die am häufigsten befallenen endokrinen Organe (Diabetes insipidus). Schilddrüse, Nebenschilddrüsen und Nebennieren sind selten von Sarkoidose betroffen.

### Hämatologische Störungen

Eine leichte Leukopenie findet sich bei bis zu 40% der Sarkoidosepatienten. Ursächlich kann bei fehlender

Splenomegalie ein direkter Knochenmarkbefall durch Granulome vorliegen, häufiger dürfte jedoch die Umverteilung der T-Lymphozyten vom Blut in die betroffenen Organe dafür verantwortlich sein. Anämie, leukämoide Reaktionen, Eosinophilie und Thrombozytopenie sind selten.

## 26.3 Diagnostik

Die Diagnose der Sarkoidose stützt sich auf:

- ein kompatibles klinisches und/oder radiologisches Bild,
- den histologischen Nachweis von nicht verkäsenden Granulomen sowie
- den Ausschluss anderer Granulomatosen (Übersicht 26-2).

### ÜBERSICHT 26-2

#### Granulomatöse Erkrankungen mit Thoraxorganbeteiligung

##### Infektiöse Erreger

- Tuberkulose
- Blastomykose
- Kokzidioidose
- Histoplasmose
- Aspergillose
- Kryptokokkose
- Bruzellose

##### Chemische Substanzen

- Beryllium
- Mineralöle
- Silikat
- Talkum
- Aluminium
- Methotrexat

##### Idiopathisch

- Sarkoidose
- Morbus Wegener
- Churg-Strauss-Syndrom
- Histiozytosis X
- Rheumaknoten

##### Allergene

- Exogen-allergische Alveolitis

##### Malignome

- Morbus Hodgkin
- Karzinom

Die Diagnostik bei Sarkoidose verfolgt die folgenden Ziele:

- histologische oder zytologische Bestätigung der Verdachtsdiagnose,
- Erfassung der Ausdehnung (befallene Organe, Funktionsverlust),
- Ermittlung der Krankheitsaktivität,
- Erfassung der Therapiebedürftigkeit.

### Obligate diagnostische Maßnahmen

■ **Klinische Untersuchung.** Hier muss vor allem auf pulmonale Symptome geachtet sowie gezielt nach extrathorakalen Befunden gesucht werden, wobei besonders Augensymptome und Herzrhythmusstörungen zu beachten sind.

■ **Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane in 2 Ebenen.** Hiermit erfolgt die Röntgentypeinteilung der Primärdiagnostik (s. Tabelle 26-2). Röntgenaufnahmen aus früheren Jahren sind hinzuziehen, so vorhanden: ein stadiengerechter Ablauf kann die Diagnose ohne histologische Bestätigung zulassen. Neben den weiter oben besprochenen radiologischen Veränderungen ist als besonderer Erscheinungstyp die *Rundherdsarkoidose* zu erwähnen, welche zunächst an Lungenmetastasen eines unbekanntes Primärtumors denken lässt.

■ **Lungenfunktionsdiagnostik.** Hier kommen Spirometrie, Bestimmung des arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdrucks in Ruhe und unter Belastung und/oder eine Diffusionskapazitätsbestimmung in Frage.

Diese Untersuchungen sind bei allen Patienten anfangs indiziert, um die Lungenfunktion zum Zeitpunkt der Diagnosestellung festzuhalten und an den Ausgangswerten die Verschlechterung oder Verbesserung im Krankheitsverlauf zu messen. Bei Patienten mit Typ-I-Sarkoidose finden sich nur bei 20% Lungenfunktionsstörungen, bei den sonstigen Röntgentypen bei 40–70%. Die empfindlichsten Parameter sind Diffusionskapazität und Vitalkapazität. Bei bis zu 30% der Fälle werden auch obstruktive Ventilationsstörungen festgestellt, bei 25% eine bronchiale Hyperreagibilität.

■ **Elektrokardiogramm.** Bei Herzrhythmusstörungen und Blockbildern sind zusätzlich Langzeit-EKG, Echokardiographie und weitere Maßnahmen angebracht.

■ **Tuberkulintest.** Dieser ist bei Sarkoidose meist negativ.

■ **Labor.** Das *Serum-ACE* wird von Makrophagen und Granulomzellen gebildet. Ein erhöhter Wert reflektiert die Aktivität und Dichte der Granulome im gesamten Körper. Die Sensitivität beträgt etwa 60–70%, die Spezifität 80%, erhöhte Werte finden sich auch bei sonstigen granulomatösen Erkrankungen oder auch anderen Er-

krankungen wie Hyperthyreose oder Diabetes mellitus (Übersicht 26-3). Das ACE eignet sich für Verlaufsuntersuchungen, ein Abfall des Enzyms bei unbehandelter Sarkoidose ist mit einer Remission verbunden. Unter Kortisontherapie normalisieren sich die ACE-Werte regelmäßig. Ein Rezidiv kann mit einem Anstieg des ACE verbunden sein.

Ferner werden Blutsenkungsreaktion, Blutbild mit Differenzierung, Leberenzyme, Retentionswerte, Kalzium im Serum, ggf. im 24-h-Urin, bestimmt.

### ÜBERSICHT 26-3

#### *Krankheiten, bei denen das Serum-ACE erhöht sein kann*

#### *Verwechslung mit Sarkoidose möglich*

- Berylliose
- Silikose
- Kokzidioidose
- Histoplasmose
- Exogen-allergische Alveolitis
- Granulomatöse Hepatitis
- Asbestose
- Miliartuberkulose

#### *Verwechslung mit Sarkoidose unwahrscheinlich*

- Morbus Gaucher
- Hyperthyreose
- Leberzirrhose
- Diabetes mellitus
- ARDS
- Morbus Crohn
- Lepra

Eine *Hyperkalzämie* kommt bei etwa 10% der Sarkoidosen vor, resultiert aus einer gesteigerten intestinalen Absorption von Kalzium aufgrund einer Überproduktion des 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> (Calcitriol), der aktiven Form des Vitamin D<sub>3</sub>, durch aktivierte Makrophagen und stellt eine absolute Behandlungsindikation dar.

■ **Augenärztliche Untersuchung.** Jeder Sarkoidosepatient muss initial ophthalmologisch untersucht werden, da die Augenbeteiligung asymptomatisch verlaufen kann.

■ **Biopsische Maßnahmen.** Eine Organbiopsie kann aus einfach zugänglichen Bereichen erfolgen, z. B. aus der Haut (nicht aus Erythema nodosum!), frischen Granulomen in Narben, aus peripheren Lymphknoten oder den Lippen.

! Leberbiopsien sind nicht zu empfehlen, denn hier sind andere granulomatöse Erkrankungen zu häufig und führen zu differentialdiagnostischen Problemen.

Die Methode der Wahl stellt heute die Bronchoskopie mit Schleimhautbiopsie, transbronchialer Lungenbiopsie und bronchoalveolärer Lavage (BAL) dar. Die Trefferquote der transbronchialen Biopsie erreicht 80–90% bei Entnahme von 4–5 Biopsien. Die Bronchialschleimhautbiopsie weist auch bei makroskopisch unauffälliger Bronchialschleimhaut bei bis zu 40–60% histologisch Granulome auf. Nur wenn diese Methoden diagnostisch nicht hilfreich sind, sollte noch eine Mediastinoskopie bzw. eine thorakoskopische oder chirurgische Lungenbiopsie durchgeführt werden. So genannte Suchbiopsien sollten nicht erfolgen. In der BAL ist ein CD4/CD8-Quotient von über 3,5 hochspezifisch für die Sarkoidose, sodass er mit dem Nachweis von Epitheloidzellgranulomen gleichgesetzt werden kann. Die Sensitivität beträgt jedoch nur 50–60%.

#### Der Patient ohne Histologie

Einige Patienten lehnen die Biopsie ab, bei anderen kann die Lungenbiopsie mit erhöhtem Risiko verbunden sein. Klinische und radiologische Befunde allein sind bei Patienten im Typ I von hoher diagnostischer Zuverlässigkeit (98%), auch im Typ II noch ausreichend verlässlich (89%), jedoch deutlich weniger akkurat im Typ III (52%) oder gar im Typ 0 (23%).

Bei Patienten mit klassischem Löfgren-Syndrom sind in der Regel keine bioptischen Maßnahmen erforderlich. Falls ein  $^{67}\text{Ga}$  Galliumszintigramm verfügbar ist, kann der Nachweis eines Lambda- und Pandamusters ebenfalls ausreichen (Lambdamuster: Darstellung der paratrachealen und bilären Lymphknoten; Pandamuster: Darstellung der Parotiden- und Tränendrüsen).

Der Kveim-Siltzbach-Test steht in Deutschland für die Diagnostik wegen Schwierigkeit in der Materialgewinnung, Präparation und Sterilität (HIV, Hepatitis) nicht mehr zur Verfügung.

#### Weiterführende Diagnostik

■ **Computertomographie des Thorax.** Indikationen zum Thorax-CT sind:

- atypische klinische und/oder Thoraxröntgenbefunde,
- Verdacht auf Komplikationen, wie Bronchiektasen, Aspergillom, Traktionsemphysem oder Malignomverdacht,
- normales Thoraxröntgenbild bei klinisch starkem Verdacht auf das Vorliegen einer Sarkoidose.

Charakteristische Zeichen im Thorax-CT (Abb. 26-3) sind:

- ausgedehnte kleine Knötchen mit ausgesprochener bronchovaskulärer und subpleurale Verteilung,
- verbreiterte interlobuläre Septen,
- Zerstörung der Lungenarchitektur,
- größere Verschattungen durch Konfluenz einzelner Granulome.

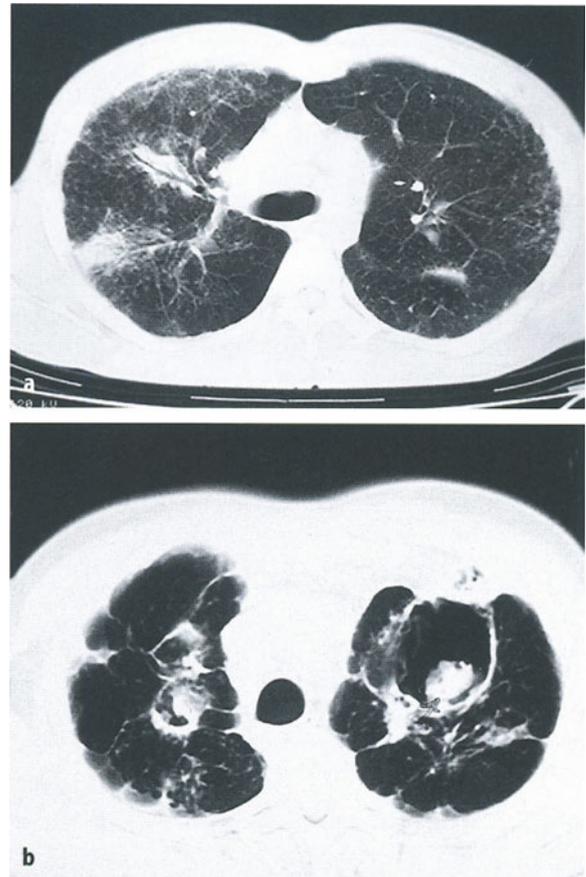


Abb. 26-3a,b. Thorax-CT bei Sarkoidose. a Multiple kleine Knötchen und 2 größere Konglomeratverdichtungen entlang bronchovaskulärer Strukturen. b Fibrös-zystische Lungensarkoidose mit multiplen Aspergillomen in Kavernen beider Oberlappen. Im weiteren Verlauf tödliche Lungenblutung

■ **Weitere fakultative diagnostische Verfahren.** Fakultative Untersuchungen bei Verdacht auf Vorliegen bestimmter Organsarkoidosen sind

- bei Herzbefall: Langzeit-EKG, Echokardiographie und Thalliumszintigraphie (Myokardbiopsie nur ausnahmsweise, da nur eine pathologische Biopsie diagnostisch ist, ein negativer Befund schließt eine Herzsarkoidose nicht aus),
- bei Neurosarkoidose: Magnetresonanztomographie, ACE im Liquor,
- bei Augenbeteiligung: evtl. zusätzlich Fluoreszenzangiographie.

#### Aktivitätsdiagnostik

In letzter Zeit wurden neue zellbiologische Parameter als mögliche Aktivitätsmarker diskutiert. Für die Routine kann die Aktivität der Erkrankung durch körperliche Untersuchung (Symptomänderung), Verlaufsbeobachtung der radiologischen Befundentwicklung und Lungenfunktionsdiagnostik geklärt werden. Ein einfa-

cher Aktivitätsparameter ist das *Serum-ACE*, welches in der Beobachtung des Spontanverlaufs oder zur Beurteilung des Therapieerfolgs eingesetzt wird. Die routinemäßige Bestimmung zusätzlicher immunologischer Parameter im Serum wie Neopterin oder soluble Interleukin-2-Rezeptoren kann derzeit nicht empfohlen werden.

## 26.4

### Verlauf und Prognose

! Die Sarkoidose zeichnet sich durch eine hohe spontane Remissionsrate aus.

Global gesehen finden sich Spontanremissionen bei 60–70% der Patienten, während der Verlauf chronisch oder progredient bei 10–30% der Fälle ist, wobei es geographische und ethnische Unterschiede gibt. Die Prognose der Sarkoidose ist umso günstiger, je akuter sie beginnt. Eine schwere extrathorakale Organmanifestation (z. B. Herz, zentrales Nervensystem, Leber) findet sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nur bei 4–7% der Patienten, mit zunehmender Krankheitsdauer wird dieser Prozentsatz höher. Die Prognose *quoad vitam* ist gut, die sarkoidosebezogene Mortalität ist niedrig und beträgt 1–5%. Meist sind progrediente respiratorische Insuffizienz, Neurosarkoidose oder Herzsarkoidose die unmittelbaren Todesursachen. In den größeren publizierten Studien wurde etwa ein Drittel bis die Hälfte aller Patienten mit Sarkoidose irgendwann einmal mit Kortikosteroiden behandelt.

■ **Ungünstige prognostische Faktoren.** Ungünstige prognostische Faktoren, welche mit chronischem oder progredientem Verlauf assoziiert sind, umfassen Lupus pernio, chronische Uveitis, höheres Lebensalter (>40 Jahre), chronische Hyperkalzämie, Nephrokalzinose, schwarze Rasse, progrediente Lungensarkoidose, Nasenschleimhautbeteiligung, zystische Knochenläsionen, Neurosarkoidose, Herzbeffall und chronische respiratorische Insuffizienz.

■ **Prognose entsprechend der radiologischen Typeneinteilung.** Die radiologische Typeneinteilung besitzt eine gewisse prognostische Aussagekraft: Spontanremissionen finden sich im Typ I bei 55–90%, im Typ II bei 40–70%, im Typ III bei 10–20% und im Typ IV schließlich bei 0%. In der Regel sind diese Remissionen nach 1–3 Jahren erreicht. Solange sollten regelmäßige Verlaufskontrollen erfolgen, zunächst in 3-monatigen Abständen, bei stabilen Befunden auch in 6-monatigen Intervallen. Als Verlaufparameter sind Lungenfunktion und Thoraxröntgen hinzuziehen.

■ **Nachbeobachtung.** Entscheidet man sich zur Behandlung, so sollten die Patienten mindestens 3 Jahre

nach erfolgreichem Therapieende (d. h. kein Rezidiv nach Absetzen) nachverfolgt werden. Eine weitere Verlaufsbeobachtung ist nicht mehr erforderlich, wobei jedoch neu auftretende Symptome oder Befunde an extrathorakalen Organen immer an ein Spätrezidiv der Sarkoidose denken lassen sollten und entsprechende diagnostische Maßnahmen erforderlich machen. Patienten mit persistierender, stabiler Erkrankung müssen lange Zeit, oft lebenslang im Verlauf beobachtet werden. Dies trifft auch für Patienten mit schweren extrathorakalen Organmanifestationen zu.

## 26.5

### Therapie

Die Indikation zur Glukokortikoidtherapie richtet sich nach Organbeteiligung und Funktionsstörung sowie Befundprogredienz. Eine *topische* Therapie mit Kortikosteroiden kann bei Hautsarkoidose, Iritis/Uveitis, Nasenbefall und Atemwegsbeteiligung ausreichen. Ansonsten sind die systemischen Glukokortikosteroide Mittel der Wahl.

Eine Kausaltherapie der Sarkoidose ist angesichts der ungeklärten Ätiologie bisher nicht möglich. Daher kann das Ziel der medikamentösen Therapie nur sein, einen irreversiblen Funktionsverlust der betroffenen Organe zu verhindern und die Symptome, soweit gravierend und störend, zu lindern. Der natürliche Krankheitsverlauf kann durch eine Kortikosteroidtherapie nicht beeinflusst werden.

### 26.5.1

#### Lungensarkoidose

Generell besteht bei der Lungensarkoidose nur eine relative Therapieindikation.

■ **Sarkoidose Typ I.** Im Typ I ist in der Regel keine Kortikoidtherapie erforderlich, auch nicht bei Persistenz oder vorübergehender Größenzunahme der bilhilären Lymphome.

■ **Löfgren-Syndrom.** Die akute Sarkoidose (Löfgren-Syndrom) wird mit nichtsteroidalen Antiphlogistika behandelt. Nur wenn die Gelenkschmerzen dadurch nicht beherrschbar sind, wird in Ausnahmefällen kurzzeitig (4–8 Wochen) eine Glukokortikoidgabe nötig.

■ **Sarkoidose Typ II und III.** Die Sarkoidose des Typs II und III sollte nur bei Lungenfunktionseinschränkungen oder anhaltenden Symptomen behandelt werden. Selbst bei Progredienz des radiologischen Befundes ohne Hinweise auf zunehmende Fibrosierung kann man beim symptomlosen Patienten mit normaler Lungenfunktion u. U. zuwarten.

Die Therapie besteht in der oralen Gabe von Prednison, 20–40 mg täglich für 4 Wochen, danach stufenweise Reduktion auf eine Erhaltungsdosis von 7,5–15 mg/Tag. Zu beachten ist, dass die Dosisreduktion individuell in Abhängigkeit vom initialen Ansprechen vorgenommen werden soll. In der Regel ist die Erhaltungsdosis nach 2–3 Monaten erreicht. Auch eine alternierende Gabe der jeweils doppelten Dosis jeden 2. Tag ist möglich.

■ **Sarkoidose im Fibrorestadium.** Auch im Fibrorestadium ist ein Therapieversuch und bei Ansprechen eine Langzeittherapie in niedriger Dosierung (Prednison, 5–15 mg/Tag) angezeigt.

■ **Therapiedauer.** Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel 6–12 Monate. Das Ansprechen auf die Therapie wird durch Besserung der klinischen Symptomatik, des Thoraxröntgenbildes und der Lungenfunktion dokumentiert.

■ **Therapie des Rezidivs.** Ein Rezidiv (Häufigkeit 16–74% nach Absetzen) wird entweder mit der üblichen Anfangsdosierung oder mit einer niedrigen Kortikosteroiddosis, abhängig vom Schweregrad, erneut behandelt. Nach 1-jähriger Behandlung des Rezidivs ist ein erneuter Auslassversuch angebracht. Falls nach einem Therapieauslassversuch lediglich das Serum-ACE ansteigen sollte, ist dies allein noch kein Grund zur Wiederaufnahme der Kortikosteroidtherapie.

■ **Alte tuberkulöse Veränderungen.** Ein zusätzliche präventive Therapie mit Isoniacid (INH) bei alten tuberkulösen Veränderungen oder positivem Tuberkulintest wird nicht mehr empfohlen. Hier reichen die wegen der Sarkoidose durchgeführten klinischen und radiologischen Kontrollen aus.

■ **Osteoporoseprophylaxe, Vermeidung einer Hyperkalzämie.** Die Osteoporoseprophylaxe mit Vitamin D und Kalzium bedarf einer strengen Indikationsstellung und Überwachung (Hyperkalzämie).

## 26.5.2

### Extrathorakale Manifestationen

Bei Befall von Augen, ZNS, Herz, Nieren sowie bei Hyperkalzämie und bei ausgewählten Hautsarkoidosen (z. B. Lupus pernio) besteht die *absolute Indikation* zur Therapie. Seltener absolute Indikationen sind eine schwere Lebersarkoidose mit Ikterus, eine Knochensarkoidose mit Funktionsstörungen oder drohenden Komplikationen (Frakturgefährdung), Befall der Skelettmuskulatur, der endokrinen und exkretorischen Drüsen, sowie Krankheitsverläufe, die mit einer hämolyti-

schen Anämie oder einer Thrombozytopenie einhergehen. Bei hochgradiger Milzvergrößerung stellt sich die Frage der Splenektomie.

Bei Herz- und ZNS-Befall wird initial höher dosiert (60–80 mg Prednisonäquivalent/Tag), im Falle akuter Gefährdung 100–200 mg/Tag intravenös appliziert.

## 26.5.3

### Alternativen zur Kortikosteroidtherapie

■ **Indikation.** Alternative Medikamente kommen bei schweren Kortikosteroidnebenwirkungen, bei Patienten, die nur auf hohe Dosen ansprechen (sog. Kortikosteroidresistenz), oder solchen, die eine Dauertherapie mit Kortikosteroiden benötigen, in Betracht. Die Präparate können entweder allein, günstiger jedoch in Kombination mit einer niedrigen, eben noch verträglichen Kortikoidgabe appliziert werden.

■ **Präparateauswahl.** Wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils sind in erster Linie Azathioprin (100–150 mg täglich) oder Methotrexat (10–25 mg wöchentlich) einzusetzen. Cyclophosphamid und Chlorambucil sollte therapierefraktären Fällen vorbehalten bleiben. Besonders bei Hautsarkoidose kann auch Hydrochloroquin (200–400 mg täglich) eingesetzt werden, wobei diese Behandlung mit dem Risiko der Retinopathie und Korneatrübung belastet ist (regelmäßige augenärztliche Kontrollen erforderlich). Die Therapie mit Antioxidanzien und mit Pentoxiphyllin ist noch als experimentell anzusehen.

Als unwirksam haben sich folgende Behandlungen erwiesen: Cyclosporin A, Antituberkulotika, Antibiotika, Fiebertherapie, Vitamine, Spironolacton, Immunstimulanzien (BCG/Tuberkulin, Levamisol, Eigenblut).

## 26.5.4

### Besondere Maßnahmen, Behandlung von Komplikationen

■ **Begleiterkrankungen.** Bei obstruktiver Ventilationsstörung bzw. bronchialer Hyperreaktivität kommen inhalative Kortikoide,  $\beta_2$ -Mimetika und Theophyllin zur Anwendung.

Bei ausgedehnter fibrös-zystischer Lungensarkoidose können Bronchiektasen, Kavernen und Myzetome entstehen. Bakterielle Infekte erfordern dann eine entsprechende antibiotische Therapie. Bronchiektasen und Myzetome können zu lebensbedrohlicher Hämoptoe führen. Hier ist eine Resektionsbehandlung, ggf. auch eine Bronchialarterienembolisation zu bedenken. Eine systemische antimykotische Therapie ist bei Aspergillom nicht erfolgversprechend.

■ **Organtransplantation.** Bei weitgehend zerstörter Lunge mit schwerer respiratorischer Insuffizienz oder schwerer kardialer Dysfunktion ist die Indikation zu einer entsprechenden Organtransplantation zu prüfen. Im transplantierten Organ kann die Sarkoidose wieder auftreten, lässt sich jedoch meist durch die nach Transplantation notwendige Immunsuppression erfolgreich kontrollieren.

## 26.6

### Besondere Aspekte

■ **Schwangerschaft.** Ein Schwangerschaft wirkt sich auf die Erkrankung günstig aus. Viele Patienten verbessern sich und können Kortikosteroide reduzieren oder absetzen. Da bei einigen Patienten die Krankheitsaktivität postpartal wieder zunehmen kann, sollte 2–3 Monate nach Entbindung eine Kontrolluntersuchung erfolgen.

■ **Sarkoidose bei Kindern.** Die Sarkoidose ist bei jüngeren Kindern eine Seltenheit. Tritt die Erkrankung im 8.–15. Lebensjahr auf, so unterscheidet sie sich in der Organverteilung und in der Prognose nicht wesentlich von der des Erwachsenen. Bei Kleinkindern bis zum 4. Lebensjahr ist die Klinik allerdings anders, hier finden sich häufig Exanthem, Polyarthrit, generalisierte Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie und Uveitis, jedoch keine intrathorakalen Manifestationen.

■ **Begutachtung bei Sarkoidose.** Bei Lungensarkoidose wird zur Beurteilung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit das Ausmaß der Lungenfunktionseinschränkung zugrunde gelegt. Erwerbsunfähigkeit besteht im Fibrosestadium mit respiratorischer Insuffizienz und Cor pulmonale. Bei extrapulmonaler Manifestation wird ebenfalls der Funktionsverlust der betroffenen Organe zur Beurteilung herangezogen.

## Literatur

- Agostini C, Costabel U, Semenzato G (1998) Sarcoidosis news: immunologic frontiers for new immunosuppressive strategies. *Clin Immunol Immunopathol* 2:199–204
- American Thoracic Society, European Respiratory Society, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (ATS/ERS/WASOG) (1999) Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 160:736–755
- Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J (1997) HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 156:1601–1605
- Costabel U (1992) Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 9 (Suppl 1):211–214
- Costabel U, Teschler H (1997) Biochemical changes in sarcoidosis. *Clin Chest Med* 18:827–842
- Hillerdal G, Nou E, Osterman K, Schmekel B (1984) Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 130:29–32
- Hunninghake GW, Gilber S, Pueringer R et al. (1994) Outcome of the treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 149:893–898
- Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, DeRemee RA, Tazelaar HD, Sharma OP, Maheshwari A, Noguchi TI (1994) Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 11:26–31
- James DG (1994) Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Dekker, New York
- Kirsten D, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (1998) Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Sarkoidose. *Pneumologie* 52:26–30
- Kirsten D, Schaedel H, Schmidt H et al. (1995) Herzbeffall bei Sarkoidose. *Med Klin* 80:426–429
- Mangiapan G, Hance AJ (1995) Mycobacteria and sarcoidosis: an overview and summary of recent molecular biological data. *Sarcoidosis* 12:20–37
- Martinetti M, Tinelli C, Kolek V et al. (1995) „The sarcoidosis map“: a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med* 152:557–564
- Moller DR, Forman JD, Liu MC et al. (1996) Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 156:4952–4960
- Müller-Quernheim J (1998) Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J* 12:716–738
- Neville E, Walker AN, James DG (1983) Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 52:525–533
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Pesson T, Selroos O and the Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group (1999) Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 116:424–431
- Sharma OP (1997) Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest* 112:220–228
- Sharma OP (1997) Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 18:663–874
- Webb WR, Müller NL, Naidich DP (1996) High-resolution CT of the lung. Lippincott-Raven, Philadelphia New York
- Yamamoto M, Sharma OP, Hosoda Y (1992) Special report: the 1991 descriptive definition of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 9 (Suppl 1):33–34