



BERICHT ZUM VORTRAG: **Herzsarkoidose: Eine kaum bekannte Erkrankung mit zumeist deletärem (schädlichem) Ausgang.**

Von Dr. med. Eberhard Bub, Holzminden

Prof. R. Gross, emeritierter Ordinarius für Innere Medizin und beeindruckender klinischer Lehrer der Universität Köln, hat einmal gesagt: *„Die richtige Diagnose ist eine Sache des Darandenkens!“*

Die Sarkoidose ist für viele in ihrer klinischen Gesamtheit noch ein Buch mit sieben Siegeln! Studierenden und Ärzten ist der Begriff Sarkoidose zumindest geläufig.

Der engagierten Tätigkeit der Deutschen Sarkoidose-Vereinigung e.V. ist es gelungen, durch Veranstaltungen, insbesondere durch ihre regelmäßigen Publikationen in der vereinseigenen Zeitschrift, Betroffenen, aber auch interessierten Laien und somit der Öffentlichkeit das bunte Bild der Sarkoidose nahe zu bringen!

Wenngleich noch viele Ärzte den Morbus Boeck als Synonym für die Sarkoidose kennen, so ist die ältere Bezeichnung des Morbus Besnier-Boeck-Schaumann weniger bekannt, ebenso das Löfgren-Syndrom für die akute Verlaufsform der Sarkoidose oder der Morbus Jüngling bei bevorzugter Knochenbeteiligung bzw. das Heerfordt-Syndrom, das mit einer Uveitis (Augenentzündung), Parotitis (Entzündung der Ohrspeicheldrüse) und mit Hirnnervenpareesen (Lähmungen der Hirnnerven) einhergeht.

Nach der wissenschaftlichen Literatur dürften in der heutigen Bundesrepublik ca. 40–50 Personen pro 100.000 Einwohner an Sarkoidose erkrankt sein. Viele sind sarkoidosekrank und wissen es nicht. Seriöse Schätzungen gehen dahin, dass ca. 32.000–40.000 Menschen in unserem Land sarkoidosekrank sind.

DEFINITION DER SARKOIDOSE

Auf dem 12. Weltkongress über Sarkoidose in Kyoto 1991 wurde das Krankheitsbild folgendermaßen definiert: „Die Sarkoidose ist eine multisystemische Erkrankung unbekannter Ursache. Sie befällt üblicherweise junge Erwachsene im mittleren Lebensalter. Häufige Krankheitsmanifestationen sind beidseitige Hiluslymphknotenvergrößerungen, Lungeninfiltrate sowie Augen- und Hautveränderungen. Leber, Milz, Lymphknoten, Speicheldrüse, Herz, Nervensystem, Muskeln, Knochen und andere Organe können ebenso befallen sein.“

Prof. Schweisfurth, Bad Lippspringe: „Die Sarkoidose stellt eine Fehlregulation des Abwehrsystems durch einen unbekanntes Einatmungsstoff dar.“ „Die Sarkoidose ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Mutation von Genen zurückzuführen, die für die Fehlregulation des Immunsystems bei Sarkoidose verantwortlich sind.“ (London, Kiel).

Man unterscheidet grundsätzlich zwei Formen der Sarkoidose:

1. Die akute Sarkoidose, die zu 80% eine pulmonale Manifestation aufweist mit bilhilären Lymphknotenvergrößerungen der Lunge, Erythemata nodosa zumeist im Bereich der Unterschenkel, Fieber, Husten und schwerem Krankheitsgefühl. Diese akute Form wird selten übersehen (Thorax-Röntgenbild). Sie gilt als Domäne der Lungenfachärzte und heilt – zumeist auch ohne Therapie – bis zu 80% folgenlos ab. Rezidive (Rückfälle) sind möglich. Auch extrapulmonal (außerhalb der Lunge) kann in selten diagnostizierten Fällen eine akute Sarkoidose auftreten.



MEDIZIN

2. Die chronische Sarkoidose ist (siehe Definition) eine multisystemische Erkrankung, die praktisch alle Organe betreffen kann. Während die akute Sarkoidose der Lunge (Röntgen-Typ I nach Prof. Dr. Wurm) röntgenologisch kaum zu übersehen ist, zeigt der Röntgen-Typ II der Lungensarkoidose einen Rückgang der Hilusvergrößerungen mit Ausbildung von multiplen kleinen pulmonalen Granulomen, die röntgenologisch sehr diskret sein können. Der Röntgen-Typ III der chronischen Lungensarkoidose geht einher mit einer zunehmenden Fibrosierung und Narbenbildung des Lungengerüsts, Verminderung (Reduktion) der Lungenvolumenkapazität und der Ausbildung eines vikariierenden (stellvertretenden) Lungenemphysems bzw. von Emphyseblasen. Die Patienten klagen über Luftnot. Es entwickelt sich ein Cor pulmonale (Veränderungen am Herzen infolge von Lungenerkrankungen) und schließlich eine Rechtsherzinsuffizienz.

Immunhistopathologisch sind die genannten Granulome gekennzeichnet durch nicht verkäsende epitheloidzellige Infiltrationen mit vielkernigen Riesenzellen und schmalem Lymphozytensaum. Es handelt sich um eine (auto)-immunologische Entzündungsreaktion, bei der ein bislang unbekannter Stimulus zu einer Makrophagen- und T-Lymphozyten-Aktivierung mit konsekutiver (nachfolgender) Freisetzung pro-inflammatorischer (entzündungsfördernder) Zytokine (Signalstoffe, Botenstoffe) führt (C. Badorff et al.).

Man vermutet eine familiäre bzw. genetische Prädisposition. Erklärt wird dies durch die in London und Kiel erforschten unterschiedlichen Genmutationen.

Irreführend sind die unspezifischen Allgemeinsymptome der Erkrankung wie

Husten, Gelenkschmerzen und -schwellungen, Hautveränderungen, Fieber, Gewichtsverlust, vor allem Leistungsminde- rung und ständige Müdigkeit.

Die Antriebschwäche, die fast allen Patienten eigen ist, führt häufig zu der Diagnose einer reaktiven oder sogar endogenen (ohne nachweisbare äußere Ursache von innen heraus entstandene) Depression und wird entsprechend behandelt. Viele Patienten werden häufig als arbeitsscheu oder als Simulanten hingestellt.

Der geringe Bekanntheitsgrad gerade dieser Allgemeinsymptome führt häufig zu arbeitsmedizinischer Fehleinschätzung und ungerechter Beurteilung. Die Sarkoidose ist sehr belastend und bedeutet einen tiefen Einschnitt in das Leben des Kranken. Ärzte und Kranke stehen oft vor einem Rätsel. Der Erkrankte läuft von Arzt zu Arzt. Er hat einen schlimmen und oft frustrierten (enttäuschenden) Leidensweg zu gehen. Wie hoch mag die Zahl derer sein, die es aufgegeben haben, auf eine Diagnose zu hoffen.

Nach neueren Angaben der Literatur ist die Herzsarkoidose weitaus häufiger als bislang angenommen! Man schätzt, dass 20–60% der chronischen Sarkoidose-Kranken eine Herzbeteiligung haben (Schweisfurth, 2009). Nach Roberts WC et al. versterben 67% der Patienten, die an Herzsarkoidose sterben, an einem plötzlichen Herztod, die anderen an einer progredienten (fortschreitenden) Herzmuskelschwäche.

Die größte mir bekannte Studie über Patienten mit Herzsarkoidose wurde publiziert von Hugh A. Fleming, emeritierter Professor und Leiter der kardiologischen Abteilung am Papworth Hospital, Cambridge, England. Er analysierte 300 Fälle von Herzsarkoidose. Dabei

zeigte sich, dass das jüngere bis mittlere Lebensalter bevorzugt betroffen ist. Die hier gefundene diskrete Erkrankungsdominanz bei Männern konnte in der Bundesrepublik nicht gefunden werden.

Erschreckend ist die große Zahl von plötzlichen Herztodesfällen mit dem Maximum im Jugendalter zwischen 15 und 35 Jahren, vor allem bei körperlich aktiven jungen Männern. Die Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche) tritt dagegen vermehrt im mittleren Alter der Patienten auf.

Es würde den Rahmen dieses Artikels sprengen, diese Studie im Einzelnen zu referieren. Einige Aussagen möchten wir nicht unerwähnt lassen.

Die meisten Patienten zeigten bei der Erstuntersuchung folgende Symptome:

Ventrikuläre (die Herzkammer betreffende) und supraventrikuläre (die Herzvorhöfe betreffende) Herzrhythmusstörungen, Herzblock, „Kardiomyopathie“ (Erkrankungen des Herzmuskels), Mitralklappeninsuffizienz (Herzklappenfehler mit Schlussunfähigkeit der Mitralklappe (Herzklappe zwischen linkem Vorhof und linker Herzkammer)). 15 Patienten zeigten das Bild eines Myokardinfarktes (Herzinfarktes) und 9 das einer Pericarditis (Herzbeutelentzündung). Zunächst ist bemerkenswert, dass von den 49 Fällen mit plötzlichem Herztod bei keinem eine Herzkrankheit vermutet wurde, obwohl in einer retrospektiven (zurückblickenden) Analyse bei 14 eine Sarkoidose anderer Organe bekannt war. 12 Patienten hatten eine Lungenbeteiligung, bei 10 Patienten waren vergrößerte Lymphknoten bekannt und 7 hatten eine Augenbeteiligung. Noch erstaunlicher ist, dass bei einer katamnästischen



(Katamnese = Bericht über eine Erkrankung und ihren Verlauf nach Abschluss der Behandlung) Bewertung aller Patienten, die eines plötzlichen Herztodes verstorben sind, ventrikuläre (die Herzkammer betreffende) und supraventrikuläre (die Herzvorhöfe betreffende) Herzrhythmusstörungen ebenso bekannt waren wie partielle oder totale AV-Blockierungen (Blockierung der Erregungsleitung zwischen Vorhof und Herzkammer), ohne dass diese Symptome zu einer erweiterten Diagnostik bzw. Behandlung geführt haben, geschweige denn, dass man bei ihnen an die Möglichkeit einer Herzsarkoidose gedacht hätte.

Die Ausbeutung der Biopsien bezeichnet der Autor als „arm“. Selbst die durchgeführten Obduktionen bei den Patienten mit plötzlichem Herztod führten zu falschen Ergebnissen. Ischaemische (durch mangelnde arterielle Blutzufuhr verursachte) Herzkrankheit mit normalen Koronararterien (Herzkranzgefäßen), Morbus Hodgkin (Krankheitsbild mit bösartigen Lymphknotenvergrößerungen), unklare Lymphknotenvergrößerung, Karzinom (bösartiger Tumor), Tuberkulose. Manchmal fand man ein völlig „normales Herz“.

Dann, wenn klinisch eine Sarkoidose bekannt war und den Pathologen mitgeteilt wurde, ergab sich in den meisten Fällen eine richtige Diagnose. Fleming führt darüber hinaus aus: Der plötzliche Herztod ist nicht selten bedingt durch eine Herzbeteiligung bei Sarkoidose. Es ist erstaunlich, dass in verschiedenen epi-

demiologischen Studien, die den plötzlichen Herztod zum Inhalt haben, nicht einmal daran gedacht wird, dass eine Herzsarkoidose vorliegen könnte. Sie begrenzen in aller Regel ihr Interesse auf die koronare (die Herzkranzgefäße betreffende) Herzkrankheit.

Zur pathologisch-anatomischen Involvement (Einschließung, in etwas verwickelt sein) des Herzens bei Sarkoidose führt Fleming aus: Praktisch können in allen Bereichen des Herzens Granulome auftreten, vor allem im Bereich des Septums (Herzscheidewand) und der linken Herzwand. Das spezifische Überleitungssystem des Herzens ist besonders betroffen und zum Teil komplett ersetzt durch granulomatöses Material. Entsprechend häufig sind sowohl supraventrikuläre (die Herzvorhöfe betreffende), als auch ventrikuläre (die Herzkammer betreffende) Herzrhythmusstörungen bis hin zu repetitiven (sich wiederholende) ventrikulären Tachykardien (Herzschlagfrequenz über 100 Schläge pro Minute), die dann in Kammerflimmern degenerieren können. Das Herz ist vergrößert. Es erreicht in seltenen Fällen ein Gewicht bis 880 Gramm. Der linke Ventrikel (Herzkammer) ist vergrößert und zeigt das Bild einer „Kardiomyopathie“ (Herzmuskel-erkrankung) mit Linksherzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche). Nicht zuletzt unter der Therapie mit Corticoiden ist die Bildung von linksventrikulären (die linke Herzkammer betreffende) Aneurysmen (deutlich abgegrenzte Ausweitungen von arteriellen (zum Herz führenden) Blutge-

fäßen) möglich.

Patienten, bei denen bereits ein Herzblock festgestellt wurde und die mit einem Herzschrittmacher versorgt wurden, verstarben schließlich an Herzversagen, ohne dass Steroide eingesetzt wurden und ohne dass eine Herzsarkoidose während des Lebens diagnostiziert wurde.

Ein Beispiel: Der Arzt Dr. A. starb mit 49 Jahren. 3 Jahre zuvor hatte er wegen eines kompletten Herzblocks einen Herzschrittmacher bekommen. Er konnte seine berufliche Tätigkeit wieder voll aufnehmen. Ein Jahr später kam es zu einer schweren Herzinsuffizienz, die medikamentös behandelt wurde. Der Hausarzt von Dr. A. hatte zwar die Diagnose einer Sarkoidose vermutet, therapeutische Konsequenzen allerdings nicht daraus gezogen. Die definitive Diagnose wurde erst auf dem Sektionstisch gestellt!

Fleming fasst zusammen: Viele Sarkoidose-Patienten haben eine Herzmanifestation. Die meisten davon versterben plötzlich, die anderen (unbehandelt) an Herzschwäche. Häufig wurde die Sarkoidose übersehen, sogar von den Pathologen.

DIAGNOSTIK

Die akute Sarkoidose, zumindest die der Lunge, wird zumeist erkannt und heilt erfreulicherweise bis zu 80% spontan ab. Ungleich schwieriger ist eine exakte Diagnosefindung bei der chronischen Form der Sarkoidose, bei der jedes Organ betroffen sein kann und bei jedem zweiten Patienten das Herz!

Wie soll man vorgehen?

1. Das wichtigste „ärztliche Instrument“ ist eine exakte und subtile (sorgsame) Anamnese (Erfragung der Krankenge-

MEDIZIN

schichte), besonders im Hinblick auf Vor-erkrankungen der Lunge, der Gelenke, der Lymphknoten und Veränderungen der Haut! Auch bei unklaren kardialen (das Herz betreffenden) Beschwerden, besonders im Jugendalter sollte an die Möglichkeit einer Herzsarkoidose gedacht werden.

2. Nach der Anamnese hat eine gründliche körperliche Untersuchung zu erfolgen: Augen, Lymphknoten, Leber, Milz, Haut und Schleimhäute und natürlich die detaillierte Auskultation (Abhorchung mit einem Stethoskop) von Herz und Lunge.

3. Ist die Lunge beteiligt, so finden wir dies in einer Herzfernaufnahme in 2 Ebenen mit einer ggf. noch bestehenden bihilären (beide Lungenhili betreffende) Lymphknotenvergrößerung oder bereits fortgeschrittenen Veränderungen des Lungengerüsts. Eine Herzvergrößerung kann gesehen werden.

4. Das EKG (Elektrokardiogramm) zeigt keine spezifischen Veränderungen. Unspezifische Repolarisationsstörungen (Störungen bei der Erregungsrückbildung) sind ebenso suspekt wie Störungen der Erregungsentstehung und -ausbreitung (AV-Block). Im Langzeit-EKG können Herzrhythmusstörungen erfasst werden, ggf. auch im Belastungs-EKG. Werden maligne (bösartige) Herzrhythmusstörungen diagnostiziert, so muss eine elektrophysiologische Untersuchung erfolgen.

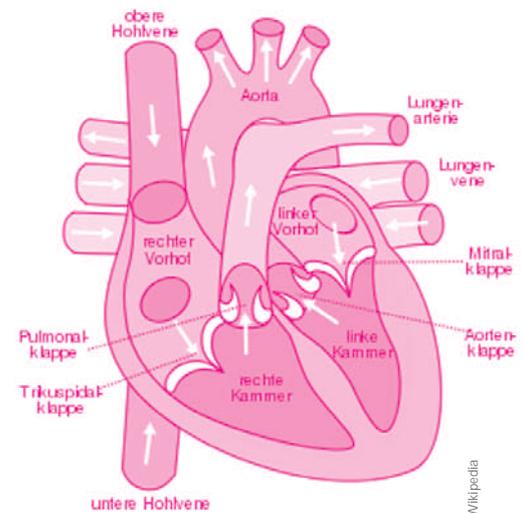
5. Von großer Bedeutung ist die Echokardiografie (Ultraschalluntersuchung des Herzens) zur Beurteilung eines eventuell vorhandenen Perikardergusses (Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel) und von Strukturveränderungen der Herzwände, insbesondere des Septums (Herzscheide-

wand) und der freien linksventrikulären Wand (Wand der linken Herzkammer). Die Herzklappen sind selten betroffen, häufiger die Papillarmuskeln (Muskeln an den Herzklappen) im Sinne einer Papillarmuskeldysfunktion (Fehlfunktion der Papillarmuskeln) und einer konsekutiven (nachfolgenden) Inkompetenz (hier: Unfähigkeit zu schließen) der AV-Klappen (Atrioventrikuläre Herzklappe, Herzklappe zwischen Vorhof und Kammer), insbesondere der Mitralklappe (Herzklappe zwischen linkem Vorhof und linker Kammer).

6. Die nuklearmedizinischen Untersuchungen, die Thallium- und die Galliumszintigrafie, sind in ihrem Ergebnis dann von Bedeutung, wenn durch eine ebenfalls notwendige Herzkatheteruntersuchung (Koronarangiographie) eine Beteiligung der Herzkranzgefäße ausgeschlossen wurde. Die großen epikardialen Koronargefäße (Herzkranzgefäße, sie befinden sich im sogenannten Epikard, einem Teil des Herzbeutels) werden selten betroffen, die kleinen umso häufiger unter dem Bild einer Arteriitis (Entzündung von Arterien).

7. Von zunehmender Bedeutung dürfte die hoch auflösende Card-MRT-Untersuchung (Magnet-Resonanz-Tomographie des Herzens) sein zum Nachweis von Struktur- und Funktionsveränderungen des Herzens. Hierher gehört gleichwertig die PET (Positronen-Emissions-Tomographie) einschließlich einer Computertomografie (CT, 64-Zeiler).

8. Bei der chronischen Sarkoidose muss eine bioptische Abklärung (Abklärung durch Untersuchung einer Gewebeprobe) erfolgen, sowohl im Rahmen einer Bronchoskopie mit Lavage (BAL), als auch durch Lymphknoten- und Leber- bzw. Haut-



Quelle: Wikipedia

und Schleimhautbiopsie. Bei struktureller und funktioneller Herzsarkoidose haben rechts- und linksventrikuläre (die rechte und linke Herzkammer betreffende) Myokardbiopsien (Herzmuskelbiopsien) zu erfolgen, wobei wenigstens 5 Biopsien durchgeführt werden müssen. Dabei gilt: Je mehr Biopsien, umso größer ist der Erfolg, zu einer definitiven histologischen bzw. immunhistologischen Diagnose zu kommen.

9. Die laborchemischen Untersuchungen sollten sich nicht nur auf die Bestimmung des ACE-Spiegels im Serum beschränken, der zumeist bei einer akuten Sarkoidose erhöht ist bzw. bei akuten Schüben. Die Bestimmung der löslichen Interleukin-2-Rezeptoren bei chronisch proliferativem (vermehrendem, „wucherndem“) Fortschreiten des entzündlichen Prozesses (C. Badorff et al.) kann von Bedeutung sein. Neuere Marker der Serumdiagnostik: Ficolin-III, Chitotriosidase. Der Tine-Test (Tuberkulinhauttest, Test auf Tuberkuloseinfektion) ist bei der Sarkoidose negativ. Die BSG (Blutkörperchengeschwindigkeit) und das CRP (C-reaktives Protein, ein Entzündungswert im Blut) sind zumeist erhöht. Der Kveim-Nikkerson-Test (Hauttest auf Sarkoidose) ist langwierig und unspezifisch. Er wird nur noch selten durchgeführt.

Anmerkung:

Aus den serologischen Befunden allein kann die Diagnose einer Sarkoidose nicht gestellt werden.



THERAPIE

Voraussetzung für eine greifende immunsuppressive (die Immunantwort abschwächende bzw. unterdrückende) Therapie sind

1. Die feingewebliche (histologische) Sicherung der Diagnose einer Sarkoidose.
2. Das Beschwerdebild der Patienten.

Bei einer entsprechenden Symptomatik (siehe oben) muss an eine behandlungsbedürftige Sarkoidose gedacht werden.

Bei jedem zweiten Patienten mit einer chronischen Sarkoidose muss von einem Befall des Herzens ausgegangen werden. Die oben aufgeführte Diagnostik (biopsische Sicherung der Diagnose) ist eine „conditio sine qua non“! (wörtlich: Bedingung, ohne die nicht! Notwendige Bedingung!). Bei manifestem Befall ist unverzüglich eine Steroidtherapie (Kortisontherapie) einzuleiten (1 mg Prednison pro kg Körpergewicht pro Tag über 6 Wochen, danach in absteigender Dosierung bis auf 0,25 mg pro kg Körpergewicht pro Tag innerhalb von weiteren 6 Wochen). Die Therapie sollte über einen Zeitraum von einem Jahr erfolgen und dann auf eine Erhaltungsdosis von 7,5 bis 10 mg Prednison pro Tag reduziert werden.

Gleichwertig mit dem Prednison kann Methylprednisolon, Dexamethason oder Triamcinolon eingesetzt werden nach entsprechender Anpassung der Dosierung.

Bei einem erneuten „Schub“ muss die Dosis wieder gesteigert werden. Bei gravierenden Prednison-Nebenwirkungen kann die Behandlung mit Methotrexat, Cyclophosphamid oder Azathioprin erwogen werden (C. Badorff).

Weitere Medikamente, die bei Nichtvertragen der Corticoide alternativ oder ergänzend eingesetzt werden können, sind das Hydroxychloroquin, das Pentoxifyllin, das Thalidomid.

Das Azithromycin (ein Antibiotikum aus der Gruppe der sogenannten Makrolide) soll die pulmonalen Beschwerden verbessern können.

Cyclosporin A und das Interferon sind bei der Sarkoidose ohne therapeutischen Nutzen.

Zur symptomatischen Behandlung der Beschwerden bei Sarkoidose können NSAR (Nicht Steroidale Anti Rheumatika), ASS (Acetylsalicylsäure), Ibuprofen und Diclofenac eingesetzt werden.

Weitere, noch nicht hinlänglich evaluierte Medikamente:

Infliximab (Remicade®)
CellCept® (500 mg Mycophenolatmofetil)
Adalimumab (Humira®) bei chronischer Polyarthrit (ein sogenannter monoklonaler Antikörper gegen TNF Alpha (Tumornekrosefaktor Alpha))
Aviptadil (ein inhalativer TNF-Alpha-Blocker)

Die Myokardbiopsie (Entnahme von Herzmuskelgewebe zur Untersuchung) ist differentialtherapeutisch wichtig: Bei Sarkoidose ist die Steroidtherapie (Kortisontherapie) die Behandlung der Wahl, bei einer nicht durch Sarkoidose hervorgerufenen Myokarditis (Entzündung des Herzmuskelgewebes) ist der Einsatz von Corticoiden (Kortison) umstritten!

Generell gilt: Bei gesicherter Sarkoidose und Störungen der Herzfunktion muss (auch ohne biopsische Sicherung des Herzbefalls) behandelt werden. Bei Involvierung (Einschließung, Beteiligung) des

spezifischen Erregungsleitungssystems (insbesondere AV-Überleitungsstörung) ist die Implantation eines Schrittmachers notwendig, auch wenn unter Steroidtherapie (Kortisontherapie) sich passager (vorübergehend) das rhythmologische Bild bessert. Dies gilt auch für die Implantation eines AICD (Automatischer Implantierbarer Cardioverter Defibrillator; ICD) bei ventrikulären (die Herzkammer betreffenden) Herzrhythmusstörungen, ggf. in Verbindung mit einem DDD-Herzschrittmacher (Zweikammerschrittmacher, der bei zu langsamer Herzfrequenz eingesetzt wird).

Als Ultima ratio muss eine Herztransplantation diskutiert werden.

Ein Perikarderguss, eine Rechts- oder Linksherzinsuffizienz sollte nach den etablierten Behandlungsrichtlinien angegangen werden! Die konventionelle kardiologische Therapie kann allerdings die antiinflammatorische (gegen die Entzündung gerichtete) Behandlung (siehe oben) nicht ersetzen.

KONSEQUENZ

Prof. Gross hat Recht:

Die richtige Diagnose ist eine Sache des Darandenkens!

Bei entsprechenden Beschwerden und Befunden muss an die Existenz einer Sarkoidose und einer möglichen Herzbeteiligung gedacht werden. Eine konsequente Diagnostik und Therapie hat zu erfolgen, um die deletäre (schädliche) Prognose zumindest zu verbessern.

Anmerkung: Literatur beim Verfasser