

Kardiologie 2014 · 8:13–25  
DOI 10.1007/s12181-013-0550-z  
Online publiziert: 5. Februar 2014  
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -  
Herz- und Kreislafforschung e.V.  
Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
- all rights reserved 2014

U. Costabel<sup>1</sup> · D. Skowasch<sup>2</sup> · S. Pabst<sup>2</sup> · S. Störk<sup>3</sup> · C. Tschöpe<sup>4</sup> · M. Allewelt<sup>5</sup> ·  
H. Worth<sup>6</sup> · J. Müller-Quernheim<sup>7</sup> · C. Grohé<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Abteilung Pneumologie-Allergologie, Ruhrland-Klinik Essen - Universitätsklinik Essen, Essen

<sup>2</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

<sup>3</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik I – Deutsches Zentrum für  
Herzinsuffizienz, Universität Würzburg, Würzburg

<sup>4</sup> Abteilung für Kardiologie und Pneumologie, Charité Campus Benjamin Franklin (CBF)  
Universitätsmedizin Berlin, Deutsches Zentrum für Herz - Kreislafforschung (DZHK), Berlin

<sup>5</sup> Klinik für Pneumologie, Ev. Lungenklinik Berlin-Buch, Berlin

<sup>6</sup> Medizinische Klinik 1, Klinikum Fürth, Fürth

<sup>7</sup> Abteilung Pneumologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

## Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislafforschung (DGK) zur Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose

### Präambel

Die vorliegende Arbeit ist eine Expertenstellungnahme unter dem Schirm der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislafforschung (DGK), die den gegenwärtigen Kenntnisstand zur Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose wiedergibt und allen mit dieser Erkrankung konfrontierten Ärzten die Entscheidungsfindung erleichtern soll. Die Empfehlungen beruhen auf der Auswertung der aktuellen klinischen Studien und der Erfahrung der beteiligten Autoren. Trotz der klinischen Relevanz mit signifikanter Morbidität und Mortalität liegen nur wenige prospektive randomisierte Studien und keine nationalen Empfehlungen zur Thematik vor. Nationale Leitlinien wurden in Japan publiziert [1] und in revidierter Fassung 2009 [2] herausgegeben.

Die nachstehenden Empfehlungen ersetzen nicht die ärztliche Begutachtung des individuellen Patienten und Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

### Methodik der Stellungnahme

Diagnostische Schritte und therapeutische Empfehlungen zur kardialen Sarkoidose im Sinne einer Konsensusverabschiedung liegen im deutschsprachigen Raum bisher nicht vor. Zur Literatursuche wurde die Medline Datenbank bis 4/2013 genutzt. Es wurden wissenschaftliche Publikationen in deutscher oder englischer Sprache nach den Schlagwörtern „sarcoidosis“ und „cardiac sarcoidosis“ gesucht und für die Beurteilung des Positionspapiers bewertet.

### Hintergrund

Die Sarkoidose ist eine inflammatorische, granulomatöse Systemerkrankung unklarer Ätiologie mit primärem Befall der Lunge und der Lymphknoten. Es können jedoch auch weitere Organe wie Leber, Haut, Augen, zentrales Nervensystem und das Herz betroffen sein. Es wird vermutet, dass es bei einer genetisch bedingten Suszeptibilität nach Exposition mit einem exogenen Stimulus zur Erkrankung kommt [3].

Während die Mehrzahl der Sarkoidosepatienten einen kurzen, selbstlimitierenden Verlauf der Erkrankung mit Resitutio ad integrum zeigt, ist bei einer beträchtlichen Zahl der Fälle ein chronischer oder chronisch rezidivierender Verlauf zu beobachten. Diese Verlaufsform

Dieser Beitrag wurde in den Zeitschriften  
*Der Kardiologe* und *Pneumologie* zeitgleich  
publiziert.

**Tab. 1** Klinische Manifestationen bei kardialer Sarkoidose und ihre Prävalenz. (Nach [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20])

Klinische Manifestation	Prävalenz in Studien (in %)
AV-Block	26–62
Schenkelblock	12–61
Supraventikuläre Tachykardie	0–15
Ventrikuläre Tachykardie	2–42
Herzinsuffizienz	10–30
Plötzlicher Herztod	12–65

der Sarkoidose wird in der Regel mit Kortikosteroiden behandelt. Bis zu 10% der Patienten entwickeln schwere Komplikationen wie eine terminale Lungenfibrose oder einen progredienten kardialen Befall mit Herzinsuffizienz oder malignen Herzrhythmusstörungen [4, 5]. Letale Ausgänge werden in bis zu 5% der Fälle beschrieben, vornehmlich durch die vorbeschriebenen Komplikationen. Der Identifizierung von Patienten mit einem chronisch progredienten Verlauf und der Entwicklung einer klinisch manifesten kardialen Sarkoidose kommt daher eine entscheidende Bedeutung zu.

Die epidemiologischen Kennzahlen zum Vorkommen der Sarkoidose variieren abhängig von der Herkunft. Während die Sarkoidose bei Japanern mit einer Inzidenz von 1–2/100.000/Jahr eher selten ist, jedoch überproportional häufig kardiale Komplikationen zeigt, tritt sie in Europa bei 5 bis 60 Patienten/100.000/Jahr auf [6]. Eine aktuelle epidemiologische Untersuchung aus der Schweiz geht von einer „Lebensprävalenz“ von 121 bzw. einer Prävalenz einer aktiven Sarkoidose von 44 je 100.000 Einwohner aus [7]. Autoptische Prävalenzdaten liegen noch höher und zeigen bis zu 640 Fälle/100.000 Einwohner [8, 9, 10, 11]. Die Erkrankung tritt meistens vor dem 50. Lebensjahr mit einem Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. und 39. Lebensjahr auf [12]. Frauen sind in allen ethnischen Gruppen häufiger betroffen als Männer.

### Kardiale Manifestationsformen

Während 90% aller Sarkoidosepatienten eine parenchymatöse Beteiligung der Lunge aufweisen und bei etwa einem Drittel ein Lymphknotenbefall vorliegt,

ist die kardiale Sarkoidose (in weniger als 10% der Fälle klinisch manifest) selten. Generell können alle Strukturen des Herzens von der Granulombildung betroffen sein. Meist jedoch sind das Myokard des linken Ventrikels sowie das Reizleitungssystem beeinträchtigt ([13], **Tab. 1**).

Klinisch manifestiert sich die kardiale Sarkoidose demzufolge typischerweise als dilatative Kardiomyopathie oder in Form von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und/oder ventrikulären Tachykardien [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Das Spektrum reicht von der benignen, subklinischen Manifestation als Zufallsbefund bis zur lebensbedrohlichen Komplikation. Autoptische Studien zeigen eine hohe Prävalenz einer kardialen Mitbeteiligung von bis zu 30%, während sie für die klinische Symptomatik bei maximal 5% liegt [23, 24]. Der kardiale Phänotyp scheint in Bevölkerungsgruppen mit anderem genetischen Hintergrund weitaus häufiger aufzutreten als in Europa. Die höchste Prävalenz einer kardialen Sarkoidose mit fatalen Verläufen ist für Japan beschrieben. In einer aktuellen retrospektiven Studie fand sich eine myokardbiopsisch nachgewiesene, isolierte kardiale Sarkoidose ohne andere Organmanifestation in 33/52 (64%) Fällen [25].

Eine pulmonale Hypertonie (PH), bedingt durch eine linksventrikuläre Dysfunktion oder durch eine isolierte Manifestation in den Pulmonalarterien mit präkapillärem Befallsmuster, ist möglich und ist dann mit einer signifikanten Morbidität vergesellschaftet. Die PH ist überzufällig häufig bei Sarkoidosepatienten anzutreffen (Sarkoidose-assoziierte PH, SAPH; [26, 27, 28, 29, 30]). In der aktuellen Dana-Point-Klassifikation der PH ist die SAPH in Gruppe 5 (multifaktorielle Entstehung) zu finden, da sie durch verschiedene Faktoren wie fibrotische Gefäßdestruktion und -rarefizierung sowie direkte Gefäßkompression durch Lymphome verursacht werden kann [31]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass das Überleben bei SAPH deutlich schlechter ist als das von Sarkoidosepatienten ohne PH [30]. In einer aktuellen prospektiven Studie wurde eine Prävalenz der SAPH von 21% gefunden, 4% hatten eine präkapilläre Form [22]. Zu speziellen Aspekten der

SAPH darf auf aktuelle Übersichtsarbeiten verwiesen werden [32, 33].

### Prognose

Eine kardiale Sarkoidose ist nach dem Lungenversagen die zweithäufigste mit der Sarkoidose assoziierte Todesursache [34, 35]. Obwohl die Fortschritte der apparativen Diagnostik eine frühere und exaktere Aussage über eine kardiale Manifestation der Sarkoidose ermöglichen, beweisen autoptische Daten, dass klinische Diagnose und tatsächlicher kardialer Befall nur wenig übereinstimmen. Sarkoidosepatienten mit ventrikulären Tachykardien oder AV-Blockierungen haben ein hohes Risiko für kardiale Ereignisse; so haben jüngere Patienten (<55 Jahre) mit Sarkoidose und AV-Block im Vergleich zu Patienten ohne kardiale Sarkoidose ein 10-fach erhöhtes Risiko für kardialen Tod, Herztransplantation, Kammerflimmern oder anhaltende ventrikuläre Tachykardie innerhalb von 2 Jahren (39 vs. 2%; [36]). Während frühere Studien bei subklinischer kardialer Sarkoidose kein erhöhtes kardiales Risiko vermuten ließen [20], zeigt eine aktuelle Studie bereits bei asymptomatischer kardialer Sarkoidose ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod (19% Mortalitätsrisiko innerhalb von 19 Monaten; [37]).

### Diagnostik der kardialen Sarkoidose

Eine Sarkoidose-assoziierte Herzbeteiligung ist differenzialdiagnostisch entscheidend 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 Arrhythmien oder Überleitungsstörungen oder eine Herzinsuffizienz entwickeln. Die Diagnose einer klinisch relevanten, kardialen Manifestation einer Sarkoidose ist oftmals schwierig, sollte auf einem Algorithmus aufbauen und die Vortestwahrscheinlichkeit mit einbeziehen. Die im Jahr 2009 revidierten japanischen Leitlinien [2] berücksichtigen diese Anforderungen, sind aber wie alle Empfehlungen zu dem Krankheitsbild kardiale Sarkoidose bisher nicht validiert. Die wesentlichen

nichtinvasiven und invasiven diagnostischen Schritte für den Nachweis einer kardialen Sarkoidose zur Prüfung einer diagnoserelevanten Therapieempfehlung werden im Einzelnen kommentiert.

Voraussetzung vor Einleitung einer weitergehenden kardialen Diagnostik ist, die Empfehlung der Richtlinien zur Durchführung der Sarkoidosesicherung zu berücksichtigen [3]. Insbesondere verweisen wir auf die Notwendigkeit einer CT-Thorax-Diagnostik im Rahmen der Basisdiagnostik, um mögliche differenzialdiagnostische Überlegungen einfließen lassen zu können.

Nicht jeder Patient z. B. im jungen Lebensalter mit einer unklaren Rhythmusstörung bedarf einer kardialen Sarkoidoseabklärung, aber die Konstellationen

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

legen die folgenden differenzialdiagnostischen Überlegung nahe, insbesondere da die klinischen Verläufe einer Sarkoidose sehr variabel sind und die Erkrankung häufig lange Zeit klinisch inapparent verlaufen kann.

### Elektrokardiographie

Variable pathologische EKG-Veränderungen, insbesondere Reizleitungsstörungen und/oder supra- bzw. ventrikuläre Arrhythmien, lassen sich bei Patienten mit kardialer Manifestation einer Sarkoidose nachweisen. Am häufigsten finden sich Störungen des Reizleitungssystems mit Blockbildung wie atrioventrikuläre Blockbilder, intraventrikuläre Überleitungsstörungen und komplette Blockbilder, die bei bis zu 62% der Patienten mit kardialer Sarkoidose dokumentiert werden [20, 21]. In einer aktuellen Studie an 112 Sarkoidosepatienten waren vor allem das Vorliegen eines fragmentierten QRS-Komplexes (fQRS) und eines Rechts- oder Linksschenkelblocks mit einer kardialen Sarkoidose assoziiert [38, 39]. Die Blockbilder treten im Vergleich zu anderen kardial belasteten Vergleichskollektiven

Kardiologie 2014 · 8:13–25 DOI 10.1007/s12181-013-0550-z

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg - all rights reserved 2014

U. Costabel · D. Skowasch · S. Pabst · S. Störk · C. Tschöpe · M. Allewelt · H. Worth · J. Müller-Quernheim · C. Grohé

## 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

### Zusammenfassung

Während 90% aller Sarkoidosepatienten eine parenchymatöse Beteiligung der Lunge aufweisen, ist die kardiale Sarkoidose (in weniger als 10% der Fälle klinisch manifest) selten. Generell können alle Strukturen des Herzens von der Granulombildung betroffen sein. Meist jedoch sind das Myokard des linken Ventrikels sowie das Reizleitungssystem beeinträchtigt. Klinisch manifestiert sich die kardiale Sarkoidose als dilatative Kardiomyopathie oder in Form von Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und/oder ventrikulären Tachykardien. Das Spektrum reicht von der benignen, subklinischen Manifestation als Zufallsbefund bis zur lebensbedrohlichen Komplikation. Diagnostische Schritte und therapeutische Empfehlungen zur kar-

dialen Sarkoidose liegen im deutschsprachigen Raum bisher nicht vor. Die vorliegende Arbeit ist eine Expertenstellungnahme unter dem Schirm der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Die nachstehenden Empfehlungen ersetzen jedoch nicht die ärztliche Begutachtung des individuellen Patienten und Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

### Schlüsselwörter

Granulombildung · Kardiomyopathie · Herzrhythmusstörungen · Vorhofflimmern · Ventrikuläre Tachykardien

## Consensus paper of the German Respiratory Society (DGP) and the German Cardiac Society (DGK) on diagnostics and therapy of cardiac sarcoidosis

### Abstract

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disorder which affects the respiratory system in the majority of the cases. Cardiac manifestations are found in less than 10% of the affected cohorts and show a large heterogeneity based on the ethnic background. Cardiac sarcoidosis is not only found in patients with rhythmogenic heart disease, such as atrial and ventricular fibrillation but also in all phenotypes of cardiomyopathy. The overall morbidity and mortality caused by cardiac sarcoidosis in Germany is unclear and no large prospective international studies have been published on this topic. This consensus pa-

per on diagnostic and therapeutic algorithms for cardiac sarcoidosis is based on a current literature search and forms an expert opinion statement under the auspices of the German Respiratory Society and the German Cardiac Society. The rationale of this statement is to provide algorithms to facilitate clinical decision-making based on the individual case situation.

### Keywords

Cardiac granulomatosis · Cardiomyopathy · Cardiac arrhythmia · Atrial fibrillation · Ventricular tachycardia

in jüngerem Lebensalter auf und können nach einer symptomatischen Latenzphase z. B. durch eine Synkope klinisch manifest werden. Das Ausmaß der kardialen Infiltration durch epitheloidzellige Granulome von diesen pathologischen Befunden abzuleiten, ist allerdings nicht möglich. Eine Post-mortem-Studie zeigte, dass bei einem Viertel der Patienten mit einer ante mortem histologisch gesicherten kardialen

Sarkoidose keine EKG-Veränderungen vorlagen [40].

### 24-h-Holter-Monitoring

Ein Langzeit (LZ)-EKG sollte bei Patienten mit vermuteter oder bestätigter kardialer Sarkoidose zur weiteren Risikotratifizierung durchgeführt werden [37, 41, 76]. Auffälligkeiten im LZ-EKG sind zwar selten diagnostisch beweisend, kön-

nen aber den klinischen Verdacht auf eine kardiale Sarkoidose erhärten. Monozentrische Studien dokumentieren in bis zu 50% der Patienten mit einer histologisch gesicherten kardialen Sarkoidose z. B. relevante Manifestationen einer supraventrikulären Arrhythmie im LZ-EKG. Im Gegensatz dazu fanden sich pathologische Befunde lediglich bei 3% einer nicht an einer kardialen Sarkoidose erkrankten Kontrollgruppe [42]. Die Granulome im Kammermyokard können Foci für nicht anhaltende oder anhaltende ventrikuläre (Reentry-)Tachykardien darstellen. Eine linksventrikuläre Dilatation erhöht das Risiko einer klinisch relevanten Rhythmusstörung bei diesen Patienten. Anhaltende ventrikuläre Tachykardien in Kombination mit einer linksventrikulären Dilatation sind als ungünstiger prognostischer Marker für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zu werten [20]. Es wird vermutet, dass ein plötzlicher Herztod als Folge von ventrikulären Rhythmusstörungen oder hochgradigen Blockbildern für 25–65% der Todesfälle bei kardialer Sarkoidose verantwortlich ist [77, 79].

## Echokardiographie

In der aktuellen Literaturrecherche ist es bemerkenswert, dass nur sehr wenige und zudem meist ältere Publikationen vorliegen, die sich mit der Echokardiographie bei Sarkoidose und insbesondere bei vermuteter kardialer Sarkoidose befasst haben, obwohl diese diagnostische Option breit eingesetzt wird, wenig kostenintensiv ist und keine Gefahren für den Patienten birgt. Echokardiographische Auffälligkeiten werden bei 14–56% der Patienten mit Sarkoidose beobachtet [41, 42, 43], obwohl spezifische oder gar pathognomonische Veränderungen bisher nicht bekannt sind. Häufig erhobene pathologische Befunde sind Veränderungen in der Dicke der Septumwand (Verdünnung oder Verdickung), Wandbewegungsstörungen (oft entsprechend einem nichtkoronaren Muster), systolische und/oder diastolische Dysfunktion, ventrikuläre Aneurysmen, Perikarderguss und Klappenanomalien [41, 42, 43]; genaue Häufigkeitsangaben dazu fehlen aufgrund der wenigen in Studien untersuchten Patienten mit kardialer Sarkoidose. Ein lokalisierter Herz-

befall bei Sarkoidose ist echokardiographisch meist nicht zu detektieren. Eine linksventrikuläre Dilatation war bei japanischen Patienten mit kardialer Sarkoidose ein starker und unabhängiger Mortalitätsprädiktor [21].

Die Echokardiographie fand keine Aufnahme in die Abbildung des diagnostischen Algorithmus aufgrund der fehlenden prospektiven Daten und der heterogenen Auswertungsbefunde.

## Kardiale Magnetresonanztomographie

Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) ist aufgrund ihrer guten funktionellen und morphologischen Auflösung und der fehlenden Strahlenbelastung ein wichtiges diagnostisches Verfahren zur Differenzialdiagnose, zum Verlauf und zur Abschätzung der Prognose der kardialen Sarkoidose [44].

Die Befunde hängen vom Verlauf und Stadium der Sarkoidose ab. Bei akuten inflammatorischen Krankheitsbildern finden sich folgende Auffälligkeiten:

1. myokardiale Wandverdickung mit Wandbewegungsstörungen,
2. erhöhtes T2-gewichtetes Signal als Hinweis für das Vorliegen eines Ödems,
3. ein sog. „late enhancement“ (eine späte Kontrastmittelanreicherung) als Hinweis auf eine Minderperfusion/Narbe.

In chronischen Stadien finden sich häufig:

1. myokardiale Narben (mit Wandverdünnung),
2. Bereiche mit fokaler Wandverdickung mit „late enhancement“, typischerweise im basalen Septum. Letztere können linear im subepikardialen Bereich, transmural oder auch nodulär mit fleckigem Verteilungsmuster auftreten.

Die Verteilung des Enhancements bei der kardialen Sarkoidose folgt typischerweise und im Gegensatz zur koronaren Herzerkrankung nicht den Versorgungsgebieten der Koronargefäße [45, 46].

Die MRT-Diagnostik zeigt in den japanischen Leitlinien eine hohe Übereinstimmung mit der Verdachtsdiagnose [2].

Verglichen mit der FDG-PET (s. unten) hatte die kardiale MRT eine bessere Spezifität, aber eine schlechtere Sensitivität [48]. Smedema et al. [47] fanden allerdings für das kardiale MRT eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 78%. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei optimaler MRT-Technik und einem erfahrenen Befundungsteam die Sensitivität der Diagnosesicherung 100% erreichen kann. Die entsprechende Sensibilisierung in der radiologischen Diagnostik für die Differenzialdiagnose kardiale Sarkoidose wird bei einem entsprechenden positiven Befund die Notwendigkeit einer kardialen Biopsie minimieren.

Ein Vorteil der kardialen MRT ist das Fehlen ionisierender Strahlen. Eine Einschränkung liegt darin, dass Patienten mit Metallimplantaten oder Herzschrittmachern bzw. implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) dieser Untersuchung nicht zugeführt werden können. Zudem sind Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose durch das Kontrastmittel Gadolinium bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz beschrieben.

## Nuklearmedizinische Untersuchungen

Zu den nuklearmedizinischen Untersuchungen, die in der Diagnostik der kardialen Sarkoidose eine Rolle spielen, gehören die 18-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET), die myokardiale Thallium-201- und Technetium-99-Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) und die Gallium-67-Szintigraphie. Die beiden letztgenannten Untersuchungen besitzen eher historischen Wert, jedoch ist die Anzahl der Publikationen zur Diagnose der kardialen Sarkoidose ungleich höher. Das 18-FDG-PET ist möglicherweise in der Lage, komplementäre Informationen zur kardialen MRT-Diagnostik zu liefern. Insbesondere scheint das Verfahren geeignet, bei unklarem, isoliertem kardialen Befall und auch in der Aktivitätsbestimmung im Verlauf wichtige Informationen zu liefern. Einschränkend muss erwähnt werden, dass sowohl die Vorbereitung des Patienten (Fastenritual) als auch die zurzeit

problematische Abrechenbarkeit mögliche Hindernisse darstellen können.

## 18-FDG-PET

18-FDG ist ein Glukoseanalogon, das in Bereichen mit hoher Stoffwechselaktivität, also erhöhter Glukoseutilisation im Gewebe, besonders anreichert. Insbesondere aktivierte Makrophagen weisen einen erhöhten Glukoseumsatz auf [49]. Typisch bei kardialer Sarkoidose ist ein fokales FDG-Uptake, das aber beispielsweise zuweilen auch bei der dilatativen Kardiomyopathie zu beobachten ist. Auch bei vielen Gesunden findet sich eine physiologische 18-FDG-Anreicherung im Myokard, sogar ein fokales FDG-Uptake ist möglich. Verglichen mit der kardialen MRT hat das PET eine höhere Sensitivität, aber eine geringere Spezifität [48].

## 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. 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 [50, 51]. Vermutlich wird dieses Phänomen durch eine (partiell) reversible mikrovaskuläre Vasokonstriktion in den Koronararteriolen verursacht, die an die Sarkoidosegranulome angrenzen [52, 53, 54]. Es ist jedoch nicht spezifisch für die kardiale Sarkoidose, sondern kann auch bei der mikroangiopathischen koronaren Herzerkrankung auftreten. Bei einer koronaren Makroangiopathie dagegen wird unter Stressbedingungen eine weitere Abnahme der Radionuklidaufnahme beobachtet. Unter einer effizienten Steroidtherapie kann sich die reversible Redistribution verringern [55]. Daher lassen sich die SPECT-Verfahren auch zur Verlaufskontrolle einsetzen. Der Tracer Technetium-99 ist Thallium-201 in Bezug auf die Sensitivität nach Datenlage deutlich überlegen [55, 56].

## Gallium-67

Im Gegensatz zu Thallium akkumuliert Ga-67 in granulomatösen bzw. akut inflammatorisch veränderten Bereichen. Die Gallium-67-Szintigraphie wurde lange Zeit zur Diagnose und Aktivitätsbestimmung der pulmonalen und extrapulmonalen Sarkoidose verwandt, bevor moderne schnittbildgebende Verfahren etabliert waren. Die Spezifität für einen kardialen Befall wird mit 100% angegeben, die Sensitivität ist mit maximal 36% jedoch gering [56, 57, 58, 59], insbesondere im Vergleich zu anderen Radionukliduntersuchungen. Der Gallium-Scan ist nur bei aktiver Sarkoidose positiv, während sich bei chronischem Verlauf mit myokardialen Narben keine Anreicherung zeigt. Diese Untersuchung wird nur noch sehr selten angewandt, da die Deutung der klinischen Befunde nicht immer mit der in dieser Technik nachgewiesenen Granulomlast korreliert.

## Myokardbiopsie

Nur mittels endomyokardialer Biopsie lässt sich die definitive Diagnose einer kardialen Sarkoidose stellen. Die Sensitivität ist jedoch aufgrund der niedrigen Trefferquote durch den meist disseminierten Granulombefall niedrig und wird mit maximal 25% angegeben [60, 61]. Daher sollte bei Patienten mit extrakardialer Sarkoidose zunächst die histologische Sicherung z. B. aus Lymphknoten oder durch Lungenbiopsie angestrebt werden, da dies mit einem deutlich geringeren periprozeduralen Risiko bei höherer diagnostischer Aussagekraft assoziiert ist. Wenn dieser Ansatz nicht zielführend ist oder eine isolierte kardiale Sarkoidose vermutet wird, sollte anschließend eine Endomyokardbiopsie durchgeführt werden. Um die Lokalisierung des Befallsmusters zu dokumentieren und die Biopsietrefferquote zu erhöhen, sollte diesem Schritt eine kardiale MRT vorausgehen [24]. Obwohl die Endomyokardbiopsie nicht generell zur Abklärung einer Herzinsuffizienz empfohlen wird, sollte sie in speziellen Fällen erwogen werden, nämlich bei Patienten mit einem raschen Verlauf der Herzinsuffizienz und bei therapierefraktären Arrhythmien [61]. Nicht

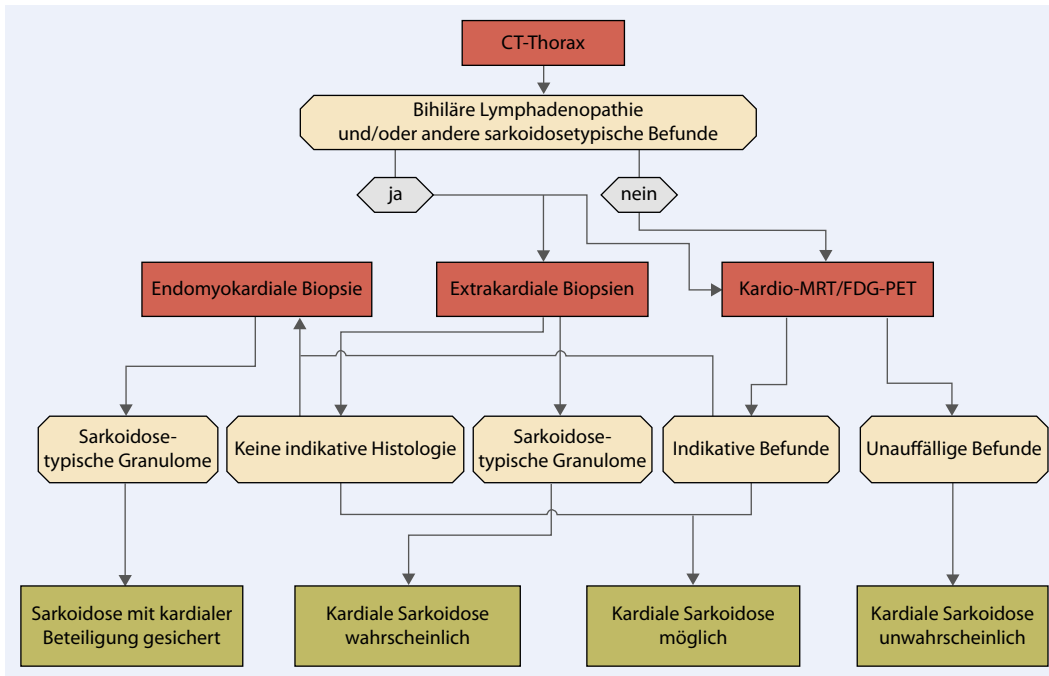
selten kann eine isolierte kardiale Sarkoidose bei bislang nicht diagnostizierter Granulomatose entdeckt werden.

## Elektrophysiologische Untersuchungen

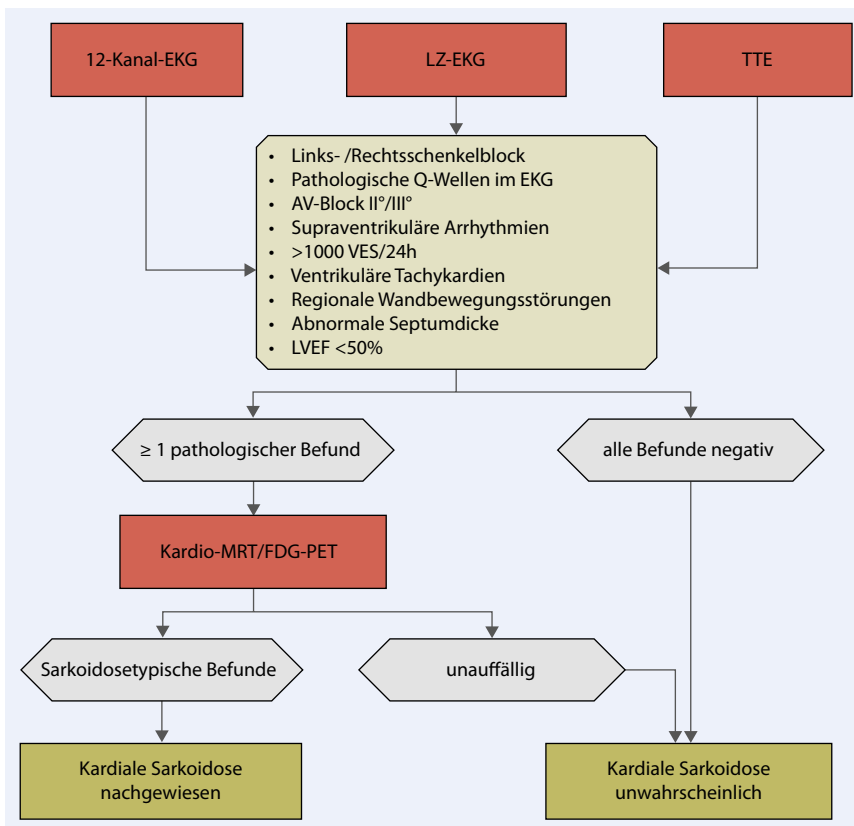
Zum Stellenwert einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) zur weiteren Abklärung einer gesicherten oder vermuteten kardialen Sarkoidose gibt es nur sehr begrenzt Studien [62, 63]. Während die EPU bei der Diagnosestellung der kardialen Sarkoidose sicher keine wegweisende Rolle spielt, kann sie bei der Risikotratifizierung hilfreich sein. So konnte an 76 Patienten mit biopischem extrakardialen Sarkoidosenachweis und nach Bildgebung wahrscheinlicher kardialer Sarkoidose gezeigt werden, dass bei programmierter Kammerstimulation mit extensivem Stimulationsprotokoll (S1-S2-S3-S4 und inkrementale Burststimulation 300–220 ms und Wiederholung unter Isoproterenol) die Patienten mit induzierbarer ventrikulärer Tachykardie (VT) eine erhöhte Ereignisrate, definiert als ventrikuläre Arrhythmie oder kardialer Tod, aufwiesen [63]. Einschränkend ist anzumerken, dass diese Patienten eine deutlich erniedrigte Ejektionsfraktion (36 vs. 55%) hatten. Aufgrund der möglichen therapeutischen Konsequenzen einer auslösbaren VT, nämlich der Option einer primärprophylaktischen ICD-Implantation, ist bei Patienten mit einer durch kardiale Bildgebung nachgewiesenen Sarkoidose bei histologisch gesicherter extrakardialer Sarkoidose die Durchführung einer programmierter Kammerstimulation nach diesem vorgegebenen Stimulationsprotokoll sinnvoll.

## Serummarker

Serummarker haben bisher keinen Stellenwert in der Diagnostik einer kardialen Sarkoidose. Der B-Typ des natriuretischen Peptids scheint bei kardialer Sarkoidose erhöht zu sein [64, 65], während sich das Troponin nicht zur Aktivitätsbestimmung eignet [65]. Zum diagnostischen Nutzen des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (sIL2-R) und des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACE) in Be-



**Abb. 1** ◀ Diagnostisches Vorgehen zur Evaluierung einer kardialen Sarkoidose bei unklaren Herzrhythmusstörungen und/oder reduzierter LV-Funktion. MRT Magnetresonanztomographie, FDG-PET Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie



**Abb. 2** ▲ Diagnostisches Vorgehen zur Evaluierung einer kardialen Sarkoidose bei gesicherter extrakardialer Sarkoidose. LZ-EKG Langzeit-EKG, TTE transthorakale Echokardiographie, VES ventrikuläre Extrasystolie, MRT Magnetresonanztomographie, FDG-PET Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie

zug auf eine kardiale Sarkoidose existieren keine Daten.

### Differenzialdiagnose und Fazit

Differenzialdiagnostisch zu erwägen sind u. a. koronare Herzkrankheit, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, dilatative und restriktive Kardiomyopathien und die Riesenzellmyokarditis.

Die Sarkoidose stellt sich als facettenreiche klinische Erkrankung dar mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Symptomen. Der Schweregrad der Symptomatik entscheidet über die Eskalation der diagnostischen Schritte, nicht der Nachweis isolierter Befundergebnisse ohne Korrelation zur Klinik.

Alle diagnostischen Schritte werden daher durch eine grundlegende Erfassung der den Schweregrad der Erkrankungen bemessenden klinischen Parameter wie Synkope oder Dyspnoe bestimmt.

Die diagnostischen Schritte bei den unterschiedlichen Szenarien – Evaluierung bei bisher nicht nachgewiesener Sarkoidose (■ **Abb. 1**) und bei gesicherter extrakardialer Sarkoidose (■ **Abb. 2**) – wurden durch entsprechende Algorithmen dargestellt.

Im Einzelfall ist zu entscheiden, ob bei rasch progredientem kardialen Befund im Sinne einer kardialen Sarkoidosemanifestation mit deutlich klinischer Ver-

**Tab. 2** Übersicht über retrospektive Beobachtungsstudien zu Therapieeffekten bei kardialer Sarkoidose

Autor (Referenz)	Patientenzahl (n)	Kollektiv	Therapie	Outcome
Yazaki et al. [21]	75	sVT	Steroide (unterschiedliche Dosis)	Keine dosisabhängigen Effekte auf VT
Kato et al. [69]	20	AV-Block	Steroide	AV-Block ↓ : 4/7 Behandelte, 0/13 Unbehandelte VT ↓ : 1/7 Behandelte, 8/13 Unbehandelte
Chiu et al. [70]	43		Prednison 60 mg jeden 2. Tag	EF ↑ bei EF 30–55%
Banba et al. [71]	9	AV-Block oder VT	Steroide	AV-Block ↓ : 5/9 Behandelte VT: kein Effekt
Jefic et al. [72]	21	sVT	Prednison 50 mg/Tag	Keine Effekte
Yodogawa et al. [73]	31	nsVT	Prednison 30 mg/Tag	nsVT ↓ und VES ↓ bei erhaltener LVEF VES >300/Tag Reduktion auf 10 mg/Tag Kein Effekt bei LV-Dysfunktion über 6 Monate

↔ keine Änderung, ↓ Reduktion, ↑ Erhöhung, AV atrioventrikulär, VT ventrikuläre Tachykardie, sVT anhaltende („sustained“) ventrikuläre Tachykardie, EF Ejektionsfraktion, nsVT nicht anhaltende („non-sustained“) ventrikuläre Tachykardie, LV linker Ventrikel, VES ventrikuläre Extrasystolie, LVEF linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion.

schlechterung bei positivem MRT eine Myokardbiopsie notwendig wird, um das therapeutische Vorgehen zu sichern bzw. differenzialdiagnostische Überlegungen grundsätzlich auszuschließen.

## Therapie der kardialen Sarkoidose

### Kortikosteroide/immunsuppressive Therapie

Die nachfolgenden Empfehlungen richten sich primär an Patienten, die neben der Sarkoidose-bedingten kardialen Dysfunktion keine weiteren aktiven Begleiterkrankungen bzw. Organbeteiligungen aufweisen. Die klassische medikamentöse Therapieoption ist der Einsatz von Kortikosteroiden [3, 66, 67, 80]. Ihr Wirkungsmechanismus besteht in der Suppression von proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen, die immunologische Reaktionen und auch die Granulombildung vermitteln [68]. In vielen Fällen werden Kortikosteroide schon alleine aufgrund der extrakardialen, insbesondere der pulmonalen Beteiligung indiziert sein. Bei ausschließlicher Herzbeteiligung werden zusätzlich zur standar-

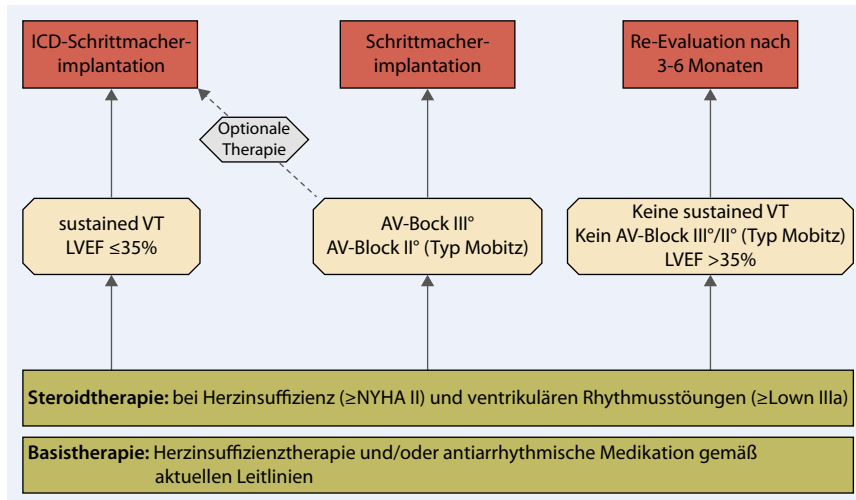
disierten kardialen Therapie Kortikosteroide generell empfohlen, obwohl randomisierte, kontrollierte Studien zu diesem Problem fehlen. Die wenigen retrospektiven Studien (■ Tab. 2) stützen diesen Einsatz. Wie nach Autorenmeinung bei Sarkoidose empfohlen, sollten initial 30–60 mg/Tag Prednison verabreicht werden. Für die Initialtherapie mit 30 mg sind bereits Prognoseverbesserungen beschrieben worden [20]. Nach sukzessiver Dosisreduktion auf eine anfängliche Erhaltungsdosis von 10–15 mg sollte diese unter Berücksichtigung der funktionellen kardialen Stabilität für mindestens 6 Monate beibehalten werden; anschließend erfolgt die weitere Dosisreduktion in 3- bis 6-Monats-Intervallen (Gesamttherapiedauer: mindestens 24 Monate). Die Kortikosteroide sollten ausgeschlichen werden, wenn in Verlaufskontrollen (Echokardiographie/MRT und LZ-EKG) sich die initial berichteten pathologischen Befunde rückgebildet haben bzw. sich kein Hinweis auf ein Fortschreiten der Arrhythmie neigung oder der linksventrikulären Dysfunktion ergibt. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass ein Beenden der Steroidtherapie nicht klinisch prospektiv validiert ist. Das heißt, dass ein Auslassen

der Steroidtherapie bei manifester kardialer Sarkoidose mit Herzinsuffizienz bzw. malignen Herzrhythmusstörungen nicht empfehlenswert scheint.

Untersuchungen zur Therapie des kardialen Rezidivs liegen nicht vor. Nach Autorenmeinung gleicht hier die Therapie dem initialen Vorgehen. Der Einsatz anderer immunsuppressiver Medikamente bei kardialer Sarkoidose wie Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid muss im Kontext der Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Hepatopathien und Befallsmuster im Einzelfall diskutiert werden, da die Datenlage unzureichend ist. Vor Einleitung einer Langzeittherapie z. B. mit Methotrexat oder Azathioprin ist der interdisziplinäre Beschluss eines Gremiums mit erfahrenen Kardiologen, Pneumologen und Stoffwechselfachleuten hilfreich.

### Herzinsuffizienzmedikation, antiarrhythmische und Device-Therapie

Aus den klinischen Manifestationen ergeben sich therapeutische Implikationen entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaften (■ Abb. 3). Die medikamentöse Therapie der diastolischen und systolischen Herzinsuffizienz umfasst vor allem ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker und ggf. Diuretika. Supra- und ventrikuläre Arrhythmien werden ebenfalls ohne Abweichung nach den Kriterien bzw. den Empfehlungen der Fachgesellschaften (DGK/ESC/ACC/AHA) behandelt. Da in einer Studie mit kardialer Sarkoidose 30–65% der Todesfälle auf einen plötzlichen Herztod durch ventrikuläre Tachyarrhythmien bzw. AV-Block zurückgeführt wurden [79], ist die Indikationsstellung für eine Implantation von Herzschrittmachern bzw. ICD zu prüfen. Eine Herzschrittmachertherapie ist indiziert bei komplettem AV-Block bzw. vergleichbaren hochgradigen Erregungsleitungsstörungen. Auch wenn keine randomisierten Daten vorliegen, die eine ICD-Therapie zur Primärprävention bei kardialer Sarkoidose ohne dokumentierte anhaltende ventrikuläre Tachykardie (sVT), aber mit AV-Block II° Mobitz oder III° stützen, ist von einer Hochrisikokonstellation für diese Subgruppe auszuge-



**Abb. 3** ▲ Therapeutisches Vorgehen bei gesicherter kardialer Sarkoidose. *sVT* anhaltende („sustained“) ventrikuläre Tachykardie, *LVEF* linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion; *ICD* implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

hen. Die ACC/AHA-Leitlinien sprechen hier auf der Basis eines Expertenkonsensus eine IIa-Empfehlung aus, die kardiale Sarkoidose als Indikation zu ICD-Implantation anzusehen [74]. In der Praxis wird man hier allerdings von einer Einzelfallentscheidung ausgehen und insbesondere das begleitende Vorhandensein einer höhergradig eingeschränkten Ejektionsfraktion (<35%) sowie Herzinsuffizienzsymptome (mindestens NYHA II) für die ICD-Indikation fordern. Sind in der elektrophysiologischen Untersuchung anhaltende ventrikuläre Arrhythmien induzierbar oder ist in der kardialen MRT ein ausgeprägtes „late enhancement“ nachweisbar, kann eine ICD-Implantation auch bei normaler Ejektionsfraktion im Einzelfall diskutiert werden. Essenziell ist das engmaschige Monitoring dieser Patienten, da im Einzelfall auch fulminante Verläufe beschrieben sind. Bei Patienten mit anhaltenden und/oder repetitiven nicht anhaltenden Kammertachykardien, die nicht auf eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie ansprechen, sollte in einem erfahrenen Zentrum eine Katheterablation der Kammertachykardie durchgeführt werden. Die meisten Tachykardien beruhen auf einer kreisenden Erregung um den Trikuspidalring und sind damit relativ gut zu abladien [81]. Als Ultima Ratio bei intractablen Rhythmusstörungen oder therapierefraktärer Herzinsuffizienztherapie bleibt die Herztransplantation, auch wenn Einzelfälle von rezidi-

vierender kardialer Sarkoidose im Transplantat berichten. Hier bedarf es daher einer jeweiligen Einzelfallprüfung, inwiefern medikamentöse Therapieoptionen z. B. bei hochgradiger Herzinsuffizienz (NYHA IV) verbleiben [75].

Künftig müssen/sollten spezifische Diagnostik- und Behandlungsoptionen wie Kortikosteroide und ICD-Therapie auch im Hinblick auf harte (klinisch relevante) Endpunkte prospektiv randomisiert untersucht werden. Zu dieser Thematik laufen derzeit die CASTOR-Studie (The Cardiac Sarcoidosis response TO steroids; clinicaltrials.gov NCT01210677) und The Implantable Defibrillator for the Prevention of Sudden Death in Patients in Cardiac Sarcoidosis-Studie (NCT01013311). Offen ist auch, ob mit besserer Diagnostik via MRT und/oder PET nicht auch zunehmend besser asymptotische Fälle von kardialer Sarkoidose diagnostiziert werden können. Für diese Fälle ist derzeit unklar, ob sie prophylaktisch behandelt werden sollten oder nicht. Auch die Rolle der Bildgebung zur Steuerung von Therapie und Verlauf wird kontrovers diskutiert. Ebenfalls im Einzelfall zu erwägen ist der Einsatz eines vom Patienten am Thorax zu tragenden ICD (z. B. LifeVest), bis es durch eine Kortikosteroidtherapie zu einer relevanten Befundbesserung kommt.

Die Therapieempfehlungen werden in

■ **Abb. 3** dargestellt.

## Zusammenfassung

Bei Vorliegen einer aktiven extrakardialen Sarkoidose ist eine kardiale Sarkoidosemanifestation primär mittels nicht-invasiver Diagnostik auszuschließen und bei ungeklärter kardialer Symptomatik eine kardiale Sarkoidose mittels kardialer Bildgebung und ggf. Myokardbiopsie zu belegen. Die Abbildungen schlagen ein Prozedere vor, das aufgrund der sehr begrenzten Datenlage allerdings nicht durch randomisierte Studien und/oder Leitlinien abgesichert und das an die individuelle Patientensituation und den Schweregrad der klinischen Manifestation zu adaptieren ist.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. C. Grohé**  
Klinik für Pneumologie,  
Ev. Lungenklinik Berlin-Buch  
Lindenberger Weg 27, 13125 Berlin  
sekr.pneumologie@elk-berlin.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** U. Costabel, D. Skowasch, S. Pabst, S. Störk, C. Tschöpe, M. Allewelt, H. Worth, J. Müller-Quernheim und C. Grohé geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

- Hiraga H, Hiroe M, Iwai K (1993) Guideline for diagnosis of cardiac sarcoidosis: study report on diffuse pulmonary diseases (in Japanese). The Japanese Ministry of Health and Welfare, Tokyo, S 23–24
- Soejima K, Yada H (2009) The work-up and management of patients with apparent or subclinical cardiac sarcoidosis: with emphasis on the associated heart rhythm abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20:578–583
- Pabst S, Skowasch D, Grohé C (2012) Sarkoidose. *Pneumologie* 66:96–109
- Pabst S, Tuleta I, Grohé C (2008) Kardiale Sarkoidose. *Kardiologie* 2:299–311
- Schulte W, Costabel U, Kirsten D (2003) Kardiale Sarkoidose. *Pneumologie* 57:752–760
- Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y et al (1995) The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 12:61–67
- Deubelbeiss U, Gemperli A, Schindler C et al (2010) Prevalence of sarcoidosis in Switzerland is associated with environmental factors. *Eur Respir J* 35:1088–1097



8. Iwai K, Tachibana T, Takemura T et al (1993) Pathological studies on sarcoidosis autopsy. I. Epidemiological features of 320 cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 43:372–376
9. Reid JD (1998) Sarcoidosis in coroner's autopsies: a critical evaluation of diagnosis and prevalence from Cuyahoga County, Ohio. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 15:44–51
10. Pollak B (1964) Epidemiology of sarcoidosis in Canada. *Acta Med Scand Suppl* 425:145
11. Kitaichi M (1998) Prevalence of sarcoidosis around the world. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 15:16–18
12. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr et al (1997) Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 145:234–241
13. Roberts WC, McAllister HS Jr, Ferrans VJ et al (1977) Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients and review of 78 previously described necropsy patients. *Am J Med* 63:86–108
14. Kim JS, Judson MA, Donnino R et al (2009) Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 157:9–21
15. Youssef G, Beanlands RSB, Birnie DH, Nery PB (2011) Cardiac sarcoidosis: applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart* 97:2078–2087
16. Shigemitsu H, Nagai S, Sharma OP (2007) Pulmonary hypertension and granulomatous vasculitis in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 13:434–438
17. Chapelon-Abrie C, Zuttere D de, Duhaut P et al (2004) Cardiac sarcoidosis: a retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 83:315–334
18. Fleming HA, Baily SM (1981) Sarcoid heart disease. *J R Coll Physicians Lond* 15:245–246
19. Matsui Y, Iwai K, Tachibana T et al (1976) Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 278:455–469
20. Smedema JP, Snoep G, Kroonenburgh MP van et al (2005) Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis at two university medical centers in the Netherlands. *Chest* 128:30–35
21. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M et al (2001) Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol* 88:1006–1010
22. Pabst S, Hammerstingl C, Grau N et al (2013) Pulmonary arterial hypertension in patients with sarcoidosis: the Pulsar single center experience. *Adv Exp Med Biol* 755:299–305
23. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y et al (1994) Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis* 11:26–31
24. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS et al (1999) Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 16:75–86
25. Kandolin R, Lehtonen J, Graner M et al (2011) Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med* 270:461–468
26. Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S et al (2005) Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest* 128:1483–1489
27. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A et al (2006) Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM* 99:307–315
28. Handa T, Nagai S, Miki S et al (2006) Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 129:1246–1252
29. Bourbonnais JM, Samavati L (2008) Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur Respir J* 32:296–302
30. Baughman RP, Engel PJ, Taylor L, Lower EE (2010) Survival in sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: the importance of hemodynamic evaluation. *Chest* 138:1078–1085
31. Nunes H, Humbert M, Capron F et al (2006) Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 61:68–74
32. Shlobin OA, Nathan SD (2012) Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation. *Eur Respir J* 39:1520–1533
33. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M et al (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30:2493–537
34. Gideon NM, Mannino DM (1996) Sarcoidosis mortality in the United States 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med* 100:423–427
35. Baughman RP, Winget DB, Bowen EH, Lower EE (1997) Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 14:154–158
36. Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M (2011) Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4:303–309
37. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF et al (2009) Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 120:1979–1977
38. Schuller JL, Olson MD, Zipse MM (2011) Electrocardiographic characteristics in patients with pulmonary sarcoidosis indicating cardiac involvement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22:1243–1248
39. Das MK, Kahn B, Jacob S et al (2006) Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 113:2495–2501
40. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH (1978) Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 58:1204–1211
41. Burstow DJ, Tajik AJ, Bailey KR et al (1989) Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *Am J Cardiol* 63:478–482
42. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z et al (2008) Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest* 133:1426–1435
43. Fahy GJ, Marwick T, McCreery CJ et al (1996) Doppler echocardiographic detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 109:62–66
44. Schulz-Menger J, Wassmuth R, Abdel-Aty H et al (2006) Patterns of myocardial inflammation and scarring in sarcoidosis as assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 92:399–400
45. Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C et al (2009) A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics* 29:89–103
46. Ichinose A, Otani H, Oikawa M et al (2008) MRI of cardiac sarcoidosis: basal and subepicardial localization of myocardial lesions and their effect on left ventricular function. *AJR Am J Roentgenol* 191:862–869
47. Smedema JP, Snoep G, Kroonenburgh MP van et al (2005) Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 45:1683–1690
48. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S et al (2008) Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:933–941
49. Pellegrino D, Bonab AA, Dragotakes SC et al (2005) Inflammation and infection: imaging properties of 18F-FDG-labeled white blood cells versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 46:1522–1530
50. Tellier P, Valeyre D, Nitenberg A et al (1985) Cardiac sarcoidosis: reversion of myocardial perfusion abnormalities by dipyridamole. *Eur J Nucl Med* 11:201–204
51. Tellier P, Paycha F, Antony I et al (1988) Reversibility by dipyridamole of thallium-201 myocardial scan defects in patients with sarcoidosis. *Am J Med* 85:189–193
52. Hirose Y, Ishida Y, Hayashida K et al (1994) Myocardial involvement in patients with sarcoidosis. An analysis of 75 patients. *Clin Nucl Med* 9:522–526
53. Mana J (1997) Nuclear imaging. 67Gallium, 201thallium, 18F-labeled fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Clin Chest Med* 18:799–811
54. Okayama K, Kurata C, Tawaraha K et al (1995) Diagnostic and prognostic value of myocardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest* 107:330–334
55. Le Guludec D, Menad F, Faraggi M et al (1994) Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99m sestamibi tomoscintigraphy. *Chest* 106:1675–1682
56. Okumura W, Iwasaki T, Toyama T et al (2004) Usefulness of fasting 18F-FDG PET in identification of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 45:1989–1998
57. Ishimaru S, Tsujino I, Takei T et al (2005) Focal uptake on 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J* 26:1538–1543
58. Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S et al (2005) Effectiveness of delayed enhanced MRI for identification of cardiac sarcoidosis: comparison with radionuclide imaging. *AJR Am J Roentgenol* 185:110–115
59. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M et al (2003) Identification of cardiac sarcoidosis with (13)N-NH(3)/(18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 44:1030–1036
60. Ardehali H, Howard DL, Hariri A et al (2005) A positive endomyocardial biopsy result for sarcoid is associated with poor prognosis in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *Am Heart J* 150:459–463
61. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM et al (2007) 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. *J Am Coll Cardiol* 50:1914–1931
62. Aizer A, Stern EH, Gomes JA et al (2005) Usefulness of programmed ventricular stimulation in predicting future arrhythmic events in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 96:276–282
63. Mehta D, Mori N, Goldberg S et al (2011) Primary prevention of sudden cardiac death in silent cardiac sarcoidosis: role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4:43–48