

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**KORRELATION VON LIQUORPARAMETERN MIT KERSPINTOMOGRAPHISCHEN
BEFUNDEN UND KLINISCHER KRANKHEITSAKTIVITÄT BEI PATIENTEN MIT
NEUROSARKOIDOSE**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Boris Vollrath
aus Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2018

I Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	
1.1 Abstract (Deutsch).....	1
1.2 Abstract (Englisch)	2
2. Einleitung.....	4
2.1 Sarkoidose	4
2.1.1 Geschichte der Sarkoidose	4
2.1.2 Epidemiologie.....	4
2.1.3 Pathologie/Pathophysiologie	5
2.1.4 Theorien zur Ätiologie.....	6
2.1.5 Klinisches Erscheinungsbild	7
2.1.6 Diagnostik.....	7
2.2 Neurosarkoidose	8
2.2.1 Epidemiologie.....	8
2.2.2 Klinik der Neurosarkoidose.....	8
2.2.3 Therapie der Neurosarkoidose	9
2.2.4 Diagnosestellung einer Neurosarkoidose	10
2.2.4.1 Liquorbefunde bei Neurosarkoidose.....	12
2.2.4.2 Liquorglukose und Liquorlaktat bei Neurosarkoidose	13
2.2.4.3 MRT Befunde bei Neurosarkoidose	14
2.3 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.....	15
3. Material und Methoden	17
3.1 Genehmigungen	17
3.2 Patienten	17
3.3 Liquoruntersuchung.....	19
3.4 Auswertung der Liquordaten	19
3.5 Statistik.....	21
3.6 Literaturrecherche	21
4. Ergebnisse.....	22
4.1 Literaturrecherche zu Liquorbefunden bei Neurosarkoidose.....	22

4.2 Korrelation von Liquorbefunden von Patienten mit Neurosarkoidose mit diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung im MRT.....	25
4.2.1 Klassifizierung kernspintomographischer Befunde bei Patienten mit Neurosarkoidose	25
4.2.2 Liquorbefunde bei Patienten mit versus ohne diffuser leptomeningealer Kontrastmittelaufnahme im MRT	27
4.2.3 Antikörperindices.....	30
4.2.4 Liquorzytologie	31
4.3 Korrelation von Liquorbefunden von Patienten mit Neurosarkoidose mit klinischer Krankheitsaktivität	32
4.4 Longitudinale Untersuchungen intraindividuelle Verlaufspunktionen	34
5. Diskussion	38
6. Literaturverzeichnis/Quellenangabe	44
7. Abbildungsverzeichnis.....	50
8. Tabellenverzeichnis.....	51
9. Abkürzungsverzeichnis.....	52
10. Eidesstattliche Versicherug	53
11. Lebenslauf.....	55
12. Publikation	58
13. Danksagung	59

1 Zusammenfassung

1.1 Abstract (Deutsch)

Einleitung:

Die Untersuchung des Liquors ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik bei Patienten mit Neurosarkoidose. Bislang gab es jedoch nur wenige Arbeiten, in denen die Liquorparameter mit kernspintomographischen Befunden und der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Neurosarkoidose in Beziehung gesetzt wurden. Ziel dieser Arbeit war es, Zusammenhänge zwischen Liquorparametern und kernspintomographischen Befunden sowie klinischer Krankheitsaktivität bei Patienten mit Neurosarkoidose zu untersuchen und damit die Wertigkeit der Liquoruntersuchung bei Patienten mit Neurosarkoidose besser zu definieren.

Methodik:

Es wurden die Ergebnisse aus 51 detaillierten Liquoruntersuchungen von 25 Patienten mit wahrscheinlicher oder definitiver Neurosarkoidose gemäß den Zajicek Kriterien retrospektiv analysiert. Demographische, klinische, radiologische sowie Labordaten mit Ergebnissen von Gewebebiopsien und Liquordaten wurden aus den Krankenakten erhoben.

Ergebnisse:

Patienten mit Neurosarkoidose und diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung im MRT zeigten signifikant häufigere und deutlichere Veränderungen von Liquorparametern als Patienten ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung. Es zeigten sich signifikant höhere Zellzahlen ($p=0,002$), ein erhöhtes Gesamtprotein ($p=0,0005$), erhöhte Liquor/Serum Albumin Quotienten ($p=0,0005$), ein erhöhtes Laktat ($p=0,0003$) und erniedrigte Glukosewerte ($p=0,0002$).

Unabhängig von den MRT Befunden wurden aktivierte Lymphozyten (60%), Plasmazellen (47%) und eine intrathekale IgG- (22%), IgM- (22%) und IgA- (29%) Synthese bei den initialen Liquoruntersuchungen beobachtet.

Patienten mit klinisch aktiver Erkrankung, das heißt mit neu aufgetretenen Symptomen oder Verschlechterung bestehender Symptome, hatten signifikant höhere Zellzahlen, Gesamtproteinwerte, Q_{Alb} , Laktatwerte und niedrigere Glukosewerte als Patienten mit stabiler Erkrankung.

Schlussfolgerung:

Daraus ergibt sich, dass pathologische Liquorveränderungen am häufigsten bei Patienten auftreten, bei denen eine diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung im MRT zu beobachten ist und die sich in einer aktiven Phase ihrer Erkrankung befinden. Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen somit dafür, dass Liquoranalysen dabei helfen können, verschiedene radiologische und pathologische Manifestationen der Neurosarkoidose zu unterscheiden und damit Subtypen der Neurosarkoidose anhand von Bildgebung und Liquoruntersuchung zu identifizieren. Dies könnte bei der nicht immer einfachen differenzialdiagnostischen Abgrenzung der Neurosarkoidose zu anderen entzündlichen und infektiösen ZNS-Erkrankungen hilfreich sein. Des Weiteren können Liquoruntersuchungen herangezogen werden um die Aktivität der Erkrankung zu ermitteln und den Krankheitsverlauf zu verfolgen.

1.2 Abstract (Englisch)

Introduction:

Cerebrospinal Fluid (CSF) examination is an important tool for diagnosing patients with neurosarcoidosis. Studies correlating CSF-examinations with MRI findings and clinical disease activity in patients with neurosarcoidosis are scarce. The objective of this work was to correlate CSF findings in patients with neurosarcoidosis with MRI findings and clinical disease activity to further elucidate the significance of CSF findings in neurosarcoidosis cases.

Methods:

Results of 51 comprehensive CSF examinations of 25 patients with probable or definite neurosarcoidosis according to the Zajicek criteria were analyzed retrospectively. Demographic, clinical, radiologic as well as laboratory data with results of tissue biopsies and CSF-examinations were collected from the medical files.

Results:

Patients with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI showed significantly more frequent and pronounced changes of CSF findings than patients without leptomeningeal enhancement. The analysis showed significantly higher cell

counts ($p=0,002$), elevated total protein ($p=0,0005$), elevated CSF/serum albumin ratios ($p=0,0005$), elevated lactate levels ($p=0,0003$) and lower glucose levels ($p=0,0002$). Irrespective of MRI findings, activated lymphocytes (60%), plasma cells (47%) and an intrathecal synthesis of IgG (22%), IgM (22%) and IgA (29%) were detected in the initial CSF findings. Patients with clinically active disease, i.e. with new symptoms or exacerbation of previously existing symptoms, had significantly higher CSF cell counts, total protein levels, CSF/serum albumin ratio values and lactate levels, but significantly lower glucose levels than patients with stable disease.

Conclusion:

It may therefore be concluded that CSF abnormalities in neurosarcoidosis are most pronounced in patients with diffuse leptomeningeal enhancement on MRI when they are in a clinically active phase of their disease. The results of this work show that CSF analyses may be helpful to differentiate radiographic and pathologic manifestations of neurosarcoidosis and to identify subtypes of neurosarcoidosis based on imaging and CSF analyses. These findings could be useful when differentially diagnosing neurosarcoidosis and other inflammatory and infectious CNS disorders. Furthermore, CSF analysis could be helpful to determine the degree of activity of the disease and to follow up its further course.

2 Einleitung

2.1 Sarkoidose

2.1.1 Geschichte der Sarkoidose

Die Erstbeschreibung der Sarkoidose erfolgte durch den englischen Arzt Jonathan Hutchinson (1828 bis 1913), der 1877 in den „Illustrations of Clinical Surgery“ über einen Patienten mit einer Sarkoidose berichtete, ohne allerdings genau zu wissen, um was es sich bei seiner Beschreibung handelte. Im Jahre 1889 beobachtete der französische Hautarzt Ernest Henri Besnier (1831 bis 1909) eine symmetrische Hautveränderung unklarer Ätiologie, die er als Lupus pernio bezeichnete. Der Erste, der eine solche Hautveränderung als Sarkoidose bezeichnete und als eine systemische Erkrankung erkannte, war der norwegische Dermatologe Caesar Peter Moeller Boeck (1845 bis 1917) im Jahre 1899. Im Jahre 1916 bestätigte der schwedische Dermatologe Jörgen Nilsen Schaumann, dass die Sarkoidose nicht nur die Haut, sondern auch diverse andere Organe betreffen kann [1]. Als Reminiszenz an ihre Beschreiber wird die Sarkoidose auch als Morbus Besnier-Boeck-Schaumann bezeichnet.

2.1.2 Epidemiologie

Die Sarkoidose ist eine weltweit auftretende Erkrankung. Die Angaben über die Prävalenz erstrecken sich von 5 pro 100.000 Einwohner in England bis zu 64 pro 100.000 Einwohner in Schweden [2,3]. Die Sarkoidose hat in Westeuropa eine Prävalenz von ca. 50/100.000 Einwohner und eine Inzidenz von 10/100.000 Einwohner pro Jahr [4]. Afroamerikaner sind mit einer Inzidenz von 35,5/100.000 pro Jahr häufiger betroffen [5]. In Deutschland besteht eine Prävalenz von 43 pro 100.000 Einwohner [2]. Es besteht demnach ein auffälliger Unterschied in der Prävalenz bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Der Häufigkeitsgipfel liegt im Alter zwischen 20 und 40 Jahren [4,6]. Generell können aber alle Altersklassen betroffen sein. Frauen sind in der Altersklasse zwischen 20-40 Jahren häufiger betroffen als Männer [3]. In Skandinavien und Japan gibt es einen zweiten Gipfel in der Inzidenz bei Frauen über 50 Jahren [3,5]. Auch beim Erscheinungsbild gibt es regionale und bevölkerungsabhängige Unterschiede. So ist zum Beispiel bei Afroamerikanern mit 13-50% und bei Japanern mit 77-85% der kardiale Befall besonders häufig und damit auch die Mortalität erhöht

[3]. Akute Verläufe sind deutlich häufiger bei weißen Europäern als bei Schwarzen. In der Regel kommt es innerhalb von zwei Jahren zu einer Remission der Erkrankung [3].

2.1.3 Pathologie/Pathophysiologie

Die Sarkoidose ist histopathologisch durch nicht-verkäsende epitheloidzellige Granulome mit sogenannten Langhans-Riesenzellen und darin enthaltenen Schaumann-Körpern (Kalzium-Protein-Körper) sowie Asteroid-Körpern (sternförmige Einschlüsse) charakterisiert [4].

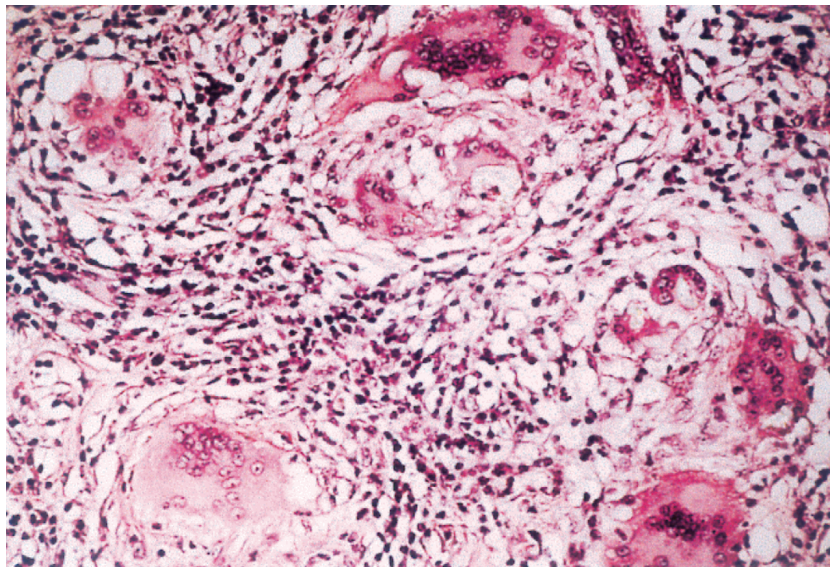


Abbildung 1: Sarkoide Granulome bestehend aus Follikeln mit zentral vielkernigen Riesenzellen (einige mit polymorph konchoiden Einschlusskörperchen) umgeben von epitheloiden Makrophagen und Fibroblasten. Hämatoxylin und Eosin Färbung, 200 fache Vergrößerung [7].

Mononukleäre Entzündungszellen sammeln sich im Zielorgan an und Makrophagen aggregieren und differenzieren sich in Epitheloidzellen und mehrkernige Riesenzellen. Eine große Zahl an CD4 T-Helferzellen ist zwischen diese Entzündungszellen eingestreut. CD4-, CD8- und zu einem geringen Teil B-Lymphozyten bilden einen schmalen Saum um das Granulom. Als nächstes legen sich Fibroblasten, Mastzellen, Kollagenfasern und Proteoglykane an, so dass ein großer Zellhaufen entsteht, der durch seine fibrotischen Veränderungen das betroffene Organ schädigen kann [8].

2.1.4 Theorien zur Ätiologie

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Systemerkrankung, deren Ursache bis heute nicht geklärt ist. Einige Studien sprechen für eine genetische Prädisposition. So haben eineiige Zwillinge ein 80-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zum Rest der Bevölkerung. Im Gegensatz dazu haben zweieiige Zwillinge lediglich ein 7-fach erhöhtes Risiko [3]. Schon in den 70er Jahren erkannte man das HLA Klasse I Antigen HLA-B8 und das Klasse II Antigen HLA-DRB1 als mögliches Risikogen für die Erkrankung. Interessant ist auch, dass es Gene gibt, die einen protektiven Effekt zu haben scheinen. Jede Erkrankungsform, sei es der Befall der Augen, des Knochenmarks oder des Nervensystems, scheint ein spezifisches HLA Korrelat zu haben. In einer deutschen Patientengruppe fand man Veränderungen in der MHC Region des kurzen Armes von Chromosom 6 und in einer afroamerikanischen Gruppe Veränderungen auf dem kurzen Arm von Chromosom 5. Es scheinen jedoch noch weitere Chromosomen prädisponierend für diese Erkrankung zu sein [3].

Newman und seine Kollegen beschrieben schon 1997 immunologische Faktoren [8]. Drei Ereignisse sollen bei der Entstehung von Granulomen wichtig sein:

Erstens muss man einem Antigen ausgesetzt sein, zweitens muss eine erworbene zelluläre Immunität in Form von antigenpräsentierenden Zellen und antigenspezifischen T-Lymphozyten vorhanden sein, die sich gegen dieses Antigen richtet und drittens müssen Immuneffektorzellen auf den Plan treten, die eine unspezifische Entzündungsreaktion bewirken [8].

Auf Grund der Tatsache, dass man aus dem Material von bronchoalveolären Lavagen (BALs) bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose mykobakterielle DNA gewinnen konnte, erscheint eine über einen längeren Zeitraum bestehende bakterielle Infektion mit Mycobakterien als Ursache oder zumindest Trigger einer Granulomentstehung möglich. Des Weiteren fand man DNA von *M. tuberculosis* im Liquor und das genetische Material von Propionibakterien in sarkoidem Gewebe. Neben Bakterien kommen auch Pilzinfektionen und Parasiten als Auslöser in Frage [6,8]. Neuere Studien hingegen legen nahe, dass eine direkte Infektion als Ursache eher unwahrscheinlich ist und es vielmehr zu einer besonders starken Reaktion des Immunsystems auf bereits abgetötete und teilweise abgebaute Fragmente von Mykobakterien oder Propionibakterien kommen könnte [3].

Die Sarkoidose wurde unter anderem gehäuft bei Feuerwehrmännern und Krankenschwestern beobachtet. Das legt die Vermutung nahe, dass Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Als mögliche Agenzien kommen neben organischen Stoffen wie Schimmel, Insektiziden und Bioaerosolen auch anorganische Materialien wie die Metalle Beryllium, Titan, Aluminium und Zirkonium in Frage. Beschrieben ist ebenfalls eine jahreszeitliche Häufung der Sarkoidose in den Frühlingsmonaten [3,6,8].

Insgesamt ist davon auszugehen, dass sich die Sarkoidose auf dem Boden eines Zusammenspiels von genetischen und Umweltfaktoren entwickelt.

2.1.5 Klinisches Erscheinungsbild

Bei 30-50% der Patienten ist die Erkrankung asymptomatisch und stellt einen Zufallsbefund dar [3]. In über 90% der Fälle sind die Lunge und ebenso häufig mediastinale Lymphknoten betroffen. Man unterteilt die Sarkoidose in akute und chronische Verlaufsformen.

Akut (5% der Fälle) kann ein sogenanntes Löfgren-Syndrom mit der Symptomtrias Arthritis, Erythema nodosum und bilaterale Adenopathie auftreten. Des Weiteren kann es zu Fieber, Husten und einer BSG-Erhöhung kommen. Beim chronischen Verlauf (95% der Fälle) gibt es anfänglich oft keine Symptome. Im Verlauf kann es aber zu Müdigkeit, Reizhusten, Belastungsdyspnoe und je nach Organbefall auch zu neurologischen Ausfallserscheinungen, Hautveränderungen, Uveitis, Parotitis, Knochenveränderungen, kardialen Symptomen wie Rhythmusstörungen und Reizleitungsstörungen, die im schlimmsten Fall zum Tode führen können, kommen. Prognostisch verläuft die Sarkoidose in ca. 5% der Fälle tödlich [4,6].

2.1.6 Diagnostik

Das Verfahren mit der stärksten Aussagekraft ist die Biopsie mit dem histologischen Nachweis nichtverkäsender Epitheloidzellgranulome. Am häufigsten (95%) gelingt der Nachweis durch eine transbronchiale Biopsie [4]. Sind noch weitere Organe neben der Lunge betroffen, können auch diese zur biopsischen Sicherung der Diagnose herangezogen werden.

Die BAL ist in ca. 75% der Fälle wegweisend [4]. Eine zytologische Untersuchung mit Verschiebung des CD4/CD8-Quotienten zu Gunsten der CD4 T-Helferzellen und mit einem Anstieg des Quotienten > 3.5 (Normalwert ~ 2) ist ein Hinweis auf eine aktive Sarkoidose [4,9].

Bildgebende Verfahren wie Röntgen-Thorax, CT-Thorax und die 67-Gallium-Szintigraphie kommen ebenfalls zum Einsatz, wobei die Szintigraphie wegen der hohen Strahlenbelastung keine Routinemethode darstellt. Die beidseitige Hiluslymphknotenvergrößerung im Gegensatz zum mitunter einseitigen Befall bei der Tuberkulose ist ein weiterer Baustein zur Diagnosefindung [4].

Bei V.a Sarkoidose sollte differentialdiagnostisch ein Ausschluss infektiöser Ursachen, speziell einer Tuberkulose, über mikrobiologische Untersuchungen erfolgen [4]. EKG, Echokardiographie und die ophthalmologische Untersuchung sind weitere diagnostische Maßnahmen. Sie dienen unter anderem der Suche nach anderen befallenen Organen [4]. Die Labordiagnostik mit Bestimmung des ACE hat keinen hohen Aussagewert, da sie zu unspezifisch ist. Als Verlaufsparemeter hat die ACE Bestimmung jedoch eine gewisse Bedeutung [4].

2.2 Neurosarkoidose

2.2.1 Epidemiologie

Manifestationen der Sarkoidose im Bereich des Zentralen Nervensystems (ZNS) werden als Neurosarkoidose bezeichnet und bestehen bei 5-15% der Patienten mit einer systemischen Sarkoidose. Postmortem Studien lassen jedoch einen noch höheren Anteil klinisch asymptomatischer ZNS-Beteiligungen vermuten [6,10,11].

2.2.2 Klinik der Neurosarkoidose

Eine Sarkoidose kann das Gehirn, das Rückenmark, die Hirnnerven und periphere Nerven betreffen [12]. Am häufigsten sind mit 72% die Hirnnerven im Rahmen einer basalen granulomatösen Meningitis betroffen [13]. Hierbei sind der Nervus facialis und der Nervus opticus am häufigsten betroffen. Ein beidseitiger Befall ist möglich [8,10,13,14]. Dies zeigt sich in Form einer Fazialislähmung mit Ausfall von Anteilen der Gesichtsmuskulatur und einer Visusstörung mit Verschwommensehen, bis hin zur

Erblindung, bei Befall des Nervus opticus. Im Rahmen einer granulomatösen Meningitis kann es durch Verklebungen, vor allem im Bereich des Aquäduktes und des vierten Ventrikels, zu Liquorresorptionsstörungen oder sogar zu einer Blockade des Liquorflusses kommen. Hierbei kann ein Hydrozephalus mit u.U. schweren und lebensbedrohlichen Folgen entstehen [5,9]. Durch den Befall des Hypothalamus und der Hypophyse kann es zu Störungen im endokrinen System kommen. Ein Diabetes insipidus, Galaktorrhö und Amenorrhö könnte die Folge sein [10,15,16]. Epileptische Anfälle können ebenfalls das erste Symptom einer Neurosarkoidose darstellen. Mnestiche Probleme, Fatigue und neuropsychiatrische Auffälligkeiten wurden beobachtet. Es kann auch zu isolierten peripheren Neuropathien kommen. Eine sogenannte „small fiber Neuropathie“ kann im Rahmen einer Sarkoidose durch eine Schädigung der kleinen unmyelinisierten Nervenfasern entstehen und äußert sich durch sensorische Symptome wie Schmerz, Parästhesien, Restless-Legs-Syndrom (RLS), Temperaturmissempfindung und autonome Dysfunktionen wie Hypo- oder Hyperhidrosis [5,10].

2.2.3 Therapie der Neurosarkoidose

Grundsätzlich erfolgt die medikamentöse Behandlung der Sarkoidose durch immunsuppressive Medikamente. Kortikosteroide sind zur Behandlung der (Neuro-) Sarkoidose Mittel der ersten Wahl. Führt dies nicht zu einem befriedigenden Ergebnis, kommen zusätzlich Immunsuppressiva wie Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolatmofetil, seltener Cyclophosphamid, oder (Hydroxy-) Chloroquin, und seit einigen Jahren auch der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zum Einsatz [4-6,10]. Oftmals werden immunsuppressive Medikamente mit Kortikosteroiden kombiniert, um die Kortikosteroiddosis reduzieren zu können. Eine chirurgische Intervention im Rahmen eines Hydrozephalus kann als letzte Option nötig werden. Mit einer Strahlentherapie können metabolisch aktive Zellen zerstört werden. Dieses Verfahren ist jedoch als experimentell anzusehen und kann lediglich beim Versagen konventioneller Therapien in Betracht gezogen werden [5].

2.2.4 Diagnosestellung einer Neurosarkoidose

Der Goldstandard in der Diagnose einer Neurosarkoidose ist ohne Zweifel die histologische Untersuchung eines ZNS-Biopsates. Die Gewinnung eines solchen ist jedoch mit Risiken verbunden, so dass eine ZNS-Biopsie nicht immer durchgeführt werden kann und man bemüht ist, andere Mittel zur Diagnosesicherung zu finden. Die vielseitige klinische Ausprägung einer Sarkoidose im ZNS macht eine schnelle Diagnosefindung oftmals nicht einfach. Differenzialdiagnostisch müssen verschiedene anderweitige Erkrankungen abgegrenzt werden [Tabelle A; 17].

Tabelle A: Differenzialdiagnosen der Neurosarkoidose [17].

Infektiöse Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none">• Tuberkulose• Morbus Whipple• Toxoplasmose• Mykosen• Neurosyphilis• Neuroborreliose
Neoplasien	<ul style="list-style-type: none">• Meningeosis carcinomatosa• Zerebrale Lymphome• Multilokuläre Gliome
Autoimmunerkrankungen	<ul style="list-style-type: none">• Multiple Sklerose• Akute disseminierte Enzephalomyelitis• Primäre ZNS-Vaskulitis• Wegener-Granulomatose• Morbus Behçet

Für die Diagnosestellung einer Neurosarkoidose sind die MRT-Untersuchung und die Liquoruntersuchung wichtige diagnostische Maßnahmen. Weitere bildgebende Verfahren, wie z.B. die CT und die 67-Gallium-Szintigraphie spielen lediglich eine untergeordnete Rolle. Die derzeit gebräuchlichen Diagnosekriterien für Neurosarkoidose wurden von Zajicek und Mitarbeitern 1998 formuliert [Tabelle B; 9,13]. Zajicek und Mitarbeiter haben Patienten mit Neurosarkoidose hinsichtlich der

diagnostischen Sicherheit in drei Gruppen eingeteilt. In Gruppe eins sind die Patienten mit „definitiver“ Neurosarkoidose, die neben entsprechender Klinik eine positive ZNS-Histologie haben und bei denen andere mögliche Ursachen ausgeschlossen wurden. In Gruppe zwei sind Patienten mit „wahrscheinlicher“ Neurosarkoidose, die eindeutige Hinweise (idealerweise eine positive Histologie) auf eine systemische Sarkoidose und für eine ZNS Entzündung sprechende Laborwerte aufzeigen. In Gruppe drei sind Patienten mit „möglicher“ Neurosarkoidose, die lediglich eine für eine Neurosarkoidose verdächtige Klinik, jedoch keine histologisch gesicherte systemische Sarkoidose aufweisen und bei denen der Ausschluss anderer möglicher Ursachen erfolgt ist.

Tabelle B: Zajicek Kriterien zur Einteilung von Patienten mit Neurosarkoidose [13].

Definitiv	<ul style="list-style-type: none"> • Die klinische Präsentation ist verdächtig für Neurosarkoidose • der Ausschluss anderer möglicher Diagnosen ist erfolgt • und der positive Befund einer ZNS-Histologie liegt vor
Wahrscheinlich	<ul style="list-style-type: none"> • Die klinischen Symptome sind verdächtig für Neurosarkoidose • für eine ZNS Entzündung sprechende Laborwerte liegen vor (erhöhte Liquorzellzahl und/oder Proteine, Präsenz oligoklonaler Banden und/oder Anzeichen im MRT - vereinbar mit der Diagnose Neurosarkoidose) • Ausschluss anderer möglicher Diagnosen • Anzeichen für systemische Sarkoidose (entweder durch eine positive Histologie - einschließlich des Kveim-Tests und/oder zwei indirekten Indikatoren durch Galliumscan, Thoraxaufnahme und Serum ACE)
Möglich	<ul style="list-style-type: none"> • Die klinische Präsentation ist verdächtig für Neurosarkoidose • der Ausschluss anderer möglicher Diagnosen ist erfolgt • aber oben genannte Kriterien sind nicht erfüllt

Zur Gewährleistung der diagnostischen Sicherheit wurden in die vorliegende Promotionsarbeit lediglich Patienten mit „definitiver“ oder „wahrscheinlicher“ Neurosarkoidose nach den Zajicek Kriterien eingeschlossen.

Eine Weiterentwicklung der Zajicek Kriterien wurde von Marangoni et al. vorgeschlagen [10], welche die Zajicek Kriterien ergänzten und den aktuellen diagnostischen Standards anpassten. Im Unterschied zu den Zajicek Kriterien, verzichteten die Marangoni Kriterien auf den mittlerweile nicht mehr gebräuchlichen Kveim-Test und die Messung des Serum ACE. An die Stelle der Röntgen-Thorax Aufnahme tritt eine hochauflösende Computer Tomographie, welche mittlerweile einen diagnostischen Standard darstellt. Zudem schließen die Marangoni Kriterien eine Messung des CD4/CD8 Quotient im Liquor und in der BAL mit ein [10].

Tabelle C: Marangoni Kriterien zur Einteilung von Patienten mit Neurosarkoidose [10].

Definitiv	<ul style="list-style-type: none"> • Positiver Befund einer ZNS-Histologie liegt vor
Wahrscheinlich	<ul style="list-style-type: none"> • Zeichen, die für eine ZNS Entzündung sprechen liegen vor • positive Histologie für eine systemische Läsion • und/oder mindestens zwei positive Befunde der folgenden Untersuchungen: Galliumscan, Thorax HRCT, BAL mit CD4:CD8 Quotient >3,5 und Liquor CD4:CD8 Quotient >5
Möglich	<ul style="list-style-type: none"> • Keine histologischen Untersuchungen • Ausschluss anderer möglicher Diagnosen ist erfolgt

2.2.4.1 Liquorbefunde bei Neurosarkoidose

In der bisherigen Literatur sind die Daten zu Liquorparametern bei der Neurosarkoidose oft einzeln und in kleineren Fallserien publiziert. Daten über typische Liquorbefunde bei Neurosarkoidose wurden in lediglich zwei größeren Fallserien untersucht [13,18]. Für eine Übersicht siehe Tabelle F in Kapitel 4.1. Hier sollen zunächst allgemein als typisch angesehene Liquorbefundkonstellationen dargestellt werden. Charakteristische Liquorbefunde bei Neurosarkoidose sind eine erhöhte Zellzahl zwischen 10-200/ μ l,

wobei auch eine normale Zellzahl eine Neurosarkoidose nicht ausschließt. Da ein Einfluss immunsuppressiver Therapien auf die Liquorparameter beschrieben wurde, ist bei der Interpretation der Liquorbefunde auch der Therapiestatus zu berücksichtigen. Ein erhöhtes Gesamtprotein von 800-900 mg/dl, eine fakultativ erniedrigte Glukose und ein erhöhter Q_{Alb} als Zeichen einer Schrankenfunktionsstörung sind weitere mögliche Liquorbefunde. Des Weiteren können ein erhöhtes Liquor und Serum ACE, fakultativ ein erhöhtes Lysozym und β 2-Mikroglobulin, ein erhöhter CD4/CD8 Quotient und gelegentlich liquorspezifische oligoklonale Banden und eine intrathekale Immunglobulinsynthese vorkommen. Im Gegensatz zur Multiplen Sklerose können die oligoklonalen Banden bei der Sarkoidose reversibel und im Verlauf nicht mehr nachweisbar sein [19]. Oksanen und Mitarbeiter beschrieben, dass bei 30% (15/50) ihrer untersuchten Patienten mit angenommener Neurosarkoidose Leukozytenzahl, Gesamtprotein und Glukose im Normbereich lagen [12]. Dies zeigt, dass die Untersuchung von Liquor nur ein Baustein auf dem Weg zur Diagnose „Neurosarkoidose“ darstellt und auf Grund eines fehlenden spezifischen Markers die Differenzierung zu anderen entzündlichen ZNS Erkrankungen schwierig sein kann.

2.2.4.2 Liquorglukose und Liquorlaktat bei Neurosarkoidose

Eine Senkung des Glukosegehaltes im Liquor ist ein Phänomen, das typischerweise bei infektiösen ZNS Erkrankungen aber auch bei der Neurosarkoidose auftreten kann. Gaines und Mitarbeiter beschreiben 1970 einen Fall mit erniedrigter Glukose im Liquor. Sie vermuteten, dass dies, wie bei meningealer Karzinomatose und tuberkulöser Meningitis bereits beschrieben, durch eine Störung des Glukosetransportes zwischen Blut und Liquor bedingt ist. Pawate und Mitarbeiter beschreiben 2009 einen erniedrigt gemessenen Glukosewert bei 7 von 42 untersuchten Patienten mit Neurosarkoidose, von denen 6 eine meningeale Anreicherung im MRT aufweisen [11,13,18]. Leider ist die meningeale Kontrastmittelaufnahme nicht genauer beschrieben worden. Damit wurde erstmals ein möglicher Zusammenhang zwischen dem MRT Befund einer leptomeningealen Kontrastmittel Anreicherung und dem Glukosewert im Liquor postuliert.

Ein erniedrigter Glukosewert im Liquor geht in der Regel mit einem erhöhten Laktatwert einher. Der Nachweis von Glukose im Liquor ist von dem Glukosegehalt im Serum

abhängig, da es einen Glukosetransporter zwischen Blut und Liquor gibt. Laktat im Liquor ist hingegen unabhängig vom Serumwert. Bisher gab es keine systematischen Untersuchungen zum Liquorlaktat bei Neurosarkoidosepatienten. Im Rahmen der aufgestellten Hypothese, dass eine leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme mit einem erniedrigt messbaren Glukosewert einhergeht, wurde dies in dieser Arbeit erstmals in einem größeren Patientekollektiv systematisch untersucht. Gleichzeitig wurden erstmals Laktatwerte systematisch bestimmt und mit in diese Überlegung einbezogen.

2.2.4.3 MRT Befunde bei Neurosarkoidose

Klinische und radiologische Besonderheiten der Neurosarkoidose sind sehr variabel. In der Literatur werden unterschiedliche Ausprägungen der Neurosarkoidose im MRT dargestellt. Terushkin und Mitarbeiter beschreiben die in Tabelle D aufgelisteten möglichen MRT Befunde bei Patienten mit Neurosarkoidose [5,20,21].

Tabelle D: MRT Befunde bei Patienten mit Neurosarkoidose [5].

Intrakraniell	<ul style="list-style-type: none">• Leptomeningeale und perivaskuläre Anreicherung mit basaler Prädilektion• Parenchymale Anreicherung• Anreicherung und Verdickung basaler Mittellinienstrukturen (Hypothalamus, Hypophyse, Chiasma opticum)• Anreicherung und Verdickung der Hirnnerven• Durale Anreicherung• Konfluierende/punktuellen Bereiche mit ungewöhnlichem T2 Signal in der Weißen Substanz• Hydrozephalus
Rückenmark	<ul style="list-style-type: none">• Leptomeningeale Anreicherung (intradural/extramedullär)• Intramedulläre Anreicherung• Rückenmarködem und Verdickung und/oder - atrophie• Durale Anreicherung (selten)• Verdickung und Anreicherung an den Nervenwurzeln, besonders im Bereich der cauda equina

Daraus lässt sich die folgende generelle Einteilung von MRT Befunden bei Neurosarkoidosepatienten ableiten:

1. Kontrastmittelanreichernd versus nicht kontrastmittelanreichernd
2. Leptomeningeale Läsionen (diffus oder lokal)
3. Durale Läsionen
4. Parenchymale Läsionen

Zusammenfassend reichen MRT-Befunde bei der Neurosarkoidose von multiplen parenchymalen Läsionen der weißen Substanz ohne Aufnahme von Gadolinium bis hin zu lokalisierten duralen oder diffusen leptomeningealen Kontrastmittelanreicherungen, wobei der diffuse Befall der Leptomeningen, mit Kontrastmittelanreicherung bei bis zu 40% der Patienten auftritt, und damit einen häufig abgrenzbaren kernspintomographischen Subtyp der Neurosarkoidose darstellt [5,20,21].

Die Ausbreitung der Granulome in das Hirnparenchym oder ins Rückenmark erfolgt vermutlich von den Leptomeningen ausgehend über die sogenannten Virchow-Robinschen Räume. Dabei handelt es sich um die Räume, welche die hirnpenetrierenden Gefäße umgeben. Da intraparenchymale Läsionen als perivaskulär kontrastmittelanreichernd auffallen, liegt der Schluss nahe, dass die Virchow-Robinschen Räume als Übergang für Granulomzellen dienen. Eine durale und eine leptomeningeale Ausbreitung treten üblicherweise nicht gemeinsam auf. Es wird angenommen, dass arachnoidale Barrierezellen die Ausbreitung der Entzündung verhindern [5].

2.3 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

In Anbetracht der unterschiedlichen MRT Ausprägungen der Neurosarkoidose scheint es plausibel anzunehmen, dass bei Patienten mit Neurosarkoidose ein Zusammenhang von Liquorparametern mit kernspintomographischen Erkrankungssubtypen existiert. Andererseits könnten Liquorparameter auch mit der Erkrankungsaktivität korrelieren. Weiterhin wurden potentiell relevante Liquorparameter wie Laktat, Glukose oder die intrathekale Immunglobulinsynthese bei Patienten mit Neurosarkoidose bisher nicht systematisch untersucht.

Vor diesem Hintergrund waren die Fragestellungen dieser Arbeit:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen MRT Befunden und Liquorparametern bei Patienten mit Neurosarkoidose?
2. Geht eine diffuse leptomenigeale Kontrastmittelanreicherung mit einem bestimmten Liquorprofil einher?
3. Können Subtypen der Neurosarkoidose anhand von Bildgebung und Liquorparametern charakterisiert werden?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Neurosarkoidose und Liquorparametern?

In der vorliegenden Arbeit wurde zudem erstmals das Laktat im Liquor bei Patienten mit Neurosarkoidose systematisch untersucht. Auch die Daten zur Synthese verschiedener Immunglobulinklassen im Liquor wurden in der vorliegenden Arbeit erstmals an einem größeren Kollektiv untersucht.

Im Rahmen dieser Studie wurden 51 detaillierte Liquoruntersuchungen von 25 Patienten mit Neurosarkoidose untersucht. Es wurden ausschließlich Patienten mit positiver systemischer- oder ZNS-Biopsie eingeschlossen. Damit hatten alle Patienten gemäß den Zajicek Kriterien eine „definitive“ oder „wahrscheinliche“ Neurosarkoidose. Patienten, die nach gründlicher Aktendurchsicht gemäß den Zajicek Kriterien lediglich einer „möglichen“ Neurosarkoidose zugeordnet werden konnten, wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Die Liquordaten wurden analysiert und mit cerebralen und spinalen MRT Befunden und der klinischen Krankheitsaktivität in Beziehung gesetzt. Hierbei konnten auch longitudinale Liquordaten einzelner Patienten, deren Liquor sowohl während einer stabilen als auch während einer aktiven Phase der Erkrankung untersucht wurde, ausgewertet werden. Außerdem wurde eine umfassende Literaturrecherche zu Liquorbefunden bei Patienten mit Neurosarkoidose durchgeführt.

3 Material und Methoden

3.1 Genehmigungen

Die Lumbalpunktionen wurden ausschließlich zu diagnostischen Zwecken durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten bzw. der Betreuer lag vor. Die Studie wurde von der Ethikkommission Campus Mitte, Charité - Universitätsmedizin Berlin, genehmigt (EA1/063/12).

3.2 Patienten

Es handelt sich um eine retrospektive Auswertung der Liquordaten von Patienten mit Neurosarkoidose. Die Patienten stammen aus der Klinik für Neurologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (n=22; von Januar 1999 bis Dezember 2012) und der Klinik für Neurologie Universität Regensburg (n=3; von Januar 2000 bis Dezember 2010).

Demographische, klinische, radiologische sowie Labordaten mit Ergebnissen von Gewebepunktionen und Liquordaten wurden aus den Krankenakten erhoben. Initial konnten anhand der klinischen Daten n=51 Patienten mit einer Neurosarkoidose identifiziert werden. Entsprechend der Einteilung nach Zajicek und nach Ausschluss der Patienten mit „möglicher“ Neurosarkoidose verblieben n=25 (10 weiblich, 15 männlich) Patienten mit „definitiver“ (n=7) und „wahrscheinlicher“ (n=18) Neurosarkoidose (siehe Tabelle B). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 39 (23-73) Jahre.

Alle Patienten waren kaukasischer Abstammung und hatten zum Zeitpunkt der ersten Liquorpunktion einen pathologischen cerebralen bzw. spinalen MRT Befund. Die Diagnose einer Sarkoidose war bei allen Patienten histologisch gesichert (siehe Tabelle E).

Tabelle E: Übersicht über die histologischen Präparate.

Biopsieort	Anzahl untersuchter Patienten/Gesamtanzahl
ZNS	7/26
Nervus suralis	1/26
Lunge	9/26
Leber	1/26
Lymphknoten	7/26
Haut	1/26

Ein Patient wurde sowohl einer Leber- als auch einer Biopsie des Nervus suralis unterzogen. Daraus ergibt sich die Gesamtzahl von 26 Biopsien. Von 22 zuvor unbehandelten Patienten mit Neurosarkoidose lagen die Ergebnisse der ersten Liquorpunktion vor. Von 24 Patienten waren die Daten der Folgeuntersuchungen verfügbar. Diese Patienten wurden zu diesem Zeitpunkt nach ihrem klinischen Zustand in aktiv (neu aufgetretene Symptome oder Verschlechterung bestehender Symptome, n=7) und stabil (keine neu aufgetretenen Symptome oder Verschlechterung bestehender Symptome n=17) eingeteilt. Abb. 2 zeigt einen Überblick über die in dieser Arbeit untersuchten Patienten.

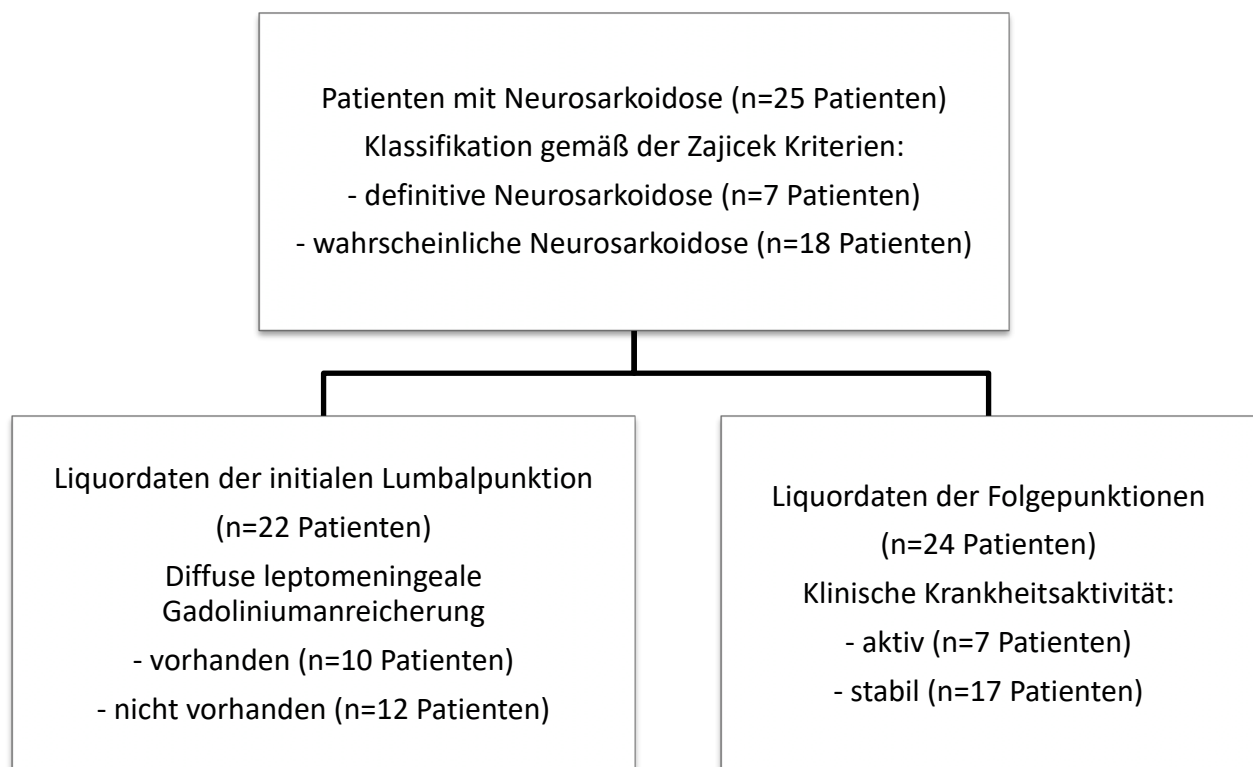


Abbildung 2: Überblick über die in diese Arbeit eingeschlossenen Neurosarkoidosepatienten.

Das mittlere Zeitintervall zwischen erster und Folgepunktion betrug 5 Monate (1 bis 17 Monate) für Patienten mit aktiver Erkrankung und 14 Monate (3 bis 73 Monate) für Patienten mit stabiler Erkrankung. Von den Patienten mit aktiver Erkrankung erhielten 2 Patienten keine Behandlung und 5 Patienten eine Behandlung mit Kortikosteroiden.

Von den Patienten mit stabiler Erkrankung erhielten im Verlauf 6 Patienten eine alleinige Kortisonbehandlung, 3 Patienten wurden zusätzlich mit Azathioprin, 2 Patienten zusätzlich mit MTX und 1 Patient zusätzlich mit Cyclophosphamid behandelt und 5 Patienten aus dieser Gruppe waren unbehandelt.

3.3 Liquoruntersuchung

Die Zählung der Leukozyten im Liquor erfolgte manuell in einer Fuchs-Rosenthal Zählkammer. Die Differenzierung der Leukozyten im Liquor erfolgte mittels mikroskopischer Untersuchung nach Zentrifugation auf einen Objektträger (Zytospin-Präparat) [22]. Die Gesamtalbumin-, IgG-, IgM- und IgA-Konzentrationen wurden nephelometrisch gemessen. Liquorspezifische oligoklonale Banden wurden mittels isoelektrischer Fokussierung in Polyacrylamidgel und anschließender Silberfärbung detektiert oder mittels Agarosegel und Immunfixation identifiziert. Alle Proteinanalysen von gepaarten Liquor- und Serumproben wurden parallel im gleichen Ansatz durchgeführt. Es handelt sich um die Daten und die Methodik aus den klinischen Liquoruntersuchungen, die routinemäßig erhoben wurden.

3.4 Auswertung der Liquordaten

Folgende Normwerte wurden für die Auswertung verwendet: Eine Leukozytenzahl von ≥ 5 Zellen/ μl Liquor gilt als erhöht. Für das Gesamtprotein gilt ein Wert von 45 mg/dl als obere Normgrenze. Der Laktatwert sollte ≤ 20 mg/dl und der Glukosewert ≥ 40 mg/dl sein. Die Blut-Liquor-Schrankenfunktion wurde durch den Liquor/Serum-Quotienten für Albumin (Q_{Alb}) erfasst. Das altersabhängige Referenzlimit für Q_{Alb} wurde anhand der Formel:

$$Q_{\text{lim}}(\text{Alb}) = 4 + \left(\frac{\text{Alter in Jahren}}{15} \right)$$

errechnet. Eine Störung in der Blut-Liquor-Schranke zeigt sich durch einen erhöhten Q_{Alb} -Wert im Vergleich zum errechneten altersangepassten Maximalwert ($Q_{\text{Alb}} > Q_{\text{lim}}(\text{Alb})$).

Quantitative Bestimmungen der intrathekalen humoralen Immunantwort basierten auf der Errechnung des Liquor/Serum-Quotienten von IgG, IgM, IgA nach folgender Formel:

$$QIg = \frac{IgLiquor \left[\frac{mg}{l} \right]}{IgSerum \left[\frac{g}{l} \right]}$$

Die Maximalwerte der jeweiligen Referenzwerte von $Q_{lim}(IgG, IgM, IgA)$ wurden im Verhältnis zu Q_{Alb} gemäß Reibers abgewandelter hyperbolischer Funktion berechnet. Eine intrathekale Immunglobulinsynthese ist durch die Überschreitung des Referenzlimits für Immunglobuline ($Q_{lim}(Ig)$) in Liquor/Serum-Diagrammen bewiesen [23-25].

Die intrathekale Antikörperproduktion gegen das Masern-, Röteln- und Varizella Zoster Virus, auch als MRZ-Reaktion bezeichnet, wurde anhand sogenannter Antikörperindizes beurteilt. Der Antikörperindex beschreibt die spezifische intrathekale Immunreaktion einer bestimmten Antikörperspezies und wird nach folgender Formel berechnet:

$$AI = \frac{\frac{IgGspez Liquor \left[\frac{mg}{l} \right]}{IgGspez Serum \left[\frac{g}{l} \right]}}{\frac{IgGgesamt Liquor \left[\frac{mg}{l} \right]}{IgGgesamt Serum \left[\frac{g}{l} \right]}}$$

oder kürzer:

$$AI = \frac{Qspez}{QIgG} \quad (QIgG < Qlim)$$

oder im Falle einer polyspezifischen Immunreaktion:

$$AI = \frac{Qspez}{Qlim(IgG)} \quad (QIgG > Qlim)$$

Antikörperindizes $\geq 1,4$ gelten als erhöht [24,26,27].

3.5 Statistik

Die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung im MRT oder mit aktiver und remittierender Erkrankung, wurden mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Unterschiede in den Häufigkeiten wurden mit dem exakten Test nach Fisher analysiert. Um die statistische Signifikanz intraindividuelle Unterschiede der Liquor Untersuchungen zu bewerten, wurde der nicht parametrische Wilcoxon-Test verwendet. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant erachtet.

3.6 Literaturrecherche

Es wurde eine PubMed Suche mit den Suchbegriffen „sarcoidosis“ oder „neurosarcoidosis“ und „cerebrospinal fluid“ durchgeführt. Es wurden Manuskripte ausgewählt, die zwischen Januar 1961 und Mai 2013 veröffentlicht wurden. Zudem wurde nach Referenzlisten von Übersichtsarbeiten gesucht. In die abschließende Evaluation wurden nur Arbeiten mit einer Fallzahl von ≥ 5 Patienten aufgenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Literaturrecherche zu Liquorbefunden bei Neurosarkoidose

Die Untersuchung des Liquors ist eine wichtige Zusatzuntersuchung bei einer vermuteten Neurosarkoidose [11-13]. Die Resultate von Liquoruntersuchungen wurden in verschiedenen früheren Studien mit Neurosarkoidosepatienten dargestellt (siehe Tabelle F).

Tabelle F: Überblick über die in der Literatur berichteten Liquordaten von Patienten mit Neurosarkoidose.

Referenz	Liquoruntersuchungen		Erhöhte Zellzahl Anzahl / Gesamtanzahl Bereich (Zellen / µl)	Erhöhtes Gesamtprotein Anzahl / Gesamtanzahl (%) Bereich (mg / dl)	Erhöhtes Q _{ab} Anzahl / Gesamtanzahl (%)	Erniedrigte Glukose Anzahl / Gesamtanzahl (%)	Erhöhtes Laktat Anzahl / Gesamtanzahl (%)	Erhöhtes IgG Anzahl / Gesamtanzahl (%)	OKB Anzahl / Gesamtanzahl (%)
	Anzahl / Gesamtanzahl	Bereich (Zellen / µl)							
Bonucki 1989	5 / 6	3 / 5 (60%) (0-89)	n.d.	n.d.	5 / 5 (100%)	1 / 5 (20%) ^b	n.d.	4 / 5 (80%) ^{b,c}	0 / 6 (0%) ^e
Burns 2006 ¹	57 / 57	10 / 57 (18%) (1-471)	26 / 57 (46%) (13-510)	n.d.	n.d.	3 / 57 (5%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Chapelon 1990	23 / 35	13 / 23 (57%) (6-120)	14 / 23 (61%) (40-350)	n.d.	2 / 8 (25%)	3 / 13 (23%) ^b	n.d.	2 / 4 (50%) ^f	n.d.
Christenson 1983	8 / 8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1 / 8 (13%) ^a	0 / 8 (0%) ^e
Christophoridis 1999	9 / 9	7 / 9 (78%)	7 / 9 (78%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Cohen-Aubart 2010	28 / 31	20 / 28 (71%) (MW 100)	26 / 28 (93%) (194)	n.d.	n.d.	6 / 20 (30%) ^b	n.d.	n.d.	3 / 14 (21%) ^d
Delaney 1977	20 / 23	10 / 20 (50%) (50-1000)	14 / 20 (70%) (50-1000)	n.d.	n.d.	4 / 20 (20%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Douglas 1973	6 / 6	2 / 6 (33%)	6 / 6 (100%) (64-1800)	n.d.	n.d.	1 / 6 (17%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Eckstein 2011	19 / 20	(1-249) ¹	(22-468) ¹	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0 / 19
Feriby 2000	29 / 40	14 / 29 (48%)	12 / 29 (41%)	n.d.	n.d.	1 / 29 (3%)	n.d.	n.d.	0 / 29 (0%)
Frohman 2003	16 / 24	11 / 16 (69%)	10 / 16 (63%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Games 1970 ²	57 / 93	41 / 57 (72%)	40 / 57 (70%)	n.d.	n.d.	10 / 57 (18%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Gascon-Bayart 2011	13 / 30	6 / 13 (46%)	7 / 13 (54%)	n.d.	n.d.	0 / 13 (0%)	n.d.	n.d.	3 / 6 (50%)
Graham 1986 ³	5 / 5	4 / 5 (80%)	3 / 5 (60%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2 / 5 (40%) ^d
Herring 1969	7 / 7	4 / 7 (57%)	6 / 7 (86%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Joseph 2009	21 / 30	9 / 21 (43%) (11-88)	11 / 21 (52%)	n.d.	n.d.	1 / 21 (5%) ^b	n.d.	n.d.	3 / 11 (27%) ^d
Junger 1993	14 / 16	12 / 14 (86%) (1-200)	13 / 13 (100%) (45-568)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kellinghaus 2004	12 / 24	7 / 12 (58%) (6-45)	5 / 12 (42%) (65-479)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3 / 12 (25%) ^d	n.d.
Koczman 2008 ⁴	11 / 20	7 / 11 (64%)	3 / 11 (27%) (37-136)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Kozman 1999 ⁵	20 / 20	11 / 15 (73%) (2-575)	12 / 12 (100%) (90-1145)	n.d.	n.d.	2 / 7 (29%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Marangony 2006	7 / 7	5 / 7 (71%)	5 / 7 (71%)	n.d.	n.d.	0 / 4 (0%) ^b	n.d.	n.d.	5 / 7 (71%)
Matthews 1965	6 / 6	2 / 4 (50%)	5 / 6 (83%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2 / 6 (33%) ^a	n.d.
Mc Lean 1990	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	11 / 42 (26%) ^g	n.d.
Mc Lean 1995	43 / 43	n.d.	n.d.	20 / 42 (48%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	22 / 43 (51%)
Miller 1988	11 / 11	9 / 11 (82%)	6 / 11 (55%)	n.d.	n.d.	5 / 11 (45%) ^b	n.d.	n.d.	3 / 8 (38%) ^d
Mitchell 1985	5 / 5	0 / 5 (0%)	4 / 5 (80%)	n.d.	4 / 5 (80%)	1 / 5 (20%) ^b	n.d.	2 / 5 (40%) ^b	0 / 3 (0%) ^e
Oksanen 1986	49 / 50	21 / 49 (43%)	28 / 48 (58%)	n.d.	n.d.	5 / 45 (11%) ^b	n.d.	7 / 15 (47%) ^a	n.d.
Nozaki 2012	40 / 91	22 / 40 (55%)	31 / 41 (76%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	9 / 16 (56%)	8 / 16 (50%)
Pawate 2009	42 / 54	24 / 42 (57%) (0-348)	26 / 42 (62%) (15-668)	n.d.	n.d.	7 / 42 (17%) ^{b,1}	n.d.	9 / 16 (56%) ^a	8 / 42 (19%) ^d
Pentland 1985	16 / 19	5 / 16 (31%)	8 / 16 (50%)	n.d.	n.d.	5 / 16 (31%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Peteret 2010	11 / 11	7 / 11 (64%)	5 / 11 (45%)	n.d.	n.d.	1 / 11 (9%) ^b	n.d.	n.d.	6 / 11 (55%)
Said 2002	7 / 11	2 / 7 (29%)	5 / 7 (71%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Scott 1989	7 / 7	4 / 7 (57%) (0-37)	3 / 7 (43%) (16-288)	n.d.	3 / 6 (50%) (3-38)	n.d.	n.d.	4 / 7 (57%) ^{b,c}	2 / 7 (29%) ^e
Scott 2007	32 / 48	17 / 31 (55%)	23 / 32 (72%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	8 / 15 (53%) ^k	4 / 12 (33%) ^l
Sharma 1997	8 / 37	5 / 8 (63%)	5 / 8 (63%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Sohn 2013 ⁶	20 / 29	14 / 20 (70%)	16 / 20 (80%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	8 / 11 (73%) ^a	5 / 12 (42%)
Spencer 2004	11 / 21	5 / 11 (45%)	5 / 11 (45%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Stern 1985	30 / 33	13 / 30 (43%) (6-189)	12 / 30 (40%) (59-240)	n.d.	n.d.	3 / 30 (10%) ^{b,h}	n.d.	n.d.	n.d.
Stern 1987	8 / 8	4 / 8 (50%) (2-34)	4 / 8 (50%) (20-83)	n.d.	n.d.	0 / 8 (0%) ^b	n.d.	0 / 8 (0%) ^b	0 / 8 (0%) ^d
Tamouh 2002	11 / 11	7 / 11 (64%) (2-235)	10 / 11 (91%) (25-314)	n.d.	7 / 8 (88%) (3-30)	n.d.	n.d.	6 / 8 (75%) ^a	n.d.
Varron 2009	7 / 7	4 / 7 (57%) (Max. 52)	6 / 7 (86%) (Max. 900)	n.d.	n.d.	2 / 7 (29%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Walker 1961	7 / 7	2 / 7 (29%)	4 / 7 (57%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Wiederholt 1965	13 / 28	13 / 18 (72%)	8 / 13 (62%)	n.d.	n.d.	0 / 13 (0%) ^b	n.d.	n.d.	n.d.
Zalceek 1999	62 / 68	34 / 62 (55%) (5-220)	45 / 62 (73%)	n.d.	n.d.	2 / 46 (4%) ^{b,h}	n.d.	n.d.	20 / 54 (37%)
Summe	833 / 1116 (75%)	410 / 760 (54%)	479 / 749 (64%)	41 / 74 (55%)	41 / 74 (55%)	74 / 511 (14%)	1 / 7 (14%)	74 / 172 (43%)	97 / 285 (34%)

Übersicht über Liquoruntersuchungen bei Patienten mit Neurosarkoidose. Die Tabelle fasst die Häufigkeit abnormaler Liquorwerte bei Fallserien von mindestens 5 Patienten, welche in den Jahren zwischen Januar 1961 und Dezember 2012 veröffentlicht wurden, zusammen. Untersucht wurden Leukozytenzahl, Gesamtprotein, Albumin Liquor / Serum Quotient (Q_{alb}), Glukose, Laktat, intrathekale Immunglobulinsynthese und liquorspezifische oligoklonale Banden (OKB). Die Daten bestehen aus der Anzahl von betroffenen Patienten, der Gesamtanzahl untersuchter Patienten und dem prozentualen Wert.

^{a1} Fallserie beinhaltet 45 Patienten mit peripherer Neuropathie. ^{a2} beinhaltet Fälle aus der Literatur. ^{a3} Patienten mit Optikusneuropathie. ^{a4} ophthalmische Manifestationen. ^{a5} Polyradikulopathie. ^{a6} spinale Neurosarkoidose. ^a untersucht mit erhöhtem IgG-Index. ^b untersucht mit erhöhten Glukosewerten im Liquor. ^c untersucht mit IgG Syntheserate. ^d Methode nicht erwähnt. ^e Agaroselektrophorese. ^f isoelektrische Fokussierung. ^g bestimmt durch Antigen Immunoblot mit Kveim Material. ^h Liquor / Serum Quotient. ⁱ 6-7 Patienten mit erniedrigtem Glukosewert haben meningale Gadoliniumanreicherung. ^j exakte Patientenzahl nicht erwähnt. ^k untersucht mit erhöhtem IgG. ^l n.d.: nicht dokumentiert

In einer umfangreichen Literaturrecherche wurden insgesamt 44 Studien, die Daten von insgesamt 1116 Patienten mit Neurosarkoidose enthielten, identifiziert und vergleichend analysiert. Von 833 der 1116 Patienten wurden in den Studien ein oder mehrere Liquorparameter berichtet (Tabelle F) [9,11-13,18,28-66]. Die verschiedenen Untersuchungen umfassten zwischen 5 und 62 Patienten. Auf Grund der Seltenheit der Erkrankung haben die meisten Studien nur eine kleine Fallzahl und damit auch einen geringen Aussagewert. Naturgemäß unterschieden sich die Einschlusskriterien und Definitionen für Neurosarkoidose zwischen den einzelnen Studien. In einigen Studien wurden Patienten einbezogen, bei denen das zentrale und periphere Nervensystem betroffen war. Obwohl die Studien somit eine gewisse Heterogenität aufweisen, wurden die Daten aus den einzelnen Untersuchungen für die weiteren Auswertungen gepoolt. Insgesamt wurden bei 54% (410/760) der Patienten mit Neurosarkoidose erhöhte Zellzahlen im Liquor beobachtet (Tabelle F). Die höchste gemessene Zellzahl lag bei 575 Zellen/ μ l. Erhöhte Gesamtproteinwerte wurden in 64% (479/749) der Fälle beschrieben. Der höchste gemessene Gesamtproteinwert lag bei 1800 mg/dl. Daten zu Q_{Alb} wurden in 6 Studien berichtet, wobei bei 55% der Patienten (41/74) erhöhte Werte vorlagen [28,31,47,50,59,60]. Die Liquor-Glukosewerte waren lediglich bei 14% (74/511) der berichteten Fälle erniedrigt [9,11-13,18,28-30,33-36,42-44,46,48,54-56,58,59,64]. Die Laktatwerte im Liquor wurden bisher nicht systematisch untersucht. Nur eine Studie mit 7 Patienten enthielt Daten zu Laktatwerten im Liquor, wobei sich nur bei einem Patienten (14%) erhöhte Laktatwerte zeigten [46]. Verschiedene Studien enthielten ebenfalls Daten zu einer intrathekalen IgG-Synthese oder liquorspezifischen oligoklonalen Banden [9,11-13,18,28,30,31,33,38,41,44-48,50,51,54,59-63], wobei sich die verwendeten Methoden zum Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese wiederum zwischen den Studien unterschieden. Zusammenfassend wurde eine intrathekale IgG-Synthese in 43% (74/172) und oligoklonale Banden in 34% (97/285) der untersuchten Patienten gefunden. Eine intrathekale IgM- und IgA-Synthese wurde in den bisherigen Studien nicht systematisch analysiert [67].

Eine Betrachtung aller erhobenen diagnostischen Daten und das Zusammenfügen in einen gemeinsamen Kontext, wurde in dieser Art bisher noch nicht beschrieben. So ist z.B. der Vergleich von MRT Befunden mit Liquorparametern unter Berücksichtigung der Klinik in dieser Arbeit erstmalig aufgeführt.

4.2 Korrelation von Liquorbefunden von Patienten mit Neurosarkoidose mit diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung im MRT

4.2.1 Klassifizierung kernspintomographischer Befunde bei Patienten mit Neurosarkoidose

Um die Liquorparameter von Patienten mit Neurosarkoidose mit den Befunden aus MRT Untersuchungen in Beziehung zu setzen, wurden zunächst die MRT Aufnahmen der 22 Patienten, von denen die initialen Liquordaten vorhanden waren, bestimmten kernspintomographischen Subtypen der Neurosarkoidose zugeordnet. Die MRT Ergebnisse wurden hierbei, wie bereits einleitend beschrieben, in diffuse leptomeningeale, durale und parenchymale Manifestation, in Anlehnung an in der Literatur beschriebene MRT Klassifikationen der Neurosarkoidose, unterteilt [5,20,21].

10 Patienten hatten eine diffuse leptomeningeale Beteiligung (Abb. 3 A, B, F-H), die durch eine Gadoliniumanreicherung entlang der basalen und kortikalen leptomeningealen Furchen mit einem linearen (Abb. 3 A, B) oder knotigem (Abb. 3 F-H) Muster charakterisiert ist. Spinale MRT Untersuchungen lagen bei 6 der 10 Patienten mit diffuser leptomeningealer Anreicherung im cranialen MRT vor und zeigten diffuse spinale leptomeningeale Anreicherungen bei 5 Patienten (Abb. 3 C). Lokalisierte durale Läsionen zeigten sich bei 3 Patienten (Abb. 3 I). Gadolinium anreichernde und nicht-anreichernde parenchymale Läsionen gab es insgesamt bei 10 Patienten (Abb. 3 D, E), wobei bei 5 dieser Patienten beide Läsionen gleichzeitig vorlagen. Es ist anzumerken, dass einige Patienten in mehr als eine MRT Kategorie einzuteilen waren. VerlaufsmRTs lagen von 6 Patienten vor, die sich einer Verlaufsliquorpunktion während einer stabilen Phase der Erkrankung unterzogen hatten und die im Basis-MRT eine diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung zeigten. Im Vergleich zu den korrespondierenden Basis-MRTs zeigten alle VerlaufsmRTs keine oder zumindest eine reduzierte leptomeningeale Gadoliniumanreicherung.

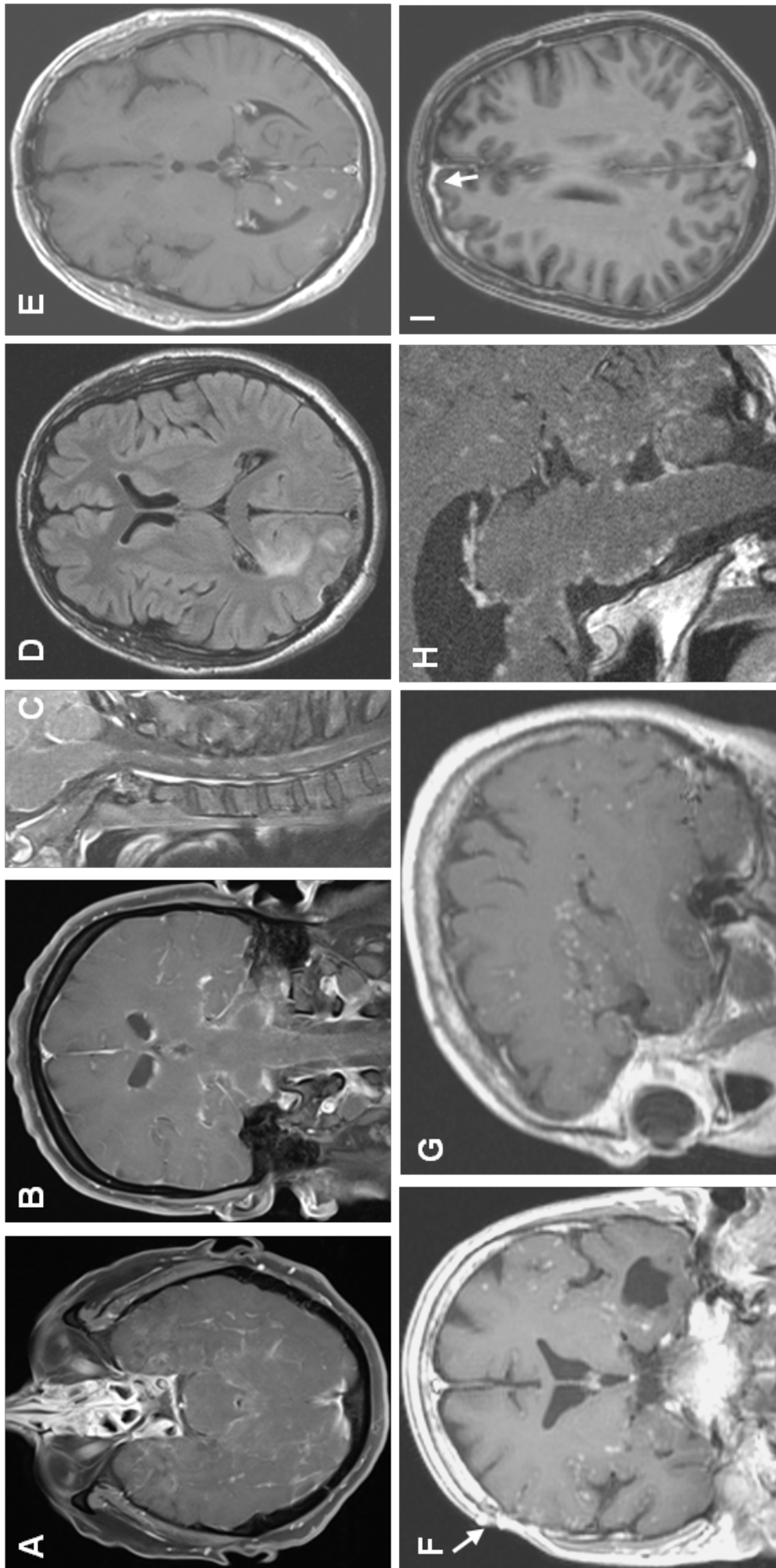


Abbildung 3: MRT Befunde von Patienten aus dieser Studie. (A,B) Gadolinium-(Gd)-angereicherte axiale und koronare T1 - gewichtete Aufnahmen mit diffuser leptomeningealer Anreicherung mit einem linearen Aspekt. (C) Eine sagittale Gd-angereicherte T1 - gewichtete Aufnahme desselben Patienten wie in A und B zeigt auch im cervicalen Rückenmark eine leptomeningeale Gd-Anreicherung. (F,G) Koronare und sagittale T1 - gewichtete Aufnahme mit einer diffusen leptomeningealen Gd-Anreicherung bei einem weiteren Patienten mit nodulärem Aspekt. Der Pfeil in F markiert einen rechtsparietalen Knochendefekt nach einer Gehirnbioptie. (H) Diffus knötige leptomeningeale Gd-Anreicherung in einer T1 gewichteten Aufnahme im Hirnstamm, vierten Ventrikel und Kleinhirn. (D,E) Axiale flüssigkeitsabgeschwächte Inversionskorrektur (FLAIR) und Gd-angereicherte T1 - gewichtete Aufnahme eines weiteren Patienten mit einer rechts occipitalen parenchymalen hyperintensiven Läsion mit Kontrastmittelanreicherung. (I) Axiale Gd-angereicherte T1 - gewichtete Aufnahme mit rechts frontaler duraler Anreicherung (Pfeil). Mit Ausnahme des Patienten in H, der eine Lungenbiopsie mit Nachweis einer Sarkoidose hatte, wurde in allen Fällen die Diagnose Neurosarkoidose durch eine Gehirnbioptie gesichert.

4.2.2 Liquorbefunde bei Patienten mit versus ohne diffuser leptomeningealer Kontrastmittelaufnahme im MRT

Eine Analyse der Liquordaten von Patienten mit (n=10) und ohne (n=12) diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung zeigte, dass Patienten mit diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung im MRT signifikant höhere Zellzahlen ($p=0,002$), Proteinkonzentrationen ($p=0,0005$), Q_{Alb} ($p=0,0005$) und Laktatwerte ($p=0,0003$), aber deutlich niedrigere Glukosewerte ($p=0,0002$) als Patienten ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung aufwiesen (Abb. 4a).

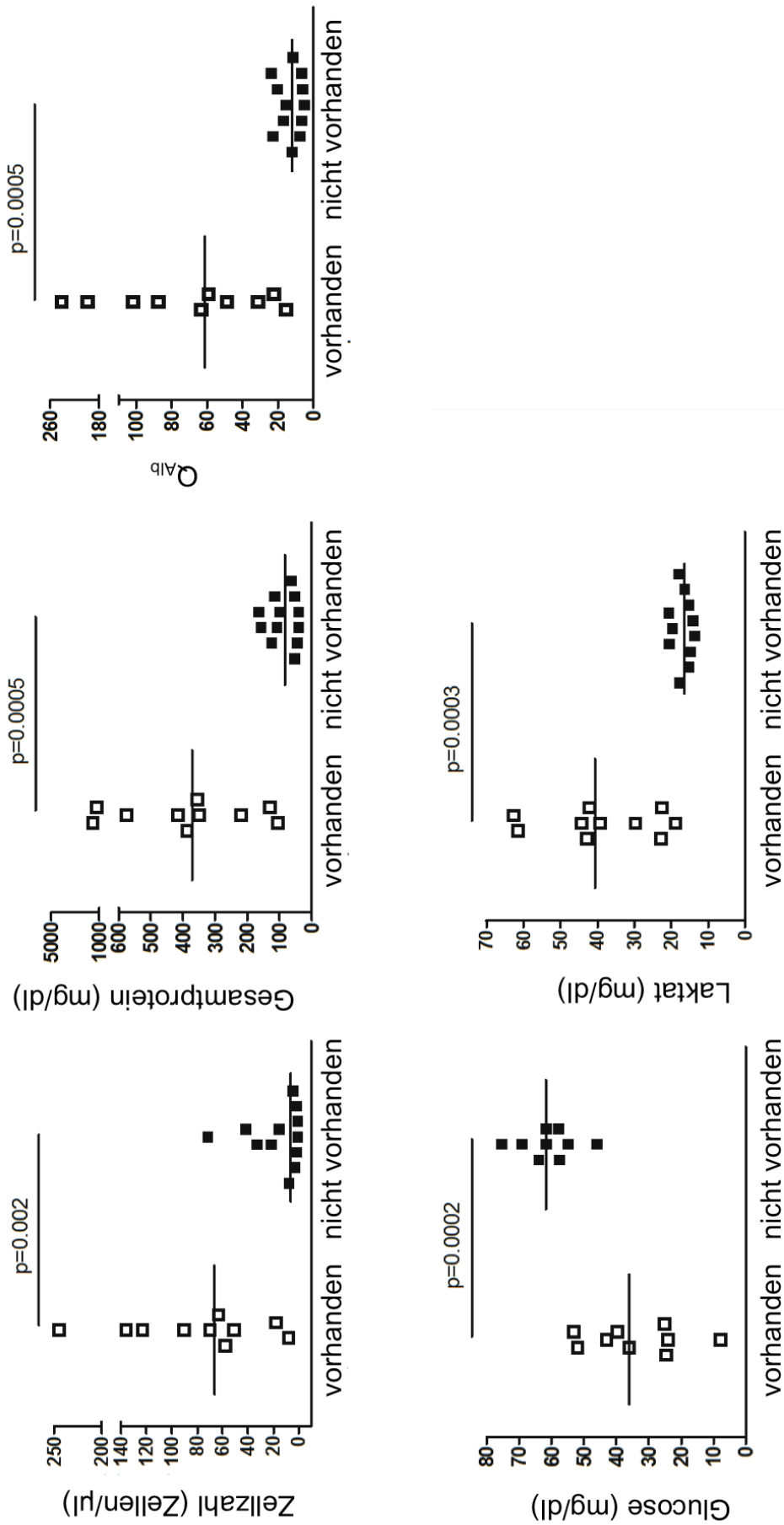


Abbildung 4a: Liquorzellzahl, Gesamtprotein, Albumin Liquor/Serum Quotient, Glucose und Laktatwerte gemessen bei Patienten mit Neurosarkoidose mit vorhandener (n=10) bzw. nicht vorhandener (n=12) diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung im MRT. Die Daten sind in dot plots dargestellt und die Mediane als horizontale Linien. Die statistische Signifikanz von Unterschieden, wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests berechnet.

Detaillierte Ergebnisse zu den Liquordaten bei Patienten mit und ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung sind in Tabelle G dargestellt.

Tabelle G: Ergebnisse der initialen Liquoruntersuchung von Patienten mit Neurosarkoidose mit und ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung im MRT. Leukozytenzahl, Gesamtproteinkonzentration, Glukose, Laktat, Albumin Liquor/Serum Quotient (Q_{Alb}), intrathekale IgG-, IgA-, IgM-Synthese und Nachweis oligoklonaler Banden (OKB) bei Patienten mit (n=10) und ohne (n=12) diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung im MRT. Die Daten sind entweder als Median (Wertebereich) oder als Anzahl/Gesamtzahl (Prozent) angegeben.

Liquorparameter	diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung	
	vorhanden	nicht vorhanden
Leukozytenzahl [Zellen/ μ l]	67 (8-245)	7 (1-72)
Leukozytenzahl ≥ 5 [Zellen/ μ l]	10/10 (100%)	7/12 (58%)
Leukozytenzahl ≥ 50 [Zellen/ μ l]	8/10 (80%)	1/12 (8%)
Gesamtprotein [mg/dl]	372 (104-1540)	83 (41-166)
Gesamtprotein ≥ 45 [mg/dl]	10/10 (100%)	10/12 (83%)
Gesamtprotein ≥ 200 [mg/dl]	8/10 (80%)	0/12 (0%)
Glukose [mg/dl]	36 (8-53)	62 (46-75)
Glukose ≤ 40 [mg/dl]	6/9 (67%)	0/9 (0%)
Laktat [mg/dl]	41 (19-63)	17 (14-21)
Laktat ≥ 20 [mg/dl]	9/10 (90%)	2/11 (18%)
Laktat ≥ 30 [mg/dl]	7/10 (70%)	0/11 (0%)
Q_{Alb} ($\times 10^{-3}$)	61 (15-241)	12 (5-24)
Q_{Alb} erhöht	10/10 (100%)	7/12 (58%)
Q_{Alb} erhöht ≥ 30	8/10 (80%)	0/12 (0%)
Intrathekale IgG Synthese	2/9 (22%)	1/11 (9%)
Intrathekale IgM Synthese	2/8 (25%)	2/10 (20%)
Intrathekale IgA Synthese	4/8 (50%)	1/9 (11%)
Liquorspezifische OKB	3/7 (43%)	1/11 (9%)

Die deutlichsten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen waren eine erhöhte Zellzahl von ≥ 50 pro μ l und ein erhöhtes Gesamteiweiß von ≥ 200 mg/dl, welche bei jeweils 80% (8/10) der Patienten mit leptomeningealer Gadoliniumanreicherung

vorhanden waren. Dahingegen war die Zellzahl $>50/\mu\text{l}$ nur bei 8% (1/12) und das Gesamteiweiß bei keinem der Patienten ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung auf Werte $>200\text{ mg/dl}$ erhöht.

Des Weiteren wurden erhöhte Laktatwerte $\geq 30\text{ mg/dl}$ in 70% und reduzierte Glukosewerte $\leq 40\text{ mg/dl}$ in 67% der Fälle bei Patienten mit diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung gemessen. Bei Patienten ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung konnten keine Veränderungen der Laktat- und Glukosewerte festgestellt werden.

Eine anhand von Liquor/Serum-Quotienten-Diagrammen nachgewiesene intrathekale Synthese von IgG, IgM und IgA, war etwas häufiger bei Patienten mit diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung (22%, 25% und 50%) als bei den Patienten ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung (9%, 20% und 11%; Tabelle G) nachzuweisen. Keiner dieser Unterschiede war jedoch signifikant. Ebenso wenig signifikant war der Unterschied im Auftreten liquorspezifischer oligoklonaler Banden. In beiden Gruppen zusammengenommen waren nur bei 22% (4/18) der Patienten oligoklonale Banden nachweisbar. Keiner der Patienten zeigte eine isolierte intrathekale IgG-Synthese. Alle Patienten mit intrathekaler IgG-Synthese produzierten zusätzlich intrathekal IgM oder IgA bzw. beides.

Zusammenfassend zeigt sich also ein signifikanter Unterschied in den Liquorparametern bei den Patienten mit versus ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung im MRT. Diese Tatsache lässt den Schluss zu, dass es eine Subgruppe von Patienten mit Neurosarkoidose geben könnte, welche charakterisiert ist durch diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung im MRT einhergehend mit spezifischen Veränderungen im Liquor wie höheren Zellzahlen, Proteinkonzentrationen, Q_{Alb} und Laktatwerten und deutlich niedrigeren Glukosewerten.

4.2.3 Antikörperindizes

Masernvirus-Antikörperindizes waren im Rahmen dieser Studie bei 6 Patienten, Rötelnvirus-Antikörperindizes bei 4 Patienten und Varizella Zoster Virus-Antikörperindizes von 12 Patienten vorhanden. Da lediglich bei einem Patienten ein erhöhter Antikörperindex für das Rötelnvirus (Antikörperindex = 4) festgestellt werden konnte und sonst keine weiteren erhöhten Antikörperindizes gemessen wurden, war es

nicht möglich die antiviralen Antikörperindizes mit MRT Befunden in Beziehung zu setzen.

4.2.4 Liquorzytologie

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung verschiedener Liquorzelltypen zwischen den Patienten mit und den Patienten ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung im MRT (Tabelle H).

Tabelle H: Resultate der Liquor-Zelldifferenzierung von Patienten mit Neurosarkoidose: 1. Bei der initialen Liquoruntersuchung (n=15) und 2. Bei den Patienten mit (n=8) und ohne (n=7) diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung im MRT. Angegeben ist jeweils der Median (Wertebereich) aller gezählten Zellen vom jeweiligen Zelltyp oder die Anzahl der Patienten, bei denen ein bestimmter Zelltyp detektiert wurde im Verhältnis zu der Gesamtzahl analysierter Patientenproben (Prozent).

Zelltyp	Diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung		
	Initiale Liquoruntersuchung	vorhanden	nicht vorhanden
Lymphozyten	85% (56-97%)	85% (56-88%)	85% (67-97%)
Lymphozyten nachweisbar	15/15 (100%)	8/8 (100%)	7/7 (100%)
Monozyten	7% (0-35%)	9% (0-35%)	6% (0-14%)
Monozyten nachweisbar	13/15 (87%)	7/8 (88%)	6/7 (86%)
Neutrophile	0.2% (0-18%)	0% (0-8%)	0.4% (0-18%)
Neutrophile nachweisbar	9/15 (60%)	4/8 (50%)	5/7 (71%)
Eosinophile	0% (0-3%)	0% (0-0.6%)	0% (0-3%)
Eosinophile nachweisbar	4/15 (27%)	2/8 (25%)	2/7 (29%)
aktivierte Lymphozyten	0.7% (0-4%)	1% (0-4%)	0.7% (0-3%)
aktivierte Lymphozyten nachweisbar	9/15 (60%)	4/8 (50%)	5/7 (71%)
Plasmazellen	0% (0-2%)	0% (0-2%)	0% (0-1%)
Plasmazellen nachweisbar	7/15 (47%)	4/8 (50%)	3/7 (43%)

Die Zelldifferenzierung zum Zeitpunkt der ersten Liquorpunktion zeigte hauptsächlich Lymphozyten und nur einige Monozyten. Neutrophile (maximal 18% aller Zellen im Liquor) waren bei 60% der Patienten detektierbar. Aktivierte Lymphozyten (max. 4%)

und Plasmazellen (max. 2%) waren bei jeweils ca. der Hälfte der Patienten vorzufinden. Eosinophile (max.3%) konnten nur bei 27% (bei 4 von 15) der Patienten nachgewiesen werden. Das lymphozytär dominierte Zellbild entspricht im Wesentlichen den in der bisherigen Literatur beschriebenen Befunden. Hinsichtlich der Zelldifferenzierung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung und der Gruppe ohne diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung im MRT.

4.3 Korrelation von Liquorbefunden von Patienten mit Neurosarkoidose mit klinischer Krankheitsaktivität

Um die Liquorparameter von Patienten mit Neurosarkoidose mit der klinischen Krankheitsaktivität in Beziehung zu setzen, wurden die Liquordaten anhand der Krankenakten unter Supervision durch zwei erfahrene Neurologen in solche von Patienten mit aktiver und in solche von Patienten mit stabiler Erkrankung eingeteilt. Die Liquorbefunde der Patienten mit aktiver Erkrankung umfassten alle initialen Liquorbefunde (da sich alle Patienten bei der ersten Punktion im aktiven Stadium der Erkrankung befanden) und die Ergebnisse der Verlaufspunktionen von Patienten mit zu diesem Zeitpunkt aktiver Erkrankung.

Die Liquorbefunde von Patienten in einer stabilen Erkrankungsphase stammten von Verlaufspunktionen, während der sich die Patienten nicht in einer aktiven Phase der Erkrankung befanden. Die Gruppe der Patienten in der aktiven Erkrankungsphase hatte signifikant höhere Liquorzellzahlen ($p=0,0002$), ein erhöhtes Gesamtprotein ($p=0,003$), Q_{Alb} ($p=0,004$) und erhöhte Laktatwerte ($p=0,01$), aber signifikant geringere Glukosewerte ($p=0,04$), als die Gruppe in der stabilen Erkrankungsphase (Abb. 4b).

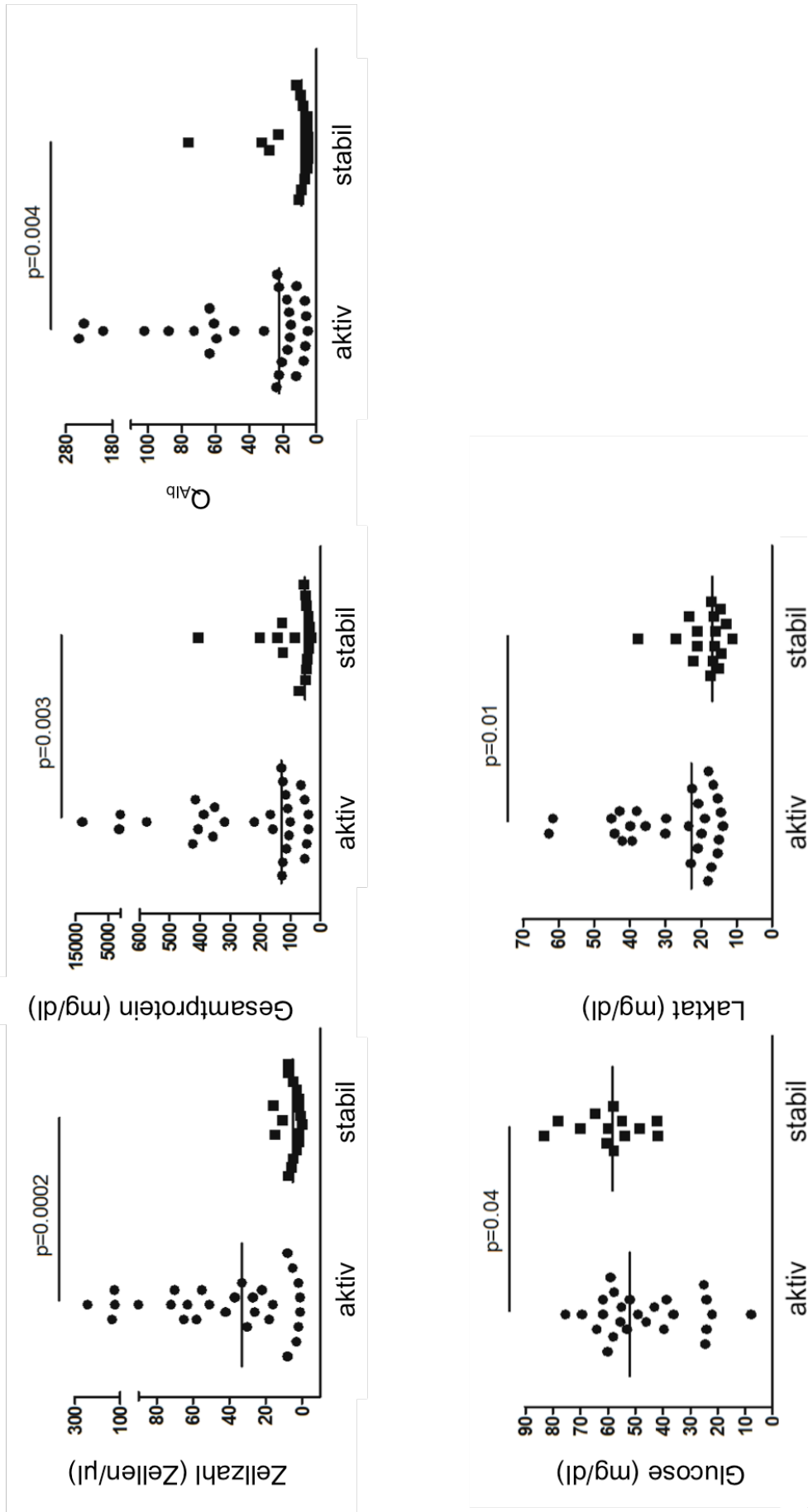


Abbildung 4b: Liquorbefunde von Neurosarkoidosepatienten in einer aktiven (n=29 Liquorproben) oder einer stabilen Erkrankungsphase (n=17 Liquorproben). Die Gruppe der Patienten mit aktiver Erkrankung umfasst Liquorproben aus der initialen Liquorpunktion (n=22 Patienten) und Folgeuntersuchungen von Patienten in einer klinisch aktiven Erkrankungsphase (n=7 Patienten). Alle Proben von Patienten in einer stabilen Erkrankungsphase stammen von Folgeuntersuchungen, die während einer klinisch stabilen Erkrankungsphase durchgeführt wurden. Die Daten sind in dot plots dargestellt und die Mediane als horizontale Linien. Die statistische Signifikanz der Unterschiede wurde anhand des Mann-Whitney-U-Tests ermittelt.

Detaillierte Ergebnisse der initialen Liquoruntersuchungen und der Folgeuntersuchungen während aktiven und stabilen Erkrankungsphasen sind in Tabelle I zusammengefasst.

Tabelle I: Liquorwerte der initialen Liquoruntersuchung (n=22) und in den Folgeuntersuchungen bei Neurosarkoidosepatienten in klinisch aktiver Erkrankungsphase (n=7) und in stabiler Erkrankungsphase (n=17). Leukozytenzahl, Gesamtproteinkonzentration, Glukose, Laktat, Q_{Alb} , intrathekale IgG-, IgM-, IgA-Produktion und OKB sind angegeben. Die Daten sind entweder im Median (Wertebereich) oder als Anzahl/Gesamtanzahl (prozentual) angegeben.

Liquorparameter	Liquor-Folgeuntersuchung		
	Initiale Liquoruntersuchung	aktive Erkrankung	stabile Erkrankung
Leukozyten	28 (1-245)	37 (26-125)	5 (0-16)
Leukozyten Zellzahl ≥ 5 Zellen/ μ l	17/22 (77%)	7/7 (100%)	9/17 (53%)
Leukozyten Zellzahl ≥ 20 Zellen/ μ l	12/22 (55%)	7/7 (100%)	0/17 (0%)
Gesamtprotein [mg/dl]	128 (41-1540)	318 (113-13038)	52 (32-407)
Gesamtprotein ≥ 45 [mg/dl]	19/22 (86%)	7/7 (100%)	13/17 (76%)
Gesamtprotein ≥ 100 [mg/dl]	16/22 (73%)	7/7 (100%)	5/17 (29%)
Glukose [mg/dl]	53 (8-75)	49 (22-60)	58 (42-83)
Glukose ≤ 40 [mg/dl]	6/22 (27%)	3/7 (43%)	0/13 (0%)
Laktat [mg/dl]	21 (14-63)	36 (17-45)	17 (11-38)
Laktat ≥ 20 [mg/dl]	11/21 (52%)	6/7 (86%)	6/17 (35%)
Q_{Alb} ($\times 10^{-3}$)	22 (5-241)	61 (16-251)	9 (5-76)
Erhöhtes Q_{Alb}	17/22 (77%)	7/7 (100%)	8/16 (50%)
Erhöhtes $Q_{Alb} \geq 15$	15/22 (68%)	7/7 (100%)	4/16 (25%)
Intrathekale IgG Synthese	3/20 (15%)	1/7 (14%)	0/15 (0%)
Intrathekale IgM Synthese	4/18 (22%)	2/6 (33%)	0/14 (0%)
Intrathekale IgA Synthese	5/17 (29%)	2/6 (33%)	1/13 (8%)
Liquorspezifische OKB	4/18 (22%)	2/7 (29%)	1/15 (7%)

4.4 Longitudinale Untersuchungen intraindividuelle Verlaufspunktionen

Es konnten ebenfalls longitudinale Veränderungen von Liquorparametern bei insgesamt 24 Patienten analysiert werden, bei denen im Verlauf mehrere Lumbalpunktionen

durchgeführt wurden. Dies erfolgte sowohl im aktiven Stadium als auch im stabilen Stadium der Erkrankung. Patienten in einer stabilen Phase der Erkrankung (n=17) hatten eine signifikant geringere Zellzahl ($p=0,001$), ein geringeres Gesamtprotein ($p=0,002$), Q_{Alb} ($p=0,0002$) und geringere Laktatwerte ($p=0,04$) sowie signifikant höhere Glukosewerte ($p=0,04$) als Patienten in der aktiven Phase der Erkrankung (n=7) (Abb. 4c).

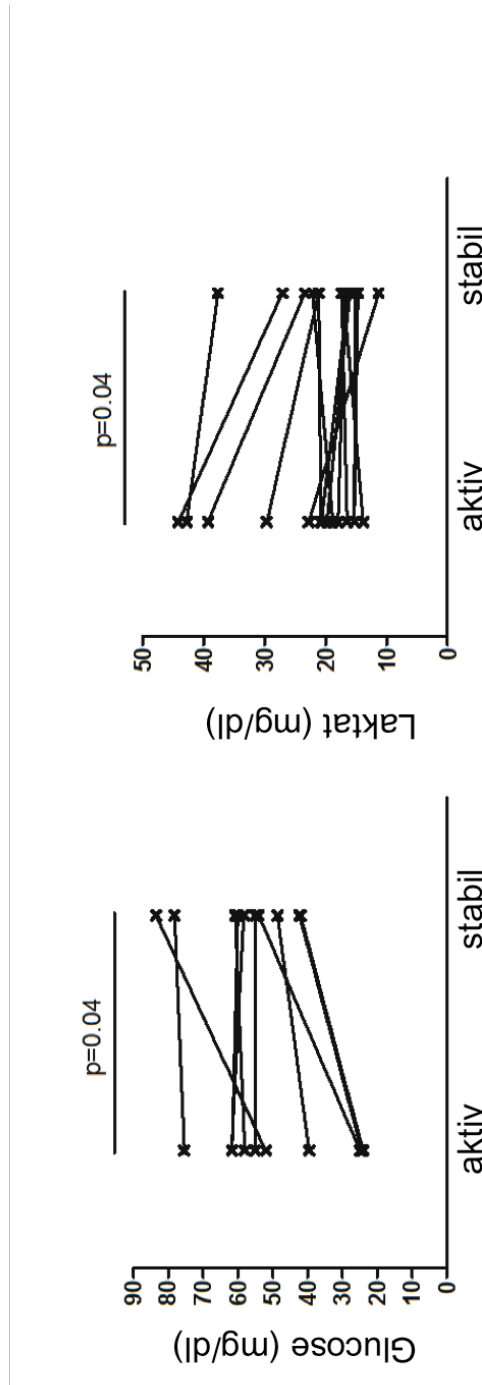
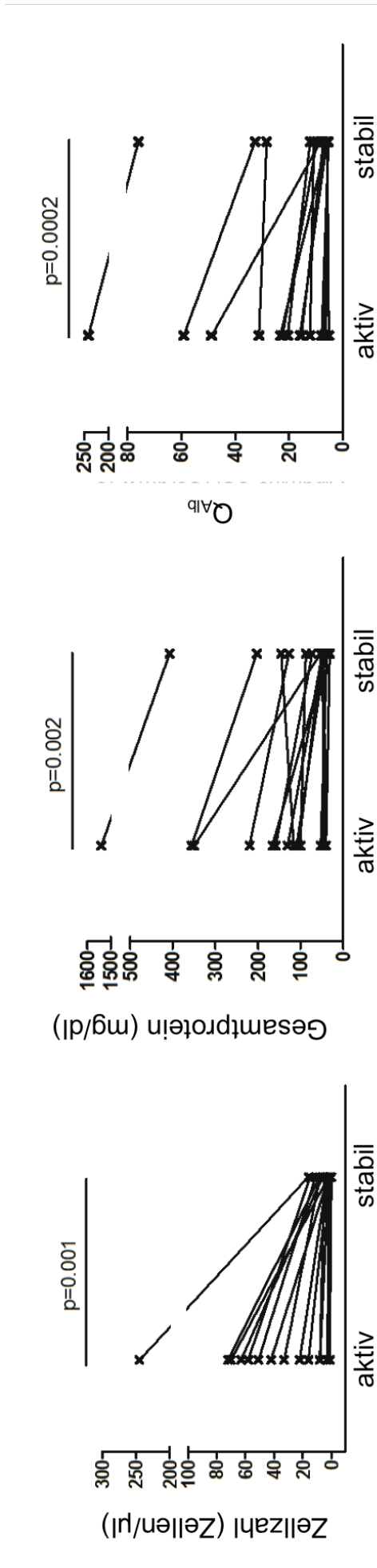


Abbildung 4c: Intraindividuelle Veränderungen der Liquorzellzahl ($n=15$), des Gesamtproteins ($n=15$), des Albumin Liquor/Serum Quotienten ($n=14$), der Glukosekonzentration ($n=11$) und des Laktatwertes ($n=14$) zwischen der initialen Lumbalpunktion (alle Patienten in klinisch aktiver Phase) und Folgeuntersuchung (Patienten in stabiler Phase). Die statistische Signifikanz der Unterschiede wurde anhand des Wilcoxon-Tests ermittelt.

Bei einem Patienten mit initial nachweisbaren oligoklonalen Banden im Liquor waren diese im Verlauf unter immunsuppressiver Therapie nicht mehr nachweisbar. Ein weiterer Patient mit initial nicht nachweisbaren oligoklonalen Banden entwickelte sechs Wochen nach der ersten Liquorpunktion und während des weiteren Verlaufs nachweisbare oligoklonale Banden unter einer aus klinischer Sicht erfolgreichen immunsuppressiven Therapie.

Zusammenfassend konnten wir in der vorliegenden Studie die Routineparameter Liquorzellzahl, Gesamtprotein, Albumin als Liquor/Serum-Quotient, Laktatwert und die Glukosekonzentration als mögliche paraklinische Verlaufparameter etablieren. Dies konnte sowohl im Gruppenvergleich als auch in intraindividuellen Verlaufskontrollen gezeigt werden. Insbesondere die Liquorzellzahl, das Gesamtprotein und der Albumin Liquor/Serum-Quotient bieten sich zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zum Therapiemonitoring an.

5 Diskussion

Diese Arbeit hat zwei Kernaussagen:

1. Bei Patienten mit Neurosarkoidose bestehen signifikante Assoziationen zwischen Liquorparametern und der Anwesenheit von diffusen leptomeningealen Gadoliniumanreicherungen im MRT.
2. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Liquorparametern und MRT-Befunden und der klinischen Aktivität der Erkrankung.

Die eingangs gestellten Fragen,

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen MRT Befunden und Liquorparametern bei Patienten mit Neurosarkoidose?
2. Geht eine diffuse leptomeningeale Kontrastmittelanreicherung mit einem bestimmten Liquorprofil einher?
3. Können Subtypen der Neurosarkoidose anhand von Bildgebung und Liquorparametern charakterisiert werden?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Neurosarkoidose und Liquorparametern?

können somit insgesamt jeweils mit ja beantwortet werden, was im Folgenden eingehender diskutiert wird.

Diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherungen in verschiedenen Arealen des Gehirns sind ein charakteristisches kernspintomographisches Merkmal für die Neurosarkoidose, welches sich bei 40% der Patienten findet [5,6,13,18,32,68]. Im Gegensatz zu Patienten mit diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung, waren pathologische Veränderungen der Liquorparameter bei Neurosarkoidose Patienten mit lokalisierter duraler oder parenchymaler Manifestation deutlich seltener und weniger stark ausgeprägt. Ein möglicher Grund hierfür könnte die diffuse Ausbreitung der Entzündung beim leptomeningealen Befall im Gegensatz zur eher lokalisierten Entzündung bei duraler oder parenchymaler Manifestation sein. Eine lymphozytäre Pleozytose im Liquor, die häufiger bei diffus leptomeningealem Befall auftritt, zeigt diese

verstärkte Entzündungsreaktion an. Diese verstärkte Entzündungsreaktion geht ebenfalls mit einer Störung der Bluthirnschranke einher, wie sie anhand eines erhöhten Albuminquotienten nachgewiesen werden konnte. Durch einen höheren Zellumsatz kommt es eventuell zu vermehrter Laktatbildung und einem Abbau von Glukose, wie bei Patienten mit leptomeningealem Befall vermehrt messbar.

Da Laktat im Gegensatz zur Glukose im Liquor unabhängig vom Serumgehalt ist, könnte es einen möglichen Krankheitsaktivitätsmarker, zumindest bei leptomeningealem Befall, darstellen.

Es ist anzunehmen, dass die Schwankungsbreite der Liquordaten in vorherigen Studien (siehe Anhang 1) zumindestens teilweise aus einem heterogenen Patientenkollektiv, das nicht gemäß MRT Kriterien eingeteilt war, resultiert. Eine klare Einteilung der Patienten nach ihrem MRT Befund unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und von Liquorbefunden erfolgte in bisherigen Studien nicht. Dies könnte unter Umständen jedoch die Möglichkeit bieten der Diagnose „Neurosarkoidose“, ohne eine mitunter risikoreiche ZNS-Biopsie, näher zu kommen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass Liquoranalysen zur diagnostischen Zuordnung verschiedener ZNS Manifestationen der Sarkoidose beitragen können. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen zudem, dass Liquordaten bei Patienten mit Neurosarkoidose im Zusammenhang mit und unter Berücksichtigung von kernspintomographischen Befunden interpretiert werden sollten. Erwähnenswert ist ebenfalls, dass die korrekte Identifikation der verschiedenen ZNS Manifestationen der Sarkoidose für therapeutische Entscheidungen und die Prognosebestimmung wichtig sein können. Zum Beispiel entwickelten zwei der Patienten aus dieser Studie während ihrer Krankheitsphase einen Hydrozephalus und beide zeigten eine diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung im MRT.

Das Liquorprofil der untersuchten Neurosarkoidosepatienten mit diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung war charakterisiert durch eine mittelgradige lymphozytäre Pleozytose mit bis zu 250 Zellen/ μ l. Eine lymphozytäre Pleozytose mit aktivierten Lymphozyten und Plasmazellen wurde bei etwa der Hälfte der Patienten (n=15) gemessen. Des Weiteren zeigten sich ein erhöhtes Gesamtprotein, Q_{Alb} und erhöhte Laktatwerte sowie erniedrigte Glukosewerte. In diesem Zusammenhang erscheint bemerkenswert, dass solche Liquorbefunde denen einiger infektiöser Meningitiden (z.B. Neuroborreliose, Neurotuberkulose, Neurosyphilis) ähneln. Wenn bei

Untersuchungen zum Ausschluss derartiger Infektionen das oben beschriebene Liquorprofil vorliegt, kann die Diagnose Neurosarkoidose in dieser Situation somit nicht vorzeitig ausgeschlossen werden.

Wichtige Differenzialdiagnosen der Neurosarkoidose sind die Neurotuberkulose, die mit einer intrathekalen IgA Synthese einhergeht [24,69] und die Neuroborreliose, bei der eine intrathekale IgM Synthese [24] typisch ist. Eine intrathekale Synthese von IgA war bei 50% und von IgM bei 25% der Patienten mit diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung zu beobachten und macht so eine klare Unterscheidung dieser Erkrankungen anhand des Musters einer intrathekalen Immunglobulinsynthese schwierig. Bei der Neurosarkoidose ist im Unterschied zur Neurotuberkulose jedoch kein Erregernachweis in Form von Kulturen oder mittels PCR möglich, der Tuberkulintest ist negativ, der klinische Verlauf ist weniger aggressiv und es gibt keine Verbesserung unter antituberkulöser Therapie. Die MRT Läsionen sind bei Neurosarkoidose diffuser und kleiner als bei der tuberkulösen Meningitis [9].

Der Nachweis liquorspezifischer oligoklonaler Banden in der ersten Liquoruntersuchung bei 22% der Patienten aus dieser Studie war weitestgehend ähnlich zum Mittelwert von 34% in den vorangegangenen Studien. Bei einem Patienten waren die liquorspezifischen oligoklonalen Banden in einer Verlaufsuntersuchung nicht mehr nachweisbar. Obwohl nicht spezifisch für Neurosarkoidose, kann der Verlust von oligoklonalen Banden im Krankheitsverlauf ein wichtiges Unterscheidungskriterium zur Multiplen Sklerose (MS) sein, bei der oligoklonale Banden im Krankheitsverlauf immer persistieren [59,70,71]. Die intrathekale Synthese von antiviralen Antikörpern stellt einen häufigen Befund bei MS Patienten dar [26,72]. Eine intrathekale antivirale Antikörpersynthese war bei den Neurosarkoidosepatienten der aktuellen Studie nur äußerst selten nachweisbar und ist somit ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zur MS.

Obgleich der Nachweis von eosinophilen Granulozyten im Liquor als möglicher Parameter zur Detektion einer Neurosarkoidose vormals diskutiert wurde [73-76], zeigen unsere aktuellen Daten, dass diese Zellen im Liquor von Patienten mit Neurosarkoidose nur selten nachgewiesen werden können, so dass dieser Parameter nur eine begrenzte diagnostische Relevanz hat.

In früheren Studien wurde berichtet, dass über 30% der Neurosarkoidose Patienten normale Liquorparameter aufweisen [5,12]. In der aktuellen Studie hatte lediglich ein Patient (1/22) bei der ersten Liquoruntersuchung normale Werte. Dieser Patient hatte eine einzelne bioptisch gesicherte und im MRT umschriebene dural KM-anreichernde Läsion [Abb. 3I]. Auch in den 24 Liquorfolgeuntersuchungen fanden sich lediglich bei einem Patienten normale Liquorwerte. Diese Diskrepanz zu den vorherigen Studien, bei denen teilweise eine sehr heterogene Patientenklientel einbezogen wurde, lässt sich durch die angewandten strikten Einzugskriterien in der aktuellen Studie erklären. Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit sprechen somit dafür, dass bei Patienten mit wahrscheinlicher und definitiver Neurosarkoidose normale Liquorparameter tatsächlich selten sind.

Die Korrelation der Liquorparameter mit der klinischen Aktivität, sowohl im Gruppenvergleich als auch im intraindividuellen Vergleich, zeigt, dass bei Patienten mit Neurosarkoidose Veränderungen der Liquorzellzahl, des Gesamtproteins, des Q_{Alb} , des Laktatwertes und des Glukosewertes signifikant mit der klinischen Erkrankungsaktivität assoziiert sind. Verlaufs-MRTs lagen von 6 Patienten vor, die sich einer Verlaufsliquorpunktion während einer stabilen Phase der Erkrankung unterzogen hatten und die im Basis-MRT eine diffuse leptomeningeale Gadoliniumanreicherung zeigten. Im Vergleich zu den korrespondierenden Basis-MRTs zeigten alle Verlaufs-MRTs keine oder zumindest eine reduzierte leptomeningeale Gadoliniumanreicherung. Dies legt nahe, dass klinische Erkrankungsaktivität, Gadoliniumanreicherung im MRT und pathologische Liquorparameter in Zusammenhang stehen. Diese Ergebnisse legen somit nahe, dass Liquorparameter zum Monitoring der klinischen Erkrankungsaktivität und des Therapieansprechens bei Patienten mit Neurosarkoidose herangezogen werden können.

Durch die niedrige Prävalenz der Neurosarkoidose ist es schwierig große Fallserien zusammen zu stellen [18]. Das in dieser Arbeit vorliegende Kollektiv von $n=25$ Patienten ist im Vergleich zu anderen Untersuchungen relativ groß. In der Tat gibt es lediglich vier weitere Studien mit verfügbaren Liquordaten, die eine größere Patientenzahl (37-69 Patienten) aufweisen. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Neurosarkoidose sind prospektive Studien nur schwer durchführbar. Retrospektive Studien haben den Vorteil, dass sie ethisch unbedenklich und weniger

zeitaufwändig als prospektive Studien sind. Nachteile retrospektiver Studien und somit auch eine Einschränkung dieser Arbeit sind, dass sie Hypothesen zwar aufstellen jedoch nur schwerlich überprüfen können, dass man die Richtung eines Kausalzusammenhanges nicht endgültig klären kann und dass retrospektive Studien anfällig für Fehler sind. Dies ist dadurch bedingt, dass bestimmte Sachverhalte durch fehlende oder unvollständige Daten nicht geklärt werden können.

Eine weitere potentielle Einschränkung der vorliegenden Untersuchung kann die bleibende diagnostische Unschärfe der Diagnose Neurosarkoidose sein. Es konnte bei lediglich 7 der 25 Patienten (28%) die Diagnose einer Neurosarkoidose durch eine ZNS-Biopsie gesichert werden. Nur diese Patienten erfüllten somit das Kriterium einer definitiven Neurosarkoidose nach Zajicek. Wenngleich eine höhere Prozentzahl von Patienten mit biopsiegesicherter Neurosarkoidose wünschenswert gewesen wäre, ist der prozentuale Anteil der biopsiegesicherten Fälle der aktuellen Studie ähnlich der Anzahl aus vorangegangenen Studien [10,13,18,51,53,63]. Der Anteil durch eine ZNS-Biopsie gestützter Diagnosen einer Neurosarkoidose in der aktuellen Arbeit, entspricht somit der aktuellen klinischen Praxis, bei der Patienten mit dem Verdacht auf Neurosarkoidose und biopsiegesicherter systemischer Sarkoidose nicht routinemäßig ZNS biopsiert werden.

Die Klinik und die bildgebende Diagnostik zeigen, wie einleitend beschrieben, ein breites Spektrum, was die Frage nach der Ursache für diese Heterogenität aufwirft. Warum gibt es so viele unterschiedliche Reaktionsmuster auf den scheinbar gleichen Krankheitsprozess?

Auf diese Frage wird es vielleicht in Zukunft eine Antwort geben. Zur jetzigen Zeit lassen sich dazu nur Vermutungen anstellen. Jeder Mensch ist einzigartig in seiner Genetik (ausgenommen eineiige Zwillinge) und in seiner individuellen Exposition zu Mikroorganismen und Umwelteinflüssen. Dies lässt Spielraum für unterschiedliche Reaktionen auf einen gemeinsamen Auslöser. Vielleicht spielen aber auch unterschiedliche Auslöser, die wiederum zu unterschiedlichen Reaktionen führen, eine Rolle.

Zusammenfassend zeigt die aktuelle ausführliche Analyse der Liquordaten von 25 Patienten mit wahrscheinlicher oder definitiver Neurosarkoidose nach den Zajicek

Kriterien, dass eine Neurosarkoidose mit diffuser leptomeningealer Gadoliniumanreicherung im MRT mit bestimmten Liquorveränderungen assoziiert ist, die denen einiger Formen einer infektiösen Meningitis gleichen. Liquorparameter können somit bei der Unterscheidung verschiedener radiologischer und pathologischer Manifestationen der Neurosarkoidose hilfreich sein. Des Weiteren können Liquoruntersuchungen zum Monitoring der Erkrankungsaktivität herangezogen werden. Zusammenfassend sollten sich die hier gezeigten Resultate bei der Interpretation von Liquorbefunden bei Patienten mit Neurosarkoidose als nützlich erweisen.

Als Ausblick wäre die Identifikation eines Biomarkers wünschenswert, der nicht-invasiv bestimmt werden kann und die diagnostische Sicherheit bei Neurosarkoidose erhöht. Der lösliche Interleukin 2 Rezeptor (sIL2-R) wird von aktivierten T-Zellen exprimiert. Die CD4+ T-Helfer Zellen akkumulieren bei Sarkoidose und sind an der Entstehung der Granulome maßgeblich beteiligt. Die Messung des sIL2-R im Serum und im Liquor bei Patienten mit Neurosarkoidose und im Vergleich bei Patienten mit anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS wie MS, Vaskulitis und bakteriellen oder viralen Infektionen, stellt einen neuen Ansatz dar [64]. Die gemessenen sIL2-R Werte waren bei Patienten mit Neurosarkoidose signifikant höher als bei den Patienten mit MS oder ZNS-Vaskulitis. Die infektiösen ZNS-Erkrankungen wiesen ähnlich hohe und zum Teil noch höhere Werte auf. Zur weiteren Differenzierung kann dabei auf klinische Unterschiede, Zellzahl und Zelldifferenzierung zurückgegriffen werden. Mit einer Sensitivität von 61% und einer Spezifität von 93% scheint die Messung des sIL2-R ein weiterer sinnvoller Baustein zu sein. Die Sensitivität steigt sogar auf 94%, wenn Patienten die zum Zeitpunkt der Messung schon behandelt wurden oder nur eine leichte Krankheitsaktivität aufwiesen nicht mit einbezogen werden [64]. Im Vergleich hat ACE lediglich eine Sensitivität von 24-55% und verliert damit zunehmend an Bedeutung [64]. Nach wie vor bleibt jedoch die histologische Untersuchung das sicherste Verfahren zur Diagnosefindung. Mit jedem weiteren Baustein aus den Bereichen Labordiagnostik und bildgebende Verfahren kommen wir dem Ziel eine schnelle und wenig invasive Methode zu finden, welche die Diagnose „Neurosarkoidose“ sichert, jedoch ein Stück näher.

6 Literaturverzeichnis/Quellenangabe

- [1] Ted M. Burns, MD. Neurosarcoidosis. *Arch Neurol.* 2003;60:1166-1168.
- [2] J. Müller-Quernheim. Sarcoidosis: immunopathogenetic concepts and their clinical application. *Eur Respir J* 1998; 12:716-738.
- [3] Dubrey S, Shah S, Hardman T, Sharma R. Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology. *Postgrad Med J* 2014;90:582-589.
- [4] Herold G. *Innere Medizin*, 2009;394-396.
- [5] Terushkin V, Stern BJ, Judson MA, Hagiwara M, Pramanik B, Sanchez M, Prystowsky S. Neurosarcoidosis: presentations and management. *Neurologist*, 2010;16:2-15.
- [6] Nowak DA, Widenka DC. Neurosarcoidosis: a review of its intracranial manifestation. *J Neurol*, 2001;248:363-72.
- [7] Nowak DA, Gumprecht H, Widenka DC, Stölzle A, Lumenta CB. Solitary sarcoid granulomatosis mimicking meningioma. *J Neurosurg*, 2000;93:897.
- [8] Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*, 1997;336:1224-34.
- [9] Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B. Neurosarcoidosis. Clinical description of 7 cases with a proposal for a new diagnostic strategy. *J Neurol*, 2006;253:488-95.
- [10] Hoitsma E, Drent M, Sharma OP. A pragmatic approach to diagnosing and treating neurosarcoidosis in the 21st century. *Curr Opin Pulm Med*, 2010;16:472-9.
- [11] Joseph FG, Scolding NJ. Neurosarcoidosis: a study of 30 new cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009;80:297-304.
- [12] Oksanen V. Neurosarcoidosis: clinical presentations and course in 50 patients. *Acta Neurol Scand*, 1986;73:283-90.
- [13] Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, Scadding JW, Thompson EJ, Chamoun V, Miller DH, McDonald WI, Mitchell D. Central nervous system sarcoidosis - diagnosis and management. *QJM*, 1999;92:103-117.
- [14] De Broff B, Donahue S. Bilateral optic neuropathy as the initial manifestation of systemic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*, 1993;116:108-11.
- [15] Randeva HS, Davison R, Chamoun V, Bouloux P-MG. Isolated neurosarcoidosis - a diagnostic enigma: case report and discussion. *Endocrine*, 2002;17:241-7.

- [16] Murialdo G, Tamagno G. Endocrine aspects of neurosarcoidosis. *J Endocrinol Invest*, 2002;25:650-62.
- [17] Holzapfel R, Mäurer M. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie*, 2011;12(3):280-283.
- [18] Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *QJM*, 2009;102:449-60.
- [19] Wildemann B, Oschmann P, Reiber H. *Neurologische Labordiagnostik*. Georg Thieme Verlag. F2006, ISBN 3131365919.
- [20] Shah R, Roberson GH, Cure JK. Correlation of MR imaging findings and clinical manifestations in neurosarcoidosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009;30:953-61.
- [21] Sherman JL, Stern BJ. Sarcoidosis of the CNS: comparison of unenhanced and enhanced MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1990;11:915-23.
- [22] Zimmermann M, Otto C, Gonzalez JB, Prokop S, Ruprecht K. Cellular origin and diagnostic significance of high-fluorescent cells in cerebrospinal fluid detected by the XE-5000 hematology analyzer. *Int J Lab Hematol*, 2013.
- [23] Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) - a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci*, 1994;122:189-203.
- [24] Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci*, 2001;184:101-22.
- [25] Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur J Neurol*, 2006;13:913-22.
- [26] Jarius S, Eichhorn P, Jacobi C, Wildemann B, Wick M, Voltz R. The intrathecal, polyspecific antiviral immune response: specific for MS or a general marker of CNS autoimmunity? *J Neurol Sci*, 2009;280:98-100.
- [27] Otto C, Oltmann A, Stein A, Frenzel K, Schroeter J, Habbel P, Gärtner B, Hofmann J, Ruprecht K. Intrathecal EBV antibodies are part of the polyspecific immune response in multiple sclerosis. *Neurology*, 2011;76:1316-21.
- [28] Borucki SJ, Nguyen BV, Ladoulis CT, McKendall RR. Cerebrospinal fluid immunoglobulin abnormalities in neurosarcoidosis. *Arch Neurol*, 1989;46:270-3.
- [29] Burns TM, Dyck PJ, Aksamit AJ. The natural history and long-term outcome of 57 limb sarcoidosis neuropathy cases. *J Neurol Sci*, 2006;244:77-87.

- [30] Chapelon C, Ziza JM, Piette JC, Levy Y, Raguin G, Wechsler B, Bitker MO, Blétry O, Laplane Dominique, Bousser MG, Godeau P. Neurosarcoidosis: signs, course and treatment in 35 confirmed cases. *Medicine (Baltimore)*, 1990;69:261-76.
- [31] Christenson RH, Behlmer P, Howard Jr JF, Winfield JB, Silverman LM. Interpretation of cerebrospinal fluid protein assays in various neurologic diseases. *Clin Chem*, 1983;29:1028-30.
- [32] Christoforidis GA, Spickler EM, Recio MV, Mehta BM. MR of CNS sarcoidosis: correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999;20:655-69.
- [33] Cohen-Aubart F, Galanaud D, Grabli D, Haroche J, Amoura Z, Chapelon-Abric C, Lyon-Caen O, Valeyre D, Piette J-C. Spinal cord sarcoidosis: clinical and laboratory profile and outcome of 31 patients in a case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 2010;89:133-40.
- [34] Delaney P. Neurologic manifestations in sarcoidosis: review of the literature, with a report of 23 cases. *Ann Intern Med*, 1977;87:336-45.
- [35] Douglas AC, Maloney AF. Sarcoidosis of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1973;36:1024-33.
- [36] Frohman LP, Guirgis M, Turbin RE, Bielory L. Sarcoidosis of the anterior visual pathway: 24 new cases. *J Neuroophthalmol*, 2003;23:190-7.
- [37] Gaines JD, Eckman PB, Remington JS. Low CSF glucose level in sarcoidosis involving the central nervous system. *Arch Intern Med*, 1970;125:333-6.
- [38] Graham EM, Ellis CJ, Sanders MD, McDonald WI. Optic neuropathy in sarcoidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986;49:756-63.
- [39] Herring AB, Urich H. Sarcoidosis of the central nervous system. *J Neurol Sci*, 1969;9:405-22.
- [40] Junger SS, Stern BJ, Levine SR, Sipos E, Marti-Masso JF. Intramedullary spinal sarcoidosis: clinical and magnetic resonance imaging characteristics. *Neurology*, 1993;43:333-7.
- [41] Kellinghaus C, Schilling M, Ludemann P. Neurosarcoidosis: clinical experience and diagnostic pitfalls. *Eur Neurol*, 2004;51:84-8.
- [42] Koczman JJ, Rouleau J, Gaunt M, Kardon RH, Wall M, Lee AG. Neuro-ophthalmic sarcoidosis: the University of Iowa experience. *Semin Ophthalmol*, 2008;23:157-68.

- [43] Koffman B, Junck L, Elias SB, Feit HW, Levine SR. Polyradiculopathy in sarcoidosis. *Muscle Nerve*, 1999;22:608-13.
- [44] Matthews WB. Sarcoidosis of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1965;28:23-9.
- [45] McLean BN, Mitchell DN, Thompson EJ. Local synthesis of specific IgG in the cerebrospinal fluid of patients with neurosarcoidosis detected by antigen immunoblotting using Kveim material. *J Neurol Sci*, 1990;99:165-75.
- [46] Miller DH, Kendall BE, Barter S, Johnson G, MacManus DG, Logsdail SJ, Ormerod IEC, McDonald WI. Magnetic resonance imaging in central nervous system sarcoidosis. *Neurology*, 1988;38:378-83.
- [47] Mitchell JD, Yap PL, Milne LA, Lachmann PJ, Pentland B. Immunological studies on the cerebrospinal fluid in neurological sarcoidosis. *J Neuroimmunol*, 1985;7:249-53.
- [48] Pentland B, Mitchell JD, Cull RE, Ford MJ. Central nervous systemsarcoidosis. *Q JMed*, 1985;56:457-65.
- [49] Said G, Lacroix C, Plante-Bordeneuve V, Le Page L, Pico F, Presles O, Senant J, Remy P, Rondepierre P, Mallecourt J. Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy: a clinicopathological study of 11 patients. *Brain*, 2002;125:264-75.
- [50] Scott TF, Seay AR, Goust JM. Pattern and concentration of IgG in cerebrospinal fluid in neurosarcoidosis. *Neurology*, 1989;39:1637-9.
- [51] Scott TF, Yandora K, Valeri A, Chieffe C, Schramke C. Aggressive therapy for neurosarcoidosis: long-term follow-up of 48 treated patients. *Arch Neurol*, 2007;64:691-6.
- [52] Sharma OP. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest*, 1997;112:220-8.
- [53] Spencer TS, Campellone JV, Maldonado I, Huang N, Usmani Q, Reginato AJ. Clinical and magnetic resonance imaging manifestations of neurosarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*, 2005;34:649-61.
- [54] Stern BJ, Griffin DE, Luke RA, Krumholz A, Johns CJ. Neurosarcoidosis: cerebrospinal fluid lymphocyte subpopulations. *Neurology*, 1987;37:878-81.
- [55] Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol*, 1985;42:909-17.

- [56] Varron L, Broussolle C, Candessanche JP, Marignier R, Rousset H, Ninet J, Sève P. Spinal cord sarcoidosis: report of seven cases. *Eur J Neurol* 2009;16:289-96.
- [57] Walker AG. Sarcoidosis of the brain and spinal cord. *Postgrad Med J*, 1961;37:431-6.
- [58] Wiederholt WC, Siekert RG. Neurological manifestations of sarcoidosis. *Neurology*, 1965;15:1147-54.
- [59] McLean BN, Miller D, Thompson EJ. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease involving the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995;58:548-54.
- [60] Tahmoush AJ, Amir MS, Connor WW, Farry JK, Didato S, Ulhoa-Cintra A, Vasas JM, Schwartzman RJ, Israel HL, Patrick H. CSFACE activity in probable CNS neurosarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2002;19:191-7.
- [61] Eckstein C, Saidha S, Sotirchos ES, Byraiah G, Seigo M, Stankiewicz A, Syc SB, Ford E, Sharma S, Calabresi PA, Pardo CA. Detection of clinical and subclinical retinal abnormalities in neurosarcoidosis with optical coherence tomography. *J Neurol*, 2013;259:1390-8.
- [62] Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, Wallaert B, Blond S, Destée A, Hatron PY, Decoulx M, Vermersch P. Clinical manifestations and therapeutic approach in neurosarcoidosis. *Rev Neurol (Paris)*, 2000;156:965-75.
- [63] Gascon-Bayarri J, Mana J, Martinez-Yelamos S, Murillo O, Rene R, Rubio F. Neurosarcoidosis: report of 30 cases and a literature survey. *Eur J Intern Med*, 2011;22:e125-32.
- [64] Petereit HF, Reske D, Tumani H, Jarius S, Markus Leweke F, Woitalla D, Pfister H-W, Rubbert A. Soluble CSF interleukin 2 receptor as indicator of neurosarcoidosis. *J Neurol*, 2010;257:1855-63.
- [65] Nozaki K, Scott TF, Sohn M, Judson MA. Isolated neurosarcoidosis: case series in 2 sarcoidosis centers. *Neurologist*, 2012;18:373-7.
- [66] Sohn M, Culver DA, Judson MA, Scott TF, Tavee J, Nozaki K. Spinal cord neurosarcoidosis. *Am J Med Sci*, 2013.
- [67] Kinnman J, Link H. Intrathecal production of oligoclonal IgM and IgG in CNS sarcoidosis. *Acta Neurol Scand*, 1984;69:97-106.

- [68] Smith JK, Matheus MG, Castillo M. Imaging manifestations of neurosarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol*, 2004;182:289-95.
- [69] Leary SM, McLean BN, Thompson EJ. Local synthesis of IgA in the cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases. *J Neurol*, 2000;247:609-15.
- [70] Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, Fredrikson S, Gallo P, Grimaldi LM, Grønning M, Keir G, Lamers K, Link H, Magalhães A, Massaro AR, Öhman S, Reiber H, Rönnbäck L, Schlupe M, Schuller E, Sindic CJM, Thompson EJ, Trojano M, Wurster U. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994;57:897-902.
- [71] Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*, 2006;180:17-28.
- [72] Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 1998;4:111-7.
- [73] Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system - value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand*, 2005;112:207-13.
- [74] Viñas FC, Rengachary S. Diagnosis and management of neurosarcoidosis. *J Clin Neurosci*, 2001;8:505-13.
- [75] Viñas FC, Rengachary S, Kupsky WJ. Spinal cord sarcoidosis: a diagnostic dilemma. *Neurol Res*, 2001;23:347-52.
- [76] Scott TF. A new cause of cerebrospinal fluid eosinophilia: neurosarcoidosis. *Am J Med*, 1988;84:973-4.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Sarkoide Granulome bestehend aus Follikeln mit zentral vielkernigen Riesenzellen.....	5
Abb. 2: Überblick über die in diese Arbeit eingeschlossenen Neurosarkoidosepatienten.....	18
Abb. 3: MRT Befunde von Patienten aus dieser Studie.....	26
Abb. 4a: Diffus leptomenigeale Gadoliniumanreicherung.....	28
Abb. 4b: Liquorbefunde von Neurosarkoidosepatienten mit aktiver und stabiler Erkrankung.....	33
Abb. 4c: Intraindividuelle Krankheitsaktivität.....	36

8 Tabellenverzeichnis

Tab. A: Differenzialdiagnosen der Neurosarkoidose.....	10
Tab. B: Zajicek Kriterien zur Einteilung von Patienten mit Neurosarkoidose	11
Tab. C: Marangoni Kriterien zur Einteilung von Patienten mit Neurosarkoidose	12
Tab. D: MRT Befunde bei Patienten mit Neurosarkoidose.....	14
Tab. E: Übersicht über die histologischen Präparate	17
Tab. F: Überblick über die in der Literatur berichteten Liquordaten von Patienten mit Neurosarkoidose	23
Tab. G: Ergebnisse der initialen Liquoruntersuchung.....	29
Tab. H: Resultate der Liquor-Zelldifferenzierung.....	31
Tab. I: Liquorwerte der initialen Liquoruntersuchung.....	34

9 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
BAL	Bronchioalveoläre Lavage
CT	Computertomographie
Gd	Gadolinium
HLA	Human Leukocyte Antigen (menschliches Leukozytenantigen)
IgG/M/A	Immunglobulin G/M/A
MHC	Major Histocompatibility Complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)
MRT	Magnetresonanztomographie
MRZ	Masern, Röteln, Varizella Zoster
MS	Multiple Sklerose
MW	Mittelwert
MTX	Methotrexat
OKB	Oligoklonale Banden
Q _{Alb}	Liquor/Serum Quotient - Albumin
Q _{lim}	Oberer Grenzwert (Limes) des Liquor/Serum Quotienten
Q _{Ig}	Liquor/Serum Quotient - Immunglobulin
ZNS	Zentrales Nervensystem

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Boris Vollrath, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Korrelation von Liquorparametern mit kerspintomographischen Befunden und klinischer Krankheitsaktivität bei Patienten mit Neurosarkoidose selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 17.10.2017

.....
Boris Vollrath

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Boris Vollrath hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Wengert O, Rothenfusser-Korber E, **Vollrath B**, Bohner G, Scheibe F, Otto C, Hofmann J, Angstwurm K, Ruprecht K. Neurosarcoidosis: correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical *disease activity*.

J Neurol Sci. 2013 Dec 15; 335(1-2):124-30 (PMID: 24071064)

Beitrag im Einzelnen:

Es erfolgte meinerseits die retrospektive Auswertung der Liquordaten von Patienten mit Neurosarkoidose. Die Patienten stammen aus der Klinik für Neurologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin (n=22; von Januar 1999 bis Dezember 2012) und der Klinik für Neurologie Universität Regensburg (n=3; von Januar 2000 bis Dezember 2010). Diese demographischen, klinischen, radiologischen sowie Labordaten mit Ergebnissen von Gewebebiopsien und Liquordaten wurden aus den Krankenakten erhoben.

Des Weiteren führte ich eine PubMed Suche mit den Suchbegriffen „sarcoidosis“ oder „neurosarcoidosis“ und „cerebrospinal fluid“ durch. Es wurden Manuskripte ausgewählt, die zwischen Januar 1961 und Mai 2013 veröffentlicht wurden. Die Ergebnisse sind ebenfalls Bestandteil der Publikation.

Berlin, den 17.10.2017

.....
PD Dr. med. Klemens Ruprecht
(Dienststempel)

Berlin, den 17.10.2017

.....
Boris Vollrath

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Publikation

Wengert O, Rothenfusser-Korber E, **Vollrath B**, Bohner G, Scheibe F, Otto C, Hofmann J, Angstwurm K, Ruprecht K. Neurosarcoidosis: correlation of cerebrospinal fluid findings with diffuse leptomeningeal gadolinium enhancement on MRI and clinical *disease activity*.

J Neurol Sci. 2013 Dec 15; 335(1-2):124-30 (PMID: 24071064)

13 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei PD Dr. med. Clemens Ruprecht und Dr. med. Oliver Wengert für die gute Zusammenarbeit, die Geduld und die Vergabe dieses interessanten Themas bedanken.

Ich danke meinen Eltern und Schwiegereltern für die mentale Unterstützung und das mehrfache Korrekturlesen.

Ganz besonderer Dank gilt meinem sehr guten Freund Marc Bonin-Andresen für seine Hilfestellung bei allen Computerfragen und seine unermüdliche Überzeugungsarbeit.

Meiner Ehefrau Sandra Vollrath und meiner Tochter Charlotte Vollrath danke ich dafür, dass sie immer für mich da sind, mich unterstützen und meine Entscheidungen mit tragen.