



Martin Stangel · Mathias Mäurer *Hrsg.*

Autoimmun- erkrankungen in der Neurologie

Diagnostik und Therapie

2. Auflage

 Springer

Autoimmunerkrankungen in der Neurologie

Martin Stangel
Mathias Mäurer
(Hrsg.)

Autoimmun- erkrankungen in der Neurologie

Diagnostik und Therapie

2., aktualisierte und erweiterte Auflage

Mit 34 Abbildungen

Herausgeber

Martin Stangel

Klinik für Neurologie, Medizinische
Hochschule Hannover (MHH)
Hannover, Deutschland

Mathias Mäurer

Klinik für Neurologie
Stiftung Juliusspital Würzburg
Würzburg, Deutschland

ISBN 978-3-662-55529-3 ISBN 978-3-662-55530-9 (eBook)

<https://doi.org/10.1007/978-3-662-55530-9>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2012, 2018

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Fotonachweis Umschlag: © iStock.com/Svisio

Zeichnungen: Christine Goerigk, Ludwigshafen

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Geleitwort

Das Gebiet der neurologischen Autoimmunerkrankungen hatte in den letzten Jahren dramatische Fortschritte zu verzeichnen. Es wurde eine Vielzahl neuer klinischer Entitäten beschrieben, die zu einer weiteren Diversifizierung des Gebietes geführt haben. Als Beispiele seien hier nur die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und die Autoantikörper-vermittelten Enzephalitiden genannt. Die Charakterisierung dieser oft über bestimmte Autoantikörper definierten Erkrankungen hat neue diagnostische und therapeutische Algorithmen ermöglicht. Aber auch die Entwicklung neuer immunmodulatorischer Therapien war in den letzten Jahren rasant. So galt die Multiple Sklerose noch vor 25 Jahren als nicht therapierbar, während heute mehr als ein Dutzend zugelassener Medikamente mit 10 verschiedenen Wirkmechanismen zur Verfügung stehen.

Diese Entwicklungen spiegeln sich in der 2. Auflage des Buches „Autoimmunerkrankungen in der Neurologie“ wider. Die Herausgeber haben dabei das interdisziplinäre Konzept beibehalten mit Einbindung neurologischer Manifestationen von internistischen Erkrankungen. Dieses praxisorientierte Buch gibt wertvolle Tipps für den klinischen Alltag und ist eine willkommene Informationsquelle und Hilfe sowohl für Neurologen als auch für Internisten und Allgemeinmediziner. Übersichtliche Tabellen, Abbildungen und grafisch hervorgehobene Praxistipps ergänzen den Text.

Den Herausgebern und Autoren ist es hervorragend gelungen, das faszinierende Gebiet der Neuroimmunologie prägnant, praxisnah und zugleich umfassend darzustellen. Ich kann das Buch nur wärmstens empfehlen und bin überzeugt, dass es einen großen Kreis von Lesern finden wird.

Prof. Reinhard Hohlfeld

München

im Dezember 2017

Vorwort

Unsere Faszination für die rasanten diagnostischen und therapeutischen Entwicklungen in der klinischen Neuroimmunologie hat dazu geführt, dass wir im Jahr 2011 das Buchprojekt „Autoimmunerkrankungen in der Neurologie“ in Angriff genommen haben. Wir denken, dass das Buch eine wichtige Lücke gefüllt hat, denn bis dato gab es im deutschsprachigen Raum keine übergreifenden Fachbücher, die – unter Einbeziehung der vielfältigen neuroimmunologischen Komplikationen von internistischen Systemerkrankungen – einen Überblick über das gesamte Gebiet der klinischen Neuroimmunologie geben.

Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Neuroimmunologie sind aber nicht stehengeblieben – im Gegenteil waren die letzten Jahre durch vielfältige Neuzulassungen von Medikamenten v. a. zur Behandlung der Multiplen Sklerose geprägt. Aber auch die weitere Charakterisierung von autoimmunen Enzephalitiden hat zu einem völlig neuen Verständnis von vormals psychiatrisch klassifizierten Krankheitsbildern geführt und neue therapeutische Perspektiven eröffnet.

Von daher freuen wir uns, dass wir mit der 2. Auflage die Möglichkeit bekommen haben, unser Buch zu aktualisieren und es damit weiterhin als wertvolle Unterstützung für den klinisch tätigen Kollegen, der eine kompetente Betreuung seiner neuroimmunologischen Patienten gewährleisten will, etablieren zu können. Daher haben wir bei der 2. Auflage noch mehr Wert auf die Praxisrelevanz gelegt, z. B. durch die Einführung von Praxistipps, einer steckbriefartigen Zusammenstellung der wichtigsten Medikamente zur Behandlung neuroimmunologischer Krankheitsbilder und einer gezielteren Auswahl der weiterführenden Literatur.

Wir möchten uns ganz herzlich bei unseren Kollegen bedanken, die entweder durch die Aktualisierung der Kapitel oder durch völlig neue Beiträge zur Neugestaltung des Werkes beigetragen haben. Dem Springer Verlag danken wir für die stetige Unterstützung und hilfreiche Begleitung bei der Umsetzung der 2. Auflage.

Mathias Mäurer

Martin Stangel

Würzburg/Hannover

im Dezember 2017

Inhaltsverzeichnis

1	Multiple Sklerose und andere autoimmune ZNS-Erkrankungen	1
	<i>Martin Stangel, Christoph Kleinschnitz, Mathias Mäurer, Peter Raab, Kurt-Wolfram Sühs und Corinna Trebst</i>	
1.1	Multiple Sklerose	2
1.2	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen	75
1.3	Antikörpervermittelte Enzephalitiden	83
	Literatur.....	97
2	Immunneuropathien	105
	<i>Mathias Mäurer, Reinhard Kiefer, Hermann Müller-Vahl und Carsten Wessig</i>	
2.1	Akute immunvermittelte Neuropathien	106
2.2	Chronische Immunneuropathien	116
2.3	Neuralgische Amyotrophie	125
2.4	Neuropathologie entzündlicher Neuropathien	129
	Literatur.....	136
3	Stiff-Person-Syndrom und Neuromyotonie	139
	<i>Claudia Sommer</i>	
3.1	Einleitung	140
3.2	Stiff-Person-Syndrom	140
3.3	Neuromyotonie	144
	Literatur.....	147
4	Autoimmune Muskelerkrankungen	149
	<i>Benedikt Schoser</i>	
4.1	Einleitung	150
4.2	Spezifische Krankheitsbilder	151
	Literatur.....	156
5	Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte	159
	<i>Jochen C. Ulzheimer und Mathias Mäurer</i>	
5.1	Grundlagen	160
5.2	Myasthenia gravis	162
5.3	Lambert-Eaton-Syndrom	179
	Literatur.....	180
6	Neurologische Komplikationen der Kollagenosen	183
	<i>Torsten Witte und Thomas Skripuletz</i>	
6.1	Systemischer Lupus erythematodes	184
6.2	Sjögren-Syndrom	191
6.3	Sklerodermie	196
	Literatur.....	201

7	Neurologische Komplikationen der Vaskulitiden	205
	<i>Torsten Witte, Elke Voß und Martin Stangel</i>	
7.1	Einführung	206
7.2	Großgefäßvaskulitiden	210
7.3	ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)	218
7.4	Kryoglobulinämische Vaskulitis	224
7.5	Behçet-Syndrom	226
7.6	Primäre Vaskulitis des Zentralen Nervensystems	229
	Literatur.....	235
8	Neurologische Komplikationen der rheumatoiden Arthritis	239
	<i>Torsten Witte</i>	
	Literatur.....	246
9	Neurosarkoidose	247
	<i>Mathias Mäurer und Rüdiger Holzappel</i>	
	Literatur.....	253
10	Neurologische Komplikationen entzündlicher Darmerkrankungen	255
	<i>Oliver Bachmann und Natascha Wehnert</i>	
10.1	Einleitung	256
10.2	Neurologische Komplikationen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	256
10.3	Neurologische Komplikationen bei Zöliakie	266
10.4	Neurologische Komplikationen bei Morbus Whipple	271
	Literatur.....	275
11	Neurologische Komplikationen bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen	279
	<i>Mathias Mäurer</i>	
11.1	Hashimoto-Thyreoiditis	280
11.2	Steroid-sensitive Enzephalopathie bei Hashimoto-Thyreoiditis (SREAT)	282
11.3	M. Basedow (Graves disease)	283
11.4	Endokrine Orbitopathie	286
11.5	Fazit	287
	Literatur.....	287
12	Paraneoplastische Erkrankungen	289
	<i>Hannah Pellkofer</i>	
	Literatur.....	306
13	Immuntherapeutika praktisch	309
	<i>Mathias Mäurer und Martin Stangel</i>	
	Serviceteil	
	Sachverzeichnis.....	323

Herausgeber- und Autorenverzeichnis

Über die Herausgeber

Prof. Dr. med. Mathias Mäurer

Klinik für Neurologie, Stiftung Juliusspital
Würzburg, Würzburg, Deutschland
E-Mail: m.maeurer@juliusspital.de

Prof. Dr. med. Martin Stangel

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für
Neurologie, Hannover, Deutschland
E-Mail: stangel.martin@mh-hannover.de

Autorenverzeichnis

PD Dr. med. Oliver Bachmann

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie,
Hannover, Deutschland
E-Mail: bachmann.oliver@mh-hannover.de

Dr. med. Rüdiger Holzapfel

Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim, Klinik
für Neurologie, Bad Mergentheim, Deutschland
E-Mail: rüdiger.holzapfel@ckbm.de

Prof. Dr. med. Reinhard Kiefer

AGAPLESION Diakonieklinikum Rotenburg
gemeinnützige GmbH, Neurologische Klinik,
Rotenburg(Wümme), Deutschland
E-Mail: kiefer@diako-online.de

Prof. Dr. med. Christoph Kleinschnitz

Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg,
Würzburg, Deutschland
E-Mail: christoph.kleinschnitz@uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Hermann Müller-Vahl

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für
Neurologie, Hannover, Deutschland
E-Mail: mueller-vahl.hermann@mh-hannover.de

Dr. med. Hannah Pellkofer

Institut für klinische Neuroimmunologie, Klinikum
der Universität München, München, Deutschland
E-Mail: hannah.pellkofer@med.uni-muenchen.de

Dr. med. Peter Raab

Medizinische Hochschule Hannover, Neuroradiologie,
Hannover, Deutschland
E-Mail: raab.peter@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Benedikt Schoser

Friedrich-Bauer-Institut an der Neurologischen
Klinik, Klinikum der Universität München, München,
Deutschland
E-Mail: benedikt.schoser@med.uni-muenchen.de

PD Dr. med. Thomas Skripuletz

Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule
Hannover, Hannover, Deutschland
E-Mail: skripuletz.thomas@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg,
Würzburg, Deutschland
E-Mail: sommer_c@klinik.uni-wuerzburg.de

Dr. med. Kurt-Wolfram Sühs

Medizinische Hochschule Hannover, Neuroradiologie,
Hannover, Deutschland
E-Mail: suehs.kurt-wolfram@mh-hannover.de

Prof. Dr. med. Corinna Trebst

Medizinische Hochschule Hannover, Neuroradiologie,
Hannover, Deutschland
E-Mail: trebst.corinna@mh-hannover.de

Dr. med. Jochen C. Ulzheimer

Aschaffenburg, Deutschland

PD Dr. med. Elke Voß

Barsinghausen, Deutschland

Dr. med. Natascha Wehnert

Asklepios Klinik Altona, Gastroenterologie –
GastroClinic, Hamburg, Deutschland

E-Mail: n.wehnert@asklepios.com

PD Dr. med. Carsten Wessig

Bad Kissingen, Deutschland

E-Mail: wessig.c@klinik-bavaria.com

Prof. Dr. med. Torsten Witte

Klinische Immunologie und Rheumatologie,
Medizinische Hochschule Hannover, Hannover,
Deutschland

E-Mail: witte.torsten@mh-hannover.de



Multiple Sklerose und andere autoimmune ZNS-Erkrankungen

Martin Stangel, Christoph Kleinschnitz, Mathias Mäurer, Peter Raab, Kurt-Wolfram Sühs und Corinna Trebst

1.1 Multiple Sklerose – 2

- 1.1.1 Einführung – Epidemiologie – 2
- 1.1.2 Ätiologie – Bedeutung von Genetik und Umweltfaktoren – 2
- 1.1.3 Immunpathogenese der MS – 4
- 1.1.4 Klinik Diagnose und Differenzialdiagnose – 7
- 1.1.5 Immuntherapie der Multiplen Sklerose – 40

1.2 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen – 75

- 1.2.1 Einleitung – 75
- 1.2.2 Diagnose der NMOSD im Erwachsenenalter – 75
- 1.2.3 Therapie – 77
- 1.2.4 NMOSD im Kindesalter – 82
- 1.2.5 MOG-Antikörper-assoziierte Enzephalomyelitis – 82

1.3 Antikörpervermittelte Enzephalitiden – 83

- 1.3.1 Einleitung – 83
- 1.3.2 Klinisches Spektrum antikörpervermittelter Enzephalitiden – 84
- 1.3.3 Spezifische antikörpervermittelte Syndrome – 88
- 1.3.4 Histopathologie – 91
- 1.3.5 Differenzialdiagnosen – 92
- 1.3.6 Therapie – 92
- 1.3.7 Rasmussen-Enzephalitis – 93

Literatur – 97

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Einführung – Epidemiologie

Mathias Mäurer, Christoph Kleinschnitz

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmun-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu Entmarkung (Demyelinisierung) sowie Zerstörung von Axonen und Neuronen führt. Sie ist die häufigste Ursache erworbener Behinderung im jungen Erwachsenenalter. Weltweit leiden ca. 1 Mio. Menschen an MS, in Deutschland wird die Zahl der Betroffenen nach neueren Erhebungen auf der Grundlage von Zahlen des Bundesversicherungsamtes und der Krankenkassen auf ca. 200.000–220.000 Patienten geschätzt. Damit liegt die Prävalenz der Erkrankung deutlich höher als die Zahl aus früheren Hochrechnungen, die in der Regel von 100.000–120.000 Betroffenen in Deutschland ausgingen. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob der Anstieg der Prävalenz darauf zurückzuführen ist, dass die neueren Erhebungen methodisch bessere Ansätze gewählt haben oder dass die verbesserte Sensitivität der Diagnosekriterien dazu geführt hat, dass die MS häufiger diagnostiziert wird. Schließlich wurde in den letzten Jahren immer wieder über den Einfluss des westlichen Lebens- und Ernährungsstils auf die Entstehung von Autoimmunerkrankungen spekuliert, sodass es sich ggf. auch um einen realen Anstieg der Erkrankung handeln könnte. Zusammenfassend belegen die neueren Untersuchungen eine Prävalenz der MS in Deutschland von 0,3 % und eine Inzidenz von bis zu 13 : 100.000 Einwohner.

Nach den neueren Erhebungen liegt das durchschnittliche Alter der MS-Patienten in Deutschland bei etwa 48–49 Jahren, also etwas höher als die in der Literatur häufig angegebenen 44 Jahre. Da 72 % der MS-Patienten zwischen 30 und 60 Jahren alt sind, ist offensichtlich, dass das Lebensalter mit der Haupterwerbstätigkeit besonders stark betroffen ist. Eine schubförmig-remittierende MS beginnt

durchschnittlich im Alter von $34,6 \pm 9,9$ Jahren und in 66,7 % der Fälle vor dem 40. Lebensjahr, eine primär-progrediente MS hingegen später mit durchschnittlich $40,3 \pm 10,5$ Jahren. Ähnlich wie für die skandinavischen MS Register konnte auch für die Untersuchung der deutschen Stichproben gezeigt werden, dass das durchschnittliche Sterbealter 8 Jahre niedriger ist als das der Gesamtstichprobe und bei $68 \pm 14,3$ Jahre liegt.

Wie bei vielen anderen Autoimmunerkrankungen sind Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer, was für alle Altersklassen gilt. Die mittlere Prävalenzrate beträgt – über alle Altersklassen – 382 je 100.000 (Frauen) gegenüber 167 je 100.000 (Männer). Mit einem Anteil von 70 % Frauen entsprechen die aktuellen deutschen epidemiologischen Daten genau den bisher vorliegenden epidemiologischen Ergebnissen. Mit einer Rate von 2,3 : 1 (Frauen : Männer) liegen sie etwas über der Geschlechterrate für Dänemark in den Jahren 1990–1999 und unter der aktuellen Geschlechterverteilung für Schweden mit 2,6 : 1.

1.1.2 Ätiologie – Bedeutung von Genetik und Umweltfaktoren

Die Ätiologie der MS ist noch immer unklar. Es gilt als gesichert, dass genetische Faktoren an der Entstehung der Krankheit beteiligt sind. Allerdings handelt es sich nicht um eine monogenetische Erkrankung, die einem Mendelschen oder mitochondrialen Erbgang folgt, sondern um ein polygenes Krankheitsbild.

Erste Hinweise darauf geben bereits familiäre Häufungen von MS-Erkrankungen. Eltern oder Kinder von MS-Patienten haben ein 20-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an MS zu erkranken (2 % im Vergleich zu 0,1 % der Gesamtbevölkerung). Geschwister teilen dieses ca. 20-fach erhöhte Risiko, ebenso wie dizygote Zwillinge. Bei monozygoten Zwillingen steigt die Konkordanzrate sogar auf 25–30 %, was einem etwa 200-fach erhöhtem Risiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung entspricht.

Trotz dieser hohen Konkordanzrate bei genetisch identischen Individuen belegen die Studien an monozygoten Zwillingen die Wichtigkeit von zusätzlichen (nicht genetisch determinierten) Faktoren für die Krankheitsentstehung. Dabei spielen Umweltfaktoren im Sinne von lokalen oder innerfamiliären Einflüssen eine untergeordnete Rolle: In Familien von früh adoptierten MS-Patienten bestand kein erhöhtes Risiko, die Krankheit ebenfalls zu entwickeln.

Einen weiteren Hinweis auf eine genetische Komponente der Erkrankung ist auch die Tatsache, dass das Erkrankungsrisiko zwischen ethnischen Gruppen variiert. Die MS ist unter Kaukasiern (Weißen) häufiger als unter Asiaten, Schwarzen und anderen ethnischen Gruppen.

Bei genomweiten Analysen wurden schon früh verschiedene genetische Risikofaktoren identifiziert. Die stärkste Assoziation konnte für die Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes, den Human Leukocyte Antigen (HLA) Locus, auf Chromosom 6p21.3 nachgewiesen werden. Dort sind die Major Histocompatibility (MHC) Gene lokalisiert. Das Hauptsignal eines MS-Suszeptibilitätslocus ist mit der MHC-Klasse-II-Region assoziiert, insbesondere mit den Genen HLA-DRB2, HLA-DRB1 und HLA-DQB1. Die meisten anderen Suszeptibilitätsgene sind ebenso mit dem Immunsystem assoziiert, sodass die genetischen Untersuchungen die Autoimmunhypothese unterstützen.

Neben genetischen Einflüssen werden Umweltfaktoren als Auslöser der MS diskutiert. Deren Wichtigkeit wird durch Migrationsstudien und geographische Prävalenz-Gradienten unterstrichen. Als Hochrisikogebiete gelten Zentral-, Ost- und Nordeuropa, Kanada, die nördlichen Regionen der USA und südliche Teile von Australien. Die Prävalenz nimmt auf beiden Hemisphären zu den Polen hin zu. Gebiete, in denen europäische Nachkommen leben, haben eine höhere MS-Prävalenz. Migrationsstudien konnten belegen, dass Personen, die nach dem 15. Lebensjahr auswandern, das in der Ursprungsregion vorherrschende MS-Risiko

mitnehmen. Umgekehrt gleicht sich das Risiko bei Auswanderung vor dem 15. Lebensjahr dem des neuen Gebietes an.

Nach wie vor spielt die Infektionshypothese bei der MS eine große Rolle. Sie wird durch verschiedene Hinweise gestützt, wie der Nachweis bestimmter Viren bei MS-Patienten (Epstein-Barr-Virus, Herpes-Simplex-Virus, Humanes Herpesvirus 6) und das Auftreten von MS-Epidemien, z. B. in Island und auf den Faröer Inseln. Von besonderem Interesse sind die Zusammenhänge mit EBV Infektionen. Bei MS-Patienten zeigte sich eine 100 %ige Seropositivität für EBV und eine Assoziation von EBV-Infektionen mit dem Erkrankungsbeginn. Innerhalb der EBV-positiven Population war das Erkrankungsrisiko verdoppelt, wenn die Infektion in höherem Alter stattgefunden hatte, oder 20-fach erhöht, wenn eine infektiöse Mononukleose aufgetreten war. Darüber hinaus wurde im Blut und Liquor von MS-Patienten eine erhöhte Immunreaktivität gegen EBV-Proteine nachgewiesen.

Neben den infektiösen Triggern gilt vor allem das Vitamin D als wesentlicher Umweltfaktor, der die Entstehung und den Verlauf der MS beeinflussen kann. Interessanterweise ist die Prävalenz von MS besonders hoch in Gegenden, in denen das Vitamin-D-Angebot aufgrund geringerer Sonneneinstrahlung reduziert ist. Vitamin D ist eine Substanz, die vielfältige immunregulatorische Eigenschaften besitzt, z. B. Einfluss auf die Produktion proinflammatorischer Botenstoffe, die Stimulation regulatorischer T-Lymphozyten oder die Produktion gewebsschädigender Substanzen durch Mikrogliazellen. Demnach gibt es vielfältige wissenschaftliche Anhaltspunkte, dass ein relativer Mangel an Vitamin D für Patienten mit einer Autoimmunerkrankung unvorteilhaft sein könnte. Interessant sind in diesem Zusammenhang auch epidemiologische Studien und Assoziationsstudien, die einen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und MS-Risiko herstellen konnten. So wurden in einer großen Studie bei Angehörigen der US-Armee gezeigt, dass ein

Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und MS-Risiko bestand. Darüber hinaus existieren mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen Höhe der Vitamin-D-Spiegel und Schweregrad der Erkrankung herstellen konnten – geringe Schubraten und ein niedrigerer Behinderungsgrad waren mit höheren Vitamin-D-Spiegeln assoziiert.

Inwieweit die Ernährung die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung beeinflusst, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Studien konnten zeigen, dass ein hoher Salzgehalt der Nahrungsmittel – ein Kennzeichen der sog. „western diet“ – die proinflammatorische Kapazität von T-Zellen steigert und somit einen Risikofaktor für die MS darstellt.


Ohne Zweifel konnte in den letzten Jahren das Rauchen auch als ein wesentlicher Umweltfaktor identifiziert werden. Rauchen ist nach der derzeitigen Studienlage assoziiert mit schwereren Symptomen bei Krankheitsbeginn, einem höheren Risiko der Konversion in eine progrediente Verlaufsform, einer höheren Läsionslast im MRT und einer rascheren Hirnatrophie. Zudem haben Raucher ein höheres Risiko, an einer primär chronisch progredienten MS zu erkranken, und zeigen im Vergleich zu Nichtrauchern ein doppelt so hohes Risiko, nach dem ersten Schub der Erkrankung weitere Schübe zu entwickeln.

Zusammenfassend liefern die vorhandenen genetischen und epidemiologischen Studien überzeugende Hinweise darauf, dass die MS eine multifaktorielle, durch intrinsische (Genetik, Immunsystem) und extrinsische (Umwelt) Faktoren hervorgerufene Erkrankung ist. Das Relativgewicht dieser beiden Faktoren an der Entstehung der Krankheit ist jedoch ebenso wie die zugrunde liegende gemeinsame Ätiologie weiterhin unbekannt.

1.1.3 Immunpathogenese der MS

Viele Erkenntnisse zur Immunpathogenese und Therapie der MS leiten sich aus dem Tiermodell der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) ab. Die pathophysiologischen

Vorgänge der EAE finden sich zwar auch bei der MS, dennoch können Tiermodelle die komplexe und heterogene Situation beim Menschen nur in Teilaspekten widerspiegeln. Dies wird insbesondere deutlich, wenn man sich die zum Teil diskrepanten Ergebnisse von Therapiestudien in der EAE im Vergleich zu MS-Patienten vor Augen führt. Nichtsdestotrotz haben Tiermodelle entscheidend zum besseren Verständnis grundlegender pathophysiologischer Vorgänge bei der MS beigetragen und sind weiterhin unverzichtbare Wegbereiter für neue Therapien.

Das auf den Erkenntnissen aus den Tiermodellen beruhende und heutzutage am weitesten akzeptierte Konzept zur Immunpathogenese der MS ist in  Abb. 1.1 zusammengefasst.

Zu Beginn der Erkrankung aktivieren antigenpräsentierende Zellen in der Peripherie (Blut, Lymphknoten) körpereigene, autoreaktive T-Zellen, die auch bei Gesunden vorkommen können. Der initiale Auslöser der T-Zell Aktivierung ist weiterhin unbekannt. Als Hypothesen werden u. a. „molekulares Mimetikry“ zwischen „Selbst“- und „Fremd“-Proteinen (z. B. virale Proteine), eine vermehrte Synthese von sogenannten „Neo-Epitopen“ und chronische Entzündungsprozesse diskutiert, wobei sich die genannten Mechanismen nicht zwangsläufig ausschließen. In dieser Phase sind auch sog. regulatorische T-Zellen (Treg) von Bedeutung, die normalerweise für die Aufrechterhaltung der Immuntoleranz und damit den Schutz vor Autoimmunität verantwortlich sind, bei der MS aber fehlreguliert zu sein scheinen. Nach erfolgter Aktivierung können die T-Lymphozyten sowie weitere Entzündungszellen (Makrophagen, B-Zellen) am Endothel der Blut-Hirn-Schranke (BHS) andocken und diese überwinden (Transmigration). Daran ist eine ganze Kaskade von Adhäsionsmolekülen (z. B. Integrine und Selektine), löslichen Zytokinen (z. B. $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$) sowie Chemokinen (z. B. Monocyte chemoattractant protein-1 [MCP-1]) und Chemokin-Rezeptoren (z. B. CCR1) beteiligt. Zum Verdau der extrazellulären Matrix bedienen sich die

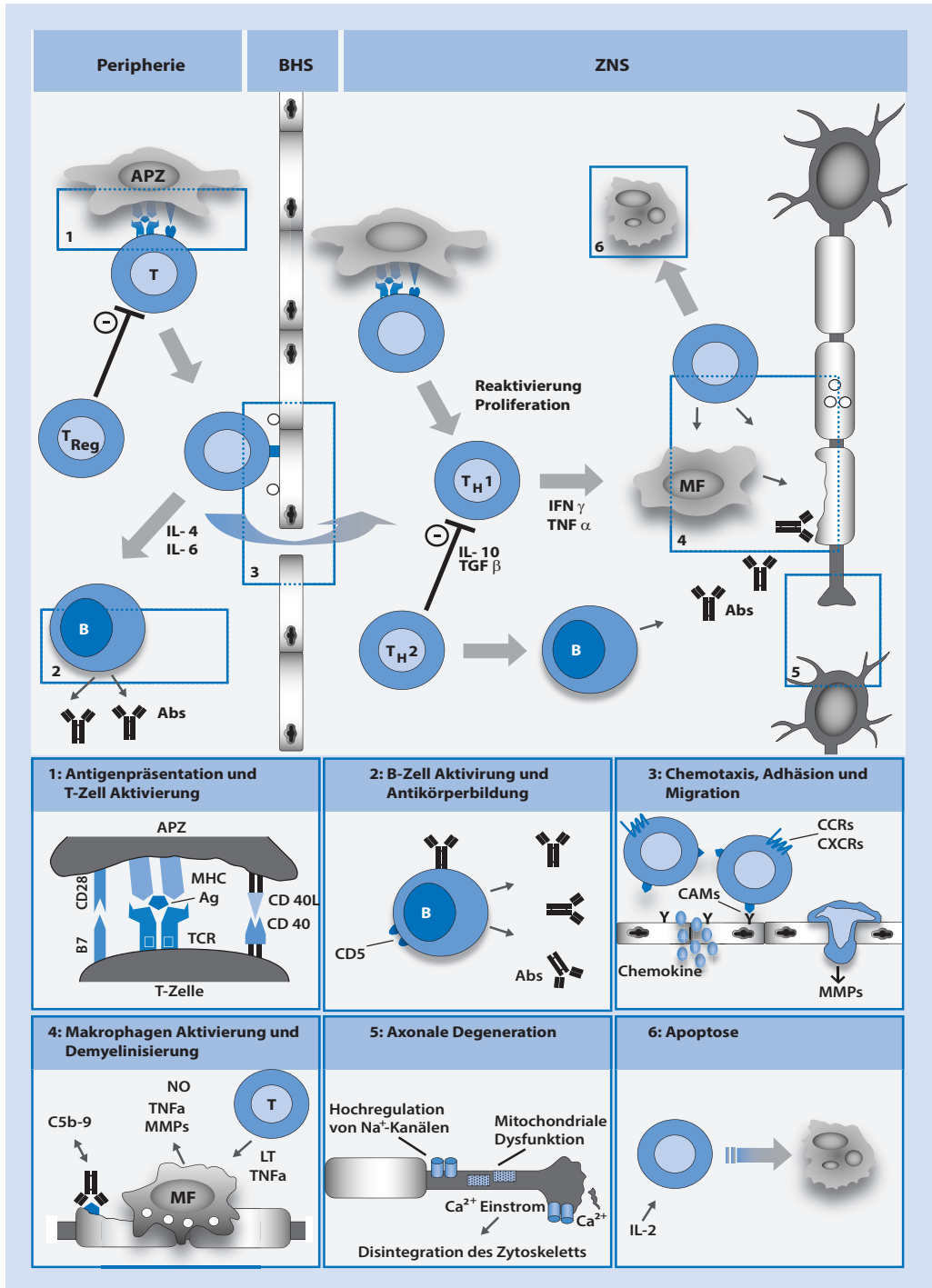


Abb. 1.1 Überblick über die an der Pathogenese der MS beteiligten Bestandteile des Immunsystems. Autoreaktive T-Zellen (T) in der Peripherie erkennen ihr spezifisches Autoantigen (Ag), welches ihnen von antigenpräsentierenden Zellen (APZ), wie z. B. Makrophagen (MF), über den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC)-Klasse-II angeboten wird. Dies bedarf der Interaktion mit dem T-Zell-Rezeptor (TCR) und dem gleichzeitigen Vorhandensein kostimulatorischer Signale (CD28, B7, CD40, CD40L). Dabei werden die autoreaktiven T-Zellen auch von regulatorischen T-Zellen (Treg) beeinflusst (dargestellt in 1). Die aktivierten T-Zellen können die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden und das zentrale Nervensystem (ZNS) infiltrieren. Der Vorgang der transendothelialen Migration wird von einem komplexen Zusammenspiel aus zellulären Adhäsionsmolekülen (CAMs), Chemokinen und Chemokin-Rezeptoren (CCRs, CXCRs) sowie Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) reguliert (dargestellt in 3). Innerhalb des ZNS werden die T-Zellen reaktiviert und stimulieren Mikrogliazellen und Makrophagen. Dies führt zu einer gesteigerten Phagozytose und einer vermehrten Produktion von Zytokinen und freien Radikalen, wie z. B. $\text{TNF}\alpha$, Lymphotoxin (LT) und Stickstoffmonoxid (NO), welche letztlich die Demyelinisierung und den axonalen Schaden hervorrufen (dargestellt in 4). Autoantikörper (Abs), welche von B-Zellen (B) produziert werden, tragen ebenfalls zur Gewebeerstörung bei (dargestellt in 2). Zudem können sie die Komplementkaskade aktivieren, was die Bildung des sog. Membran-Angriffs-Komplexes (C5b-9) zur Folge hat und zur Auflösung der Zielstruktur führt (dargestellt in 4). Die Hochregulation von Na^{+} - und Ca^{2+} -Kanälen auf den Axonen sowie eine gestörte Mitochondrienfunktion fördern ebenfalls die axonale Degeneration (dargestellt in 5). Die Entzündungsreaktion wird durch ein Gleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Zytokine, wie z. B. IL-10, TGF β oder auch IL-2, welches Apoptose in T-Zellen induzieren kann, reguliert (dargestellt in 6). (Aus Kleinschnitz et al. 2007)

infiltrierenden Zellen sog. Matrix Metalloproteinasen (MMPs), die ihnen den Weg in das Gehirngewebe endgültig ebnen. Dort angelangt, werden sowohl CD4^{+} -T-Zellen als auch CD8^{+} -T-Zellen nochmals durch professionelle, ortsständige antigenpräsentierende Zellen (v. a. Mikroglia) reaktiviert. Dies führt dazu, dass vermehrt proinflammatorische Mediatoren ($\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$) sezerniert und dadurch weitere Effektorzellen angelockt und stimuliert werden. Auf diesem Weg können T-Zellen beispielsweise Makrophagen aktivieren, die die Myelinscheide sowie das Axon direkt angreifen. Zudem werden so B-Zellen zur Produktion von (Auto-)Antikörpern angeregt, die sich ebenfalls gegen die Axonhülle richten können.

Man weiß seit Langem, dass bei MS-Patienten die intrathekale Synthese von Immunglobulinen gesteigert ist. Der regelmäßige Nachweis oligoklonaler Banden und/oder eines erhöhten IgG-Liquor-/Serum-Index legen darüber hinaus schon früh die Vermutung nahe, dass an der Immunpathogenese der Erkrankung Bestandteile des humoralen Immunsystems beteiligt sind.

Obwohl die entzündlichen Infiltrate einer aktiven MS-Läsion vergleichsweise wenige B-Zellen enthalten und ihr Anteil an der Gesamtfraction mononukleärer Zellen im Liquor von Patienten nur ca. 4 % beträgt, impliziert die Anwesenheit von B-Zellen in

MS-Plaques, dass sie an der Entzündung und Gewebeerstörung beispielsweise durch die Freisetzung myelinspezifischer Autoantikörper partizipieren. Dass B-Zellen eine tragende Rolle in der Immunpathogenese der MS spielen, ist nicht zuletzt eindrucksvoll durch die rezenten Studien zu B-Zell-depletierenden Therapien mit monoklonalen Antikörpern gegen das CD20-Molekül gezeigt worden, wobei hier wahrscheinlich weniger die Antikörperproduktion, sondern vielmehr die Funktion der B-Zelle als antigenpräsentierende Zelle und ihre Interaktion mit T-Zellen supprimiert wird. Es gibt zudem Hinweise, dass im entzündeten ZNS ein „B-Zell freundliches Umfeld“ herrscht, welches deren Persistenz im Gewebe (u. U. lebenslang) fördert. Astrozyten produzieren beispielsweise den für B-Zellen bedeutsamen Überlebens- und Wachstumsfaktor BAFF (B cell activating factor), der in humanen MS-Plaques deutlich heraufreguliert wird. Mittels histopathologischer Techniken ließen sich ektopische, lymphoide follikelartige Strukturen und pseudogerminalna Keimzentren in den Meningen von MS-Patienten detektieren, die proliferierende CD20^{+} -B-Zellen, Plasmazellen, T-Zellen sowie dendritische Zellen enthalten. Solche Strukturen scheinen v. a. in der chronischen Phase der Erkrankung von Bedeutung zu sein.

Zusammenfassend scheint insbesondere die B-Zelle eine wesentliche Schaltstelle

zwischen zellulärer und humoraler Immunität einzunehmen – sie steht daher im Fokus der neuen Therapiestrategien sowohl bei schubförmiger als auch bei progredienten Verlaufsformen der MS.

1.1.4 Klinik Diagnose und Differenzialdiagnose

Martin Stangel, Corinna Trebst, Peter Raab

Die klinische Präsentation der, Multiplen Sklerose (MS) ist aufgrund der unterschiedlichen betroffenen Regionen im zentralen Nervensystem (ZNS) sehr heterogen. Ebenso ist das Spektrum des klinischen Verlaufes immens: von einem oder wenigen klinischen Ereignissen ohne nennenswertes neurologisches Defizit bis hin zu einer schnell fortschreitenden schweren klinischen Behinderung. Die Diagnosestellung beruht auf einer Kombination der klinischen Untersuchung und technischer Zusatzuntersuchungen. Die so erarbeiteten Diagnosekriterien haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich gewandelt, wobei nach wie vor die klinische Beurteilung im Vordergrund steht. Da verschiedenste Therapien zur Auswahl stehen, ist die frühzeitige Diagnosestellung immer wichtiger geworden. Ebenso entscheidend ist die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Präsentation, wie z. B. der Neuromyelitis optica, die zwar früher als Variante der MS angesehen wurde, mittlerweile aber als eigenständige Krankheitsentität gesehen wird und anders behandelt wird.

■ Klinische Präsentation

Je nach Lokalisation der MS-Herde kann es zu den unterschiedlichsten klinischen Symptomen kommen (■ Tab. 1.1 und ■ Tab. 1.2).

■ Motorische Symptome

Ein häufiges Symptom bei MS ist eine Schwäche der Extremitäten. Anfänglich kann diese nur an einer schnellen Ermüdbarkeit zu erkennen sein, bis später manifeste Paresen auftreten.

■ Tab. 1.1 Klinische Symptome der ersten Manifestation bei MS. (Nach McDonald und Compston, Mc Alpines Multiple Sclerosis, 4th edn.)

Symptom	Häufigkeit
Schwäche (eine oder mehrere Extremitäten)	35 %
Optikusneuritis	20 %
Parästhesien	20 %
Doppelbilder	10 %
Schwindel	5 %
Miktionsstörung	5 %
Andere	< 5 %

■ Tab. 1.2 Häufigkeit klinischer Symptome im Verlauf der MS. (Nach Swingler und Compston 1992)

Symptom	Häufigkeit (zu irgendeinem Zeitpunkt)
Schwäche	89 %
Sensible Störung	87 %
Ataxie	82 %
Blasenstörung	71 %
Fatigue	57 %
Krämpfe	52 %
Doppelbilder	51 %
Sehstörung	49 %
Mastdarmstörung	44 %
Dysarthrie	37 %
Schwindel	36 %
Gesichtsschmerz	35 %
Gedächtnisstörung	32 %
Kopfschmerz	30 %
Mentale Symptome	23 %
Taubheit	17 %
Gesichtsschwäche	16 %
Dysphagie	13 %
„Blackout“	11 %
Ageusie	6 %
Andere	10 %

In fortgeschrittenen Stadien ist eine spastische Parese typisch, wobei eine Spastik auch schon früh im Verlauf zu einer deutlichen Behinderung führen kann. Die Muskeleigenreflexe sind zwar in aller Regel gesteigert, bei spinalen Läsionen, die die Ein- bzw. Austrittszone der Spinalwurzeln betreffen, können jedoch Muskeleigenreflexe in Einzelfällen erloschen sein. Eine Muskelatrophie wird in späteren Stadien auf eine Inaktivität zurückgeführt; allerdings gibt es auch kontroverse, bislang noch unklare Daten über eine mögliche Beteiligung der Vorderhornzellen. Unwillkürliche Bewegungen wie z. B. ein Torticollis spasmodicus oder Ballismus sind eine sehr seltene Erscheinung, die in Einzelfällen aber umschriebenen MS-Läsionen zugeordnet werden konnten. Fallberichte über Chorea, Athetose oder Myoklonus liegen auch vor.

■ ■ Sensible Symptome

Störungen der Sensibilität sind ein häufiges Symptom bei MS-Patienten und können alle Qualitäten betreffen. Durch den Verlust des Lagesinnes werden auch Koordinationsstörungen verstärkt, und im Extremfall kann es dadurch sogar zum Funktionsverlust der Extremität kommen. Meist sind Sensibilitätsstörungen durch spinale Herde hervorgerufen, können aber auch durch Einbeziehung des parietalen Kortex entstehen. Das Lhermitte-Zeichen mit elektrisierenden Kribbelparästhesien entlang des Rückens beim Beugen des Nackens weist auf eine spinale cervikale Läsion hin, ist aber nicht spezifisch für eine MS. Ein Restless-Legs-Syndrom wurde bei bis zu knapp 20 % von MS-Patienten beschrieben. Schmerzen bei MS sind häufig und haben mannigfaltige Ursachen. Einerseits können MS-Läsionen direkt Schmerzen verursachen (neuropathische Schmerzen), andererseits werden Schmerzen auch indirekt beispielsweise durch schmerzhafte Spastiken oder sekundär durch degenerative Wirbelsäulenveränderungen hervorgerufen. In einer Studie gaben von 1672 MS-Patienten 42,9 % Schmerzen an, wovon 18,1 % schmerzhafte Dysästhesien

hatten, 16,4 % Rückenschmerzen, 11 % schmerzhafte tonische Spasmen, 9 % Lhermitte Zeichen und 2 % eine Trigemineuralgie.

■ ■ Zerebelläre Symptome/Koordinationsstörungen

Zeichen einer zerebellären Beteiligung sind als initiale Symptome zwar selten, jedoch kommen sie im Verlauf sehr häufig vor. Die klinische Untersuchung wird manchmal erschwert, da z. B. paretische Extremitäten nicht genau geprüft werden können bzw. die zerebellären Zeichen überlagert werden. Tremor war in einer Kohorte von 100 MS-Patienten bei 58 % vorhanden. Bei 56 % waren die Arme betroffen, bei 10 % die Beine, 9 % hatten einen Kopftremor und 7 % einen Rumpftremor. Alle Patienten hatten einen Aktionstremor. Ein klassischer Ruhetremor oder ein orthostatischer Tremor wurden nicht beobachtet. Bei 27 % war der Tremor behindernd, bei 10 % führte er zur Unbrauchbarkeit der Extremität. Nystagmen und sakkadierte Augenfolgebewegungen werden häufig durch Läsionen im Zerebellum ausgelöst. Ein Nystagmus ist bei etwa der Hälfte der MS-Patienten zu finden. Oft ist ein grobschlägiger Blickrichtungsnystagmus zu beobachten. Bei einseitigem Pendelnystagmus kann es auch zu Oszillopsien kommen. Eine klinische Trennung von Hirnstammsymptomen ist jedoch nicht immer möglich. Die Dysarthrie korreliert zu einem gewissen Teil mit dem Tremor; allerdings findet sich nicht immer eine typische skandierende Sprache, da Hirnstammsymptome ebenso zu einer Dysarthrie führen.

■ ■ Hirnstammsymptome

Doppelbilder werden häufig durch Läsionen im Hirnstamm hervorgerufen. Die internukleäre Ophthalmoplegie (INO) tritt bei Affektion des Faszikulus longitudinalis medialis im Pons auf. Es sind aber auch Augenmuskelparesen durch Beteiligung der Kerngebiete der Hirnnerven zu finden. Am häufigsten sind Abduzensparesen sowie Okulomotoriusparesen die Ursache für Doppelbilder. Tonische

Hirnstammanfälle sind schmerzhafte Kontrakturen einer Körperhälfte mit einer Dauer von maximal zwei Minuten. Sie werden oft durch Bewegung ausgelöst. Dysarthrie und Schluckstörungen finden sich besonders in späteren Stadien der Erkrankung. Bewusstseinsstörungen sind zwar insgesamt selten, können aber bei großen Hirnstammläsionen auftreten und zu Koma und Ateminsuffizienz führen.

■ ■ Hirnnervenstörungen

Die häufigste Hirnnervenstörung bei MS ist die Optikusneuritis bzw. Retrobulbärneuritis. Sie wird in vielen Lehrbüchern als typische Erstmanifestation beschrieben, dies ist jedoch nur bei ca. 20 % der Patienten der Fall. Typisch ist eine Sehverschlechterung über einige Tage mit periorbitalem Schmerz und Bulbusbewegungsschmerz. Das Ausmaß der Visusstörung kann von fast normal bis zur Blindheit reichen. Bei gut erhaltenem Visus ist meist eine verminderte Kontrastwahrnehmung und verminderte Farbwahrnehmung vorhanden. Neben einer Visusminderung können aber auch Gesichtsfelddefekte auftreten. Weiterhin zeigt sich ein afferenter Pupillendefekt. Die Papille ist bei akuter Optikusneuritis bei ca. 30 % der Patienten geschwollen, bei den übrigen normal. Im Verlauf bzw. nach abgelaufener Optikusneuritis kommt es zu einer Papillenabblassung. Meist sind Optikusneuritiden einseitig, können aber auch beidseitig auftreten. Typischerweise sind die visuell evozierten Potenziale (VEP) verzögert.

Fazialisparesen, die sich klinisch wie eine periphere Läsion präsentieren, können ebenfalls auftreten. Eine Unterscheidung zu zentralen Störungen wird allerdings in der Literatur nicht immer gemacht. Affektionen des N. trigeminus äußern sich meist als Trigeminusneuralgie. Doppelbilder aufgrund von Abduzens- und Okulomotoriusparesen wurden bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnt.

■ ■ Paroxysmale Störungen

Neben den bereits erwähnten tonischen Hirnstammanfällen und der Trigeminusneuralgie kommen bei der MS auch epileptische Anfälle

vor. In einer Übersichtsarbeit wurden 30 Studien mit insgesamt fast 20.000 MS-Patienten zusammengestellt. Die Prävalenz einer Epilepsie variierte von 0,5–8,3 %, im Mittel 2,2 %. Davon hatten 20 % einfach-fokale Anfälle, 11 % komplex-fokale Anfälle, 34 % sekundär-generalisierte Anfälle und 34 % primär-generalisierte Anfälle. Da epileptische Anfälle bei allen Verlaufsformen auftreten, werden ursächlich vermehrte intrakortikale Läsionen verantwortlich gemacht.

■ ■ Blasen-/Mastdarmstörungen

Häufiger Harndrang und Dranginkontinenz sowie Harnretention sind häufige Symptome besonders in späteren Stadien der MS. Bis zu 75 % der Patienten haben Blasenstörungen. Für viele ist dies ein besonders behinderndes Symptom. Sind die kortikospinalen Bahnen gestört, kommt es zu einer ungehemmt-neurogenen Blase mit imperativem Harndrang. Bei unterbrochener suprasegmentaler Reflexbahn entleert sich die Blase bei einem bestimmten Füllungszustand reflektorisch. Die Entleerung kann willkürlich nicht begonnen werden. Ein Bestreichen der Oberschenkelinnenseite oder manueller Druck können den Miktionsvorgang in Gang zu setzen. Eine Überlaufblase entwickelt sich entweder bei Läsionen der Hinterwurzeln, wodurch es zu einer hypotonen Blase kommt, oder bei Schädigung des motorischen Schenkels des Blasenreflexbogens. Bei der denervierten, autonomen Blase sind afferenter und efferenter Schenkel des Reflexbogens geschädigt, beispielsweise bei Läsionen im spinalen Blasenzentrum im Conus medullaris. Folge ist eine schlaife und gedehnte Überlaufblase.

Eine Stuhlinkontinenz ist im Vergleich zur Blaseninkontinenz bei MS-Patienten deutlich seltener. Im Gegensatz hierzu scheint eine Verstopfung bei bis zu 70 % der Patienten vorzukommen.

Sexualstörungen stehen im Zusammenhang mit Blasen-/Mastdarmstörungen. Diese werden insbesondere von Männern berichtet, wobei es sich meist um eine Erektionsschwäche

handelt. Frauen geben hauptsächlich einen Verlust der Libido sowie Verlust der Orgasmusfähigkeit an.

■ Kognitive und neuropsychologische Störungen

Obwohl bereits Charcot Mitte des 19. Jahrhunderts auf kognitive Defizite bei der MS aufmerksam machte, wurden diese erst in den letzten zwei Jahrzehnten stärker beachtet. Es zeigte sich, dass bis zu 65 % der Patienten hier Defizite aufweisen. Neuere Studien belegen, dass bereits früh im Verlauf knapp 30 % der Betroffenen eine signifikante Störung aufweisen. Dabei sind die einzelnen Teilleistungsbereiche bei der MS unterschiedlich betroffen. Vorrangig sind Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und visuokonstruktive Funktionen betroffen. Bezüglich des Gedächtnisses sind insbesondere Kurzzeit-, Arbeits- und Langzeitgedächtnis betroffen. Die Störung wird als sog. „Einspeicherstörung“ aufgefasst. Das Abrufen von bekannten Informationen ist weniger betroffen. Aufmerksamkeitsdefizite werden bei 12–25 % der Patienten beobachtet, wobei vorrangig komplexe Aufmerksamkeitsaspekte wie die selektive und geteilte Aufmerksamkeit beeinträchtigt sind. Bis zu 19 % der MS-Patienten leiden an exekutiven Funktionsstörungen. Dies betrifft hauptsächlich Aspekte der Problemlösung sowie das Erkennen von Konflikten. Da die kognitiven Störungen auch unabhängig von physischen Beeinträchtigungen auftreten können, ist eine differenzierte neuropsychologische Testung erforderlich.

Ein Erschöpfungssyndrom, die sog. Fatigue, lässt sich in Querschnittsuntersuchungen bei ungefähr der Hälfte der Patienten feststellen. Unter dem Begriff Fatigue versteht man einen Mangel an körperlicher und/oder geistiger Energie, der vom Individuum bei üblichen und erwünschten Tätigkeiten als störend empfunden wird. Man spricht von einer Fatigue, wenn dieser Zustand in den letzten Wochen an mindestens der Hälfte aller Tage zumindest zeitweise vorhanden war. Der Begriff Fatigue ist häufig schwer zu fassen

und die Patienten machen unterschiedliche Angaben. Allgemein versteht man unter der Fatigue ein nicht zu beherrschendes Gefühl der Abgeschlagenheit, Erschöpfung, Ermüdung und Energielosigkeit. Es unterscheidet sich von den Symptomen einer Depression, da Gefühle wie Selbstzweifel, Hoffnungslosigkeit und Verzweiflung in aller Regel fehlen. Auch ist die Fatigue nicht auf körperliche Belastung zurückzuführen. Diagnostisch werden Skalen wie die Fatigue Severity Scale (FSS) sowie die modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS) eingesetzt. Fatigue kann auch bei Patienten mit ansonsten benignem Verlauf zu einer starken Einschränkung führen. Sie wird von vielen Patienten als eines der behinderndsten Symptome angegeben und führt nicht selten zu einer Berufsunfähigkeit.

In Einzelfällen ist die Abgrenzung von kognitiven Störungen, Fatigue und Depression nicht einfach, zumal sich diese Faktoren gegenseitig beeinflussen. Depressionen treten bei MS häufiger auf als in der Normalbevölkerung und auch häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen. Trotz verschiedener Ansätze, die Depression mit Läsionen in bestimmten Hirnarealen in Verbindung zu bringen, konnte bislang kein klarer Zusammenhang hergestellt werden. Psychosen kommen deutlich seltener vor als Depressionen, sind aber bei MS-Patienten ungefähr doppelt so häufig wie in der Allgemeinbevölkerung.

Das häufige Auftreten von Schlafstörungen steht möglicherweise mit den beschriebenen neuropsychiatrischen Auffälligkeiten in Zusammenhang, wird aber auch durch Schmerzsyndrome, Medikamente oder Blasenstörungen hervorgerufen. Diese wiederum führen zu einer vermehrten Tagesmüdigkeit und Verstärkung einer Fatigue. Neben den oben genannten Gründen für eine Schlafstörung, kann diese auch durch Läsionen im Hypothalamus bedingt sein.

■ Weitere Symptome

Viele weitere, zum Teil auch bizarre Symptome wurden in Einzelfällen bei MS beschrieben. Dies können Aphasien sein, Horner-Syndrom,

Hypothermie oder auch Verlust des thermoregulatorischen Schwitzens. Letztlich wurden fast alle neurologischen Symptome irgendwann auch im Zusammenhang mit einer MS beschrieben.

Praxistipp

- Die klinische Symptomatik bei MS ist sehr „bunt“.
- Sämtliche durch das ZNS hervorgerufene Symptome können auftreten.

■ Verlaufsformen und natürlicher Verlauf

Es werden verschiedene Verlaufsformen der MS unterschieden. Wesentliches Merkmal sind einerseits Schübe und andererseits eine chronische Progredienz. Unter einem Schub versteht man das Auftreten neuer oder auch reaktivierter Symptome, die subjektiv berichtet werden oder durch objektive Untersuchung verifiziert werden können und für mehr als 24 Stunden anhalten. Unterschieden werden monofokale Schübe, bei denen klinisch nur eine neuroanatomische Region betroffen ist, und multifokale Schübe, bei denen mehrere Regionen betroffen sind. Symptome, die innerhalb von 30 Tagen auftreten, werden als ein Schub aufgefasst. Nach Auftreten kommt es in der Regel zu einer teilweisen oder auch vollständigen Besserung. Kurzzeitige Verschlechterungen durch z. B. Änderung der Körperkerntemperatur im Rahmen eines Infektes werden als Pseudoschub oder Pseudoexazerbation bezeichnet. Eine kurzzeitige klinische Verschlechterung durch Temperaturerhöhung (z. B. heißes Bad) wird als Uhthoff-Phänomen bezeichnet. Hierbei bildet sich die Symptomatik schnell wieder zurück. Im Gegensatz zu diesen vorübergehenden klinischen Verschlechterungen kommt es bei der chronisch-progredienten MS zu einer langsam schleichenden Verschlechterung.

Die verschiedenen Verlaufsformen der MS werden in ■ Abb. 1.2 dargestellt.

- **Schubförmig (RRMS):** Klar definierte klinische Verschlechterungen mit vollständiger

Besserung oder mit residualem klinischem Defizit. In der Zeit zwischen den Schüben darf keine Progression zu verzeichnen sein.

- **Primär chronisch-progredient (PPMS):**

Von Beginn an kontinuierliche Krankheitsprogression ohne Schübe mit kleineren Fluktuationen wie Plateaus oder geringen Verbesserungen.

- **Sekundär chronisch-progredient (SPMS):**

Initial schubförmiger Verlauf mit anschließender Progression mit und ohne gelegentliche Schübe.

Gelegentlich wird auch eine progredient-schubförmige MS (PRMS) abgegrenzt, bei der es bei progredientem Beginn zu klar abgrenzbaren Schüben kommt. Diese Verlaufsform wird im Sprachgebrauch jedoch zum Teil unterschiedlich benutzt und auch gelegentlich für schubförmige Verläufe ohne klare Besserung nach dem Schub verwendet. Ebenso werden manchmal aufgesetzte Schübe bei PPMS (ähnlich wie bei der SPMS) hierzu gezählt. In einigen Arbeiten ist auch der Begriff transitionelle progressive MS (TPMS) zu finden. Gemeint sind Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf und einem einzigen Schub, der vor oder während der progredienten Phase auftritt. Hier besteht jedoch keine einheitliche Definition. Auch bezüglich einer benignen MS bestehen Uneinigigkeiten. Eine Definition postuliert die volle Funktionsfähigkeit aller neurologischen Systeme 15 Jahre nach Erkrankungsbeginn. Auch dies wird jedoch in verschiedenen Veröffentlichungen unterschiedlich gesehen. Zwar wird ein benigner Verlauf nach 20 Jahren für bis zu 17 % der MS-Patienten angegeben, aber ein nicht geringer Teil von Patienten, die nach 10 Jahren als benigne eingestuft wurden, scheint im weiteren Verlauf dennoch eine deutliche Progredienz aufzuweisen. Als maligne MS werden schnell-progrediente Verläufe bezeichnet, die innerhalb kurzer Zeit nach Krankheitsbeginn zu einer schwerwiegenden Behinderung oder gar zum Tod führen. Bei einer tumefaktiven MS handelt es sich um einen Verlauf mit sehr großen, tumorösen Läsionen.

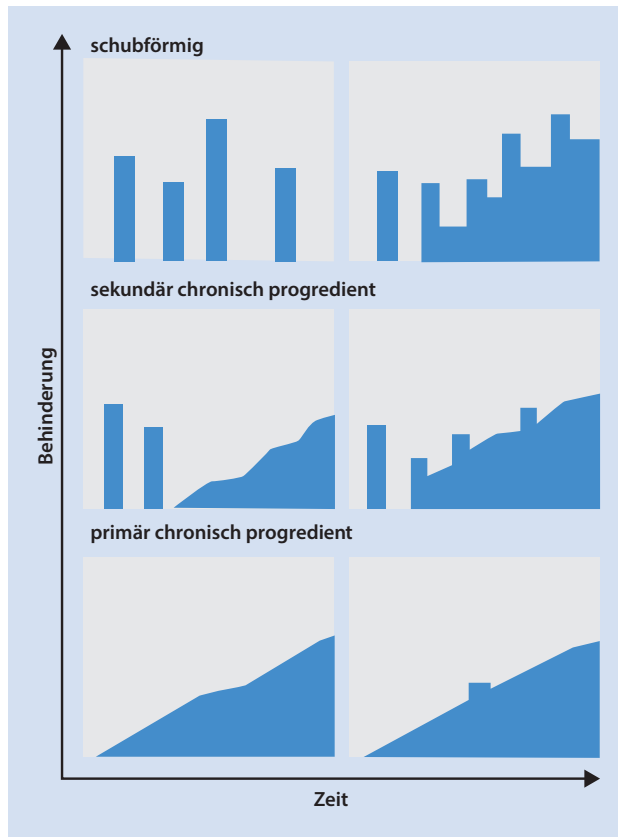


Abb. 1.2 Verläufe der MS. Bei der schubförmigen MS kommt es nach einer akuten oder subakuten klinischen Verschlechterung im Anschluss zu einer klinischen Besserung, die komplett oder auch inkomplett sein kann, sodass es zu einer anhaltenden Behinderungsprogression kommt. Eine anfänglich schubförmige Verlaufsform kann in eine sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform übergehen, bei der es dann zu einer langsamen kontinuierlichen Behinderungsprogression kommt, entweder mit oder auch ohne aufgesetzte Schübe. Bei der primär chronisch-progredienten Verlaufsform ist die Behinderungsprogression von Anfang an langsam kontinuierlich. Gelegentlich kann es zu akuten Verschlechterungen oder auch zu Plateaubildungen kommen

Bei der Mehrzahl der Patienten (ca. 85 %) ist der Verlauf zunächst schubförmig. Bei ungefähr der Hälfte dieser Patienten geht der Verlauf nach 10–20 Jahren in eine sekundär chronisch-progrediente Form über. Bei 15 % der Patienten ist der Verlauf primär chronisch-progredient.

Sind bei der klinischen Erstmanifestation oder dem ersten Schub kernspintomographisch nur Zeichen der örtlichen, aber nicht der zeitlichen Dissemination gegeben, bezeichnet man dies als „clinical isolated syndrome“ (CIS). Die Erstmanifestation ist

bei ungefähr 80 % monofokal und bei 20 % multifokal. Häufig kann die Erstsymptomatik nur retrospektiv beurteilt werden und unterliegt damit einer gewissen Unsicherheit. Die Verteilung der Symptome kann daher, auch je nach Selektion der Patienten in den einzelnen Studien (z. B. ambulant oder stationär), nur ungefähr angegeben werden. Symptome wie Hitzeintoleranz, paroxysmale Symptome, Schmerz, Bewegungsstörungen, höhere kortikale Funktionsstörungen und Demenz können zu Beginn der Erkrankung auftreten, sind aber selten. Im weiteren Krankheitsverlauf

haben mehr als 80 % der Patienten eine Schwäche und sensible Störungen. Auch eine Ataxie ist häufig im Verlauf zu beobachten, Blasenstörungen bei ca. 70 %, ein Erschöpfungssyndrom (Fatigue) bei 50–60 %.

Das Auftreten eines zweiten Schubes kann sehr variabel sein. Die neueren Studien zur therapeutischen Intervention nach erstem klinischen Ereignis (CIS) haben in der Plazebogruppe prospektiv den natürlichen Verlauf aufgezeigt. Innerhalb von 2 Jahren erleiden 45 % der Patienten einen weiteren Schub und haben damit die Diagnose einer klinisch definitiven MS nach den älteren Poser-Kriterien. Neu aufgetretene kernspintomographische Läsionen wurden über die 2 Jahre jedoch bei 85 % der Patienten gesehen, sodass nach den McDonald-Kriterien die Mehrzahl der Patienten innerhalb von 2 Jahren eine definitive MS entwickeln. Bei der prognostischen Bewertung, ob ein Patient nach einem ersten Ereignis eine MS entwickelt, scheinen MRT-Kriterien am besten geeignet. Mehrere Verlaufsuntersuchungen von Patienten mit CIS haben gezeigt, dass das Risiko einer MS bei fehlenden Läsionen im MRT sehr niedrig ist und bei schon wenigen Läsionen im MRT sehr hoch ist. Die klinische Lokalisation ist dabei weniger von Bedeutung, wobei bei Patienten mit Optikusneuritis häufiger eine normale MRT zu finden ist und daher die Konversion zu einer definitiven MS seltener auftritt. Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit Optikusneuritis und auffälliger MRT. Das Vorhandensein oligoklonaler Banden im Liquor verdoppelt, unabhängig von der MRT, das Risiko, eine MS zu entwickeln.

In den letzten Jahren wurde zusätzlich noch ein sogenanntes radiologisch isoliertes Syndrom (RIS) definiert. Dabei finden sich bei einer MRT des Kopfes typische Läsionen als Zufallsbefund (Durchführung der MRT aufgrund von z. B. Kopfschmerzen), ohne dass es je eine neurologische Ausfallsymptomatik gegeben hat. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko, eine MS zu entwickeln, welches noch höher ist, wenn die oligoklonalen Banden im Liquor positiv sind. Kommt es dann

im Verlauf zu einer klinischen Symptomatik, kann die Diagnose einer MS gestellt werden.

Die Schubrate im Verlauf kann sich sehr unterschiedlich entwickeln. Insgesamt nimmt die Schubrate mit der Zeit und dem Alter des Patienten ab. Die höchste Schubrate wurde bei 20–30-jährigen Patienten beobachtet mit einer anschließenden Abnahme der Schubrate. Diese verringerte sich im Intervall von 5 Jahren um 17 %. Zu bedenken ist hier jedoch, dass durch einen Übergang in eine SPMS die Schubrate auch beeinflusst wird und diesen Effekt zumindest teilweise erklären kann. Während der Schwangerschaft nimmt die Schubrate kontinuierlich ab (bis zu 80 % im letzten Trimenon). Allerdings steigt die Schubrate postpartal wieder an und ca. 30 % der Frauen erleiden einen Schub in den ersten 3 Monaten nach Entbindung, bevor die Schubrate dann wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurückgeht. Insgesamt scheinen sich Schwangerschaften nicht negativ auf den Verlauf der Erkrankung auszuwirken.

Den Verlauf der MS abzuschätzen, ist im Einzelfall extrem schwierig. Angesichts der großen Spannweite des klinischen Verlaufs wurde seit Langem versucht, Prädiktoren für einen gutartigen bzw. schnell progredienten Verlauf zu definieren. Obwohl verschiedene klinische und paraklinische Parameter immer wieder postuliert wurden (■ Tab. 1.3), sind letztlich die Ergebnisse verschiedener Studien oft kontrovers und eine sichere Vorhersage ist im Einzelfall nicht möglich.

Im klinischen Alltag ist es manchmal sehr schwierig, den genauen Zeitpunkt einer sekundären Progression festzulegen. Im Allgemeinen wird eine langsam schleichende Verschlechterung über mindestens ein halbes Jahr als Progression angesehen. Allerdings wird der Begriff Progression auch häufig bei klinischer Verschlechterung nach einem schweren Schub ohne klinische Besserung verwendet. Um den Begriff unmissverständlich zu definieren, muss bei sekundärer Progression auch eine langsam schleichende Verschlechterung zwischen den Schüben gefordert werden. Hier zeigt sich die Schwierigkeit, ein bleibendes

Tab. 1.3 Faktoren, die für einen eher gutartigen oder schnell progredienten Verlauf der MS sprechen

Prognostisch eher günstig	Prognostisch eher ungünstig
Monosymptomatischer Beginn	Polysymptomatischer Beginn
Ausschließlich sensible Symptome	Motorische und zerebelläre Symptome
Gute Rückbildung der Schübe	Nur partielle Rückbildung der Schübe
Kurze Schubdauer	Lang andauernde Schübe
Erkrankungsbeginn vor dem 35. Lebensjahr	Initial zahlreiche Läsionen im MRT
	Früh pathologische SEP und MEP

Defizit von einem schweren Schub oder von einer langsamen Progression abzugrenzen, was anamnestisch nicht immer sicher zu klären ist. Allgemein als Progression anerkannt ist die Definition einer kontinuierlichen Verschlechterung der neurologischen Behinderung über 6 oder 12 Monate. Im Mittel kommt es bei schubförmigem Beginn nach 19 Jahren zum Beginn der sekundären chronischen Progression. Dabei ist das Alter der stärkste Prädiktor: Je älter die Patienten zu Beginn der Erkrankung sind, desto kürzer die Zeit bis zum Beginn der Progression.

Auch wenn die MS in der Regel nicht unmittelbar zum Tod führt, so ist die Lebenserwartung von MS-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um 7–14 Jahre verkürzt.

Der Grad der klinischen Behinderung wird traditionell mittels des Expanded Disability Status Scale (EDSS) bestimmt (■ Tab. 1.4). Bestimmt werden 8 Funktionssysteme, FS. EDSS 1–3,5 wird durch die Störungen in den Funktionssystemen bestimmt, während ab EDSS 4 im Wesentlichen die Gehfähigkeit das Ausmaß bestimmt.

Obwohl diese Skala nach wie vor den Standard darstellt, wird sie häufig kritisiert. Denn es handelt sich um keine lineare Skala, und es besteht eine sehr starke Abhängigkeit von der Gehfähigkeit des Patienten. Armfunktionen sowie kognitive Störungen spielen nur eine untergeordnete Rolle. Eine Reihe weiterer Skalen wurde in der Vergangenheit evaluiert (z. B. Scripps Neurological Rating

Scale, NRS und Guy's Neurological Disability Scale), jedoch konnte sich keine durchsetzen, sodass in der Regel der EDSS für Verlaufsbeobachtungen herangezogen wird. Neuere Studien setzen den Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) zusätzlich ein, der die Armfunktion mittels nine-hole-peg Test, die Beinfunktion mittels Zeit für eine Gehstrecke von 7,62 (25 ft) m und die kognitiven Funktionen mittels PASAT (paced auditory serial addition test) überprüft. Obwohl die Einzelwerte dieser drei Tests auch über die Zeit verfolgt werden können, so ist der sog. Z-Score des Gesamttests von einer Kontrollpopulation abhängig und daher beim einzelnen Patienten für die klinische Praxis ungeeignet. Dennoch ist eine möglichst standardisierte Dokumentation des klinischen Befundes auch für den klinischen Alltag unerlässlich, um den Verlauf des einzelnen Patienten beurteilen zu können und eine gute Grundlage für therapeutische Entscheidungen zu haben.

Obwohl die individuelle Prognose schwierig einzuschätzen ist, sind die Studien zum natürlichen Verlauf weitestgehend konsistent. Im Mittel wird ein EDSS von 4 (uneingeschränktes Gehen für 500 m) nach 8 Jahren, ein EDSS von 6 (Gehstrecke mit Hilfe von 100 m) nach 20 Jahren und ein EDSS von 7 (Unfähigkeit, mehr als 5 m auch mit Hilfe zu gehen) nach 30 Jahren erreicht. Neuere Untersuchungen haben dabei gezeigt, dass die Behinderungsprogression bei chronisch-progredienten Verläufen unabhängig von der Zahl der Schübe zu Beginn der Erkrankung

Tab. 1.4 Expanded Disability Status Scale

EDSS	Beschreibung
0	Normaler neurologischer Untersuchungsbefund (alle FS Grad 0)
1,0	Keine Behinderung, minimale Zeichen in 1 FS (Grad 1)
1,5	Keine Behinderung, minimale Zeichen in > 1 FS (Grad 1)
2,0	Minimale Behinderung in 1 FS (Grad 2)
2,5	Minimale Behinderung in 2 FS (Grad 2)
3,0	Mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) oder milde Behinderung in 3–4 FS (Grad 2)
3,5	Uneingeschränkt gehfähig mit mäßiger Behinderung in einem FS (Grad 3) und leichte Behinderung in 1–2 FS (Grad 2); oder 2 FS Grad 3; oder 5 FS Grad 2
4,0	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für 500 m; selbstständig für 12 Stunden am Tag trotz relativ schwerer Behinderung mit einem FS Grad 4 (andere Grad 0 oder 1) oder Kombination geringerer Schweregrade, die vorausgehende Schritte übertrifft
4,5	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für 300 m; die meiste Zeit des Tages auf; vollschichtig arbeitsfähig, aber gegebenenfalls mit Einschränkung und auf leichte Hilfe angewiesen
5,0	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für 200 m; Schwere der Behinderung beeinträchtigt, volle Tagesaktivitäten
5,5	Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für 100 m; Schwere der Behinderung erlaubt keine volle Tagesaktivität
6,0	Intermittierende oder ständige einseitige Gehhilfe benötigt, um 100 m mit oder ohne Pause zu gehen
6,5	Ständige beidseitige Gehhilfe benötigt, um 20 m ohne Pause zu gehen
7,0	Unfähig, auch mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen, weitgehend auf Rollstuhl angewiesen; fährt selbst mit Standardrollstuhl, Transfer eigenständig; sitzt ca. 12 Stunden im Rollstuhl
7,5	Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen; auf den Rollstuhl beschränkt, bei Transfer Hilfe benötigt; fährt selbst, kann aber nicht den ganzen Tag in normalem Rollstuhl verbringen; elektrischer Rollstuhl wird möglicherweise benötigt
8,0	Weitgehend bettlägerig oder im Stuhl/Rollstuhl; kann die meiste Zeit des Tages außerhalb des Bettes sein; viele Funktionen der Selbstpflege erhalten; hat effektive Armfunktion
8,5	Weitgehend bettlägerig für die meiste Zeit des Tages; einige Armfunktionen erhalten; einige Funktionen der Selbstpflege erhalten
9,0	Hilfloser, bettlägeriger Patient; kann kommunizieren und essen
9,5	Vollkommen hilfloser, bettlägeriger Patient; unfähig, effektiv zu kommunizieren oder zu essen/schlucken
10	Tod durch MS

Bestimmt werden 8 Funktionssysteme, FS (Tab. 1.5). EDSS 1–3,5 wird durch die Störungen in den Funktionssystemen bestimmt, während ab EDSS 4 im Wesentlichen die Gehfähigkeit das Ausmaß bestimmt

(keine bei PPMS, einer oder mehrere bei SPMS) gleichförmig verläuft. Dabei waren trotz unterschiedlichem Krankheitsbeginn der Progressionsbeginn um das 40. Lebensjahr

und der zeitliche Verlauf der weiteren Behinderungszunahme ähnlich. Es wurde daraus die Schlussfolgerung gezogen, dass die progressive Phase der MS ein altersabhängiger

Tab. 1.5 Funktionssysteme und Schweregrade der Expanded Disability Status Scale

Funktionssystem (FS)	Grad
Pyramidenbahn	0 Normal 1 Abnormer Befund ohne Behinderung 2 Minimale Behinderung 3 Leichte bis mäßige Para- oder Hemiparese; schwere Monoparese 4 Ausgeprägte Para- oder Hemiparese; mäßige Tetraparese oder Monoplegie 5 Paraplegie, Hemiplegie, schwere Tetraparese 6 Tetraplegie
Zerebellum	0 Normal 1 Abnormer Befund ohne Behinderung 2 Leichte Ataxie 3 Mittelgradige Rumpf- oder Extremitätenataxie 4 Schwere Ataxie aller Extremitäten 5 Unfähig, aufgrund der Ataxie koordinierte Bewegungen auszuführen
Hirnstamm	0 Normal 1 Abnormer Befund ohne Behinderung 2 Mäßiger Nystagmus oder leichte Behinderung 3 Ausgeprägter Nystagmus, deutliche Okulomotorikstörung oder mäßige Behinderung aufgrund anderer Hirnnerven 4 Deutliche Dysarthrie oder andere schwere Behinderung 5 Unfähig, zu schlucken oder zu sprechen
Sensibilität	0 Normal 1 Beeinträchtigte Pallästhesie oder Graphästhesie an einer oder zwei Extremitäten 2 Leichte Beeinträchtigung für Berührungsempfinden, Schmerz oder Lagesinn und/oder mäßige Beeinträchtigung der Vibration an ein oder zwei Extremitäten oder beeinträchtigte Pallästhesie oder Graphästhesie an drei oder vier Extremitäten 3 Mäßige Einschränkung der Berührungsempfindung, Schmerz oder Lagesinn an einer oder zwei Extremitäten oder leichte Einschränkung der Berührungsempfindung, Schmerz und/oder Propriozeption an drei oder vier Extremitäten 4 Deutliche Einschränkung von Berührungsempfindung, Schmerz oder Lagesinn an einer oder zwei Extremitäten oder mäßige Einschränkung der Berührungsempfindung, Schmerz und/oder Propriozeption an mehr als zwei Extremitäten 5 Erloschene Sensibilität an einer oder zwei Extremitäten oder mittelgradig eingeschränkte Berührungs- und/oder Schmerzempfindung und/oder schwere Lagesinnstörung unterhalb des Kopfes 6 Sensibilitätsverlust unterhalb des Kopfes
Blase/Mastdarm	0 Normal 1 Leichte Blasenentleerungsstörung, Harndrang oder Retention 2 Mäßige Blasenentleerungsstörung, Harndrang oder Retention der Blase oder des Mastdarmes oder seltene Harninkontinenz 3 Häufige Harninkontinenz 4 Nahezu konstante Katheterisierung erforderlich 5 Verlust der Blasenfunktion 6 Verlust der Blasen- und Mastdarmfunktion

(Fortsetzung)

■ Tab. 1.5 (Fortsetzung)

Funktionssystem (FS)	Grad
Visus	0 Normal 1 Skotom mit Visus > 0,7 2 Schwächeres Auge mit Skotom und Visus zwischen 0,3 und 0,7 3 Schwächeres Auge mit Skotom und Visus zwischen 0,2 und 0,3 4 Schwächeres Auge mit Visus 0,1 bis 0,2 oder schwächeres Auge Grad 3 und besseres Auge Visus < 0,3 5 Schwächeres Auge Visus < 0,1 oder Grad 4 und besseres Auge Visus < 0,3 6 Schwächeres Auge Grad 5 und besseres Auge Visus < 0,3
Zerebrale (mentale) Funktionen	0 Normal 1 Stimmungsschwankungen 2 Leichte Minderung von Aufmerksamkeit, Antrieb, Belastbarkeit, Vergesslichkeit 3 Mäßige Minderung von Aufmerksamkeit, Antrieb, Belastbarkeit, Vergesslichkeit 4 Deutlich eingeschränkte Aufmerksamkeit, Antrieb, Belastbarkeit, Vergesslichkeit; mäßiges hirnorganisches Psychosyndrom 5 Demenz oder schweres hirnorganisches Psychosyndrom
Andere Funktionen	0 Keine 1 Jegliche andere neurologische Symptome, die auf MS zurückzuführen sind

degenerativer Prozess ist, der unabhängig von dem vorhergehenden Verlauf abläuft.

■ Diagnosekriterien

Aufgrund des Fehlens eines spezifischen Laborparameters oder eines diagnostischen Tests für MS wird die Diagnose nach wie vor klinisch gestellt. Erstmals wurden 1965 durch ein Konsortium um Schumacher Diagnosekriterien erarbeitet. Schon damals galt das Prinzip, dass anamnestisch und aufgrund der klinischen Untersuchung eine zeitliche und räumliche Disseminierung vorliegen musste. Poser und Kollegen bezogen 1983 zusätzlich die Liquoruntersuchung in das diagnostische Prozedere ein und unterteilten die Sicherheit der Diagnose in „klinisch sichere MS“, „laborunterstützt sichere MS“, „klinisch wahrscheinliche MS“ und „laborunterstützt wahrscheinliche MS“. Durch die Entwicklung der MRT war eine erneute Überarbeitung der Kriterien notwendig, die durch ein Konsortium unter Führung von Ian McDonald 2001 veröffentlicht wurden. Diese sog. McDonald-Kriterien wurden 2005 und 2010 nochmals überarbeitet und stellen die derzeit

international gültigen Diagnosekriterien dar. Allen diesen Kriterien gemeinsam ist jedoch die Voraussetzung, dass kein anderer Krankheitsprozess die Symptomatik erklären kann. Welche Erkrankungen hierbei mittels welcher Untersuchungen ausgeschlossen werden müssen, ist jedoch in keiner der Arbeiten definiert.

■ Die McDonald-Kriterien

Ziel der sog. McDonald-Kriterien war einerseits, die Diagnose so früh wie möglich zu stellen, was durch die Einbeziehung der MRT ermöglicht wurde, andererseits sollte auch die primär chronisch progrediente MS einbezogen werden. Die Diagnose wird dann als „sichere MS“, „mögliche MS“ und „keine MS“ klassifiziert. Nach wie vor wird die Diagnose jedoch klinisch gestellt. Das MRT und Zusatzuntersuchungen wie Liquor und Neurophysiologie stellen supportive Elemente dar. Bei zwei oder mehr klinischen Episoden, denen auch mindestens zwei unterschiedliche neuroanatomische Lokalisationen im ZNS zugeordnet werden können (■ Abb. 1.3), sind weitere Zusatzuntersuchungen nicht erforderlich, vorausgesetzt dass es keine bessere Erklärung gibt

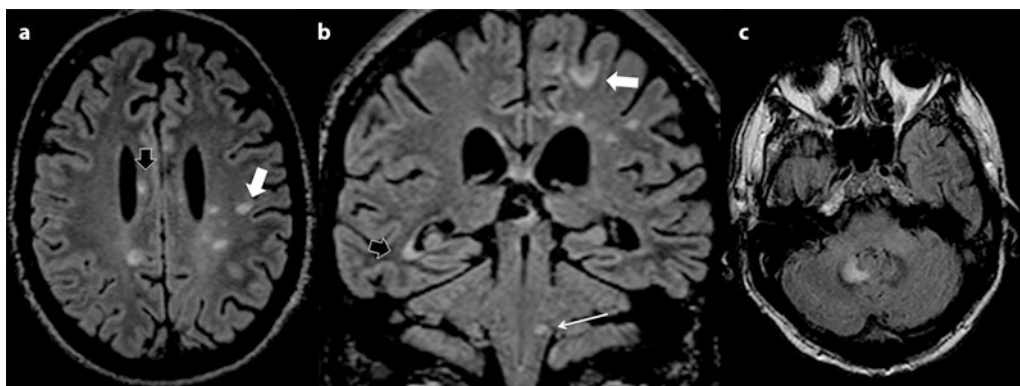


Abb. 1.3 Patient mit lang bestehender MS. Typische Läsionsmuster in den drei zerebralen neuroanatomischen Regionen mit periventrikulären Herden (1a und 1b, offener Pfeil), juxtabkortikal/kortikalen Herden (1a und 1b, weißer Pfeil), einem infratentoriellen Herd (1b langer Pfeil) sowie einem zerebellären Herd (1c). 1 mm Rekonstruktionen einer 3D-FLAIR-Sequenz

(Tab. 1.6). Dies bedeutet, dass letztlich in keinem Fall auf eine Bildgebung – in der Regel mittels MRT –, Liquoruntersuchungen, Laboruntersuchungen und Neurophysiologie verzichtet werden sollte. Die MRT-Kriterien (Tab. 1.7) erlauben den Nachweis sowohl einer räumlichen als auch einer zeitlichen Dissemination, ohne dass hierfür klinische Kriterien erforderlich sind. Dadurch kann die Diagnose MS bei entsprechenden Befunden (gleichzeitiger Nachweis von kontrastmittelanreichernden und nichtanreichernden Läsionen) bereits zum Zeitpunkt der ersten klinischen Manifestation gestellt werden. Lässt sich mittels MRT nur eine räumliche, aber keine zeitliche Dissemination feststellen, so kann nach den neuesten McDonald Kriterien der Nachweis von isolierten oligoklonalen Banden im Liquor die zeitliche Dissemination ersetzen. Letztlich ist die frühzeitige Diagnosestellung auch für die rechtzeitige Einleitung einer immunmodulatorischen Therapie von Bedeutung.

■ Routine-Bildgebung/MRT bei Multipler Sklerose

Die MRT ist eine wichtige Methode für Diagnose, Differenzialdiagnose und Verlaufsbeurteilung der MS. Neben dem Ausschluss anderer Ursachen ist das Hauptziel der Diagnostik die Detektion der Dissemination

bezüglich des Ortes und der Zeit. Hierbei kann eine im MRT nachgewiesene Krankheitsaktivität die Diagnose eines zweiten klinischen Schubes ersetzen. Zudem hat sich in Studien gezeigt, dass die MRT eine höhere Sensitivität für eine Krankheitsaktivität aufweist als klinische Parameter, wobei die Korrelation zwischen Läsionen im MRT und der Entwicklung einer neurologischen Beeinträchtigung gering ist. Diese fehlende Übereinstimmung ist bekannt als das klinisch-radiologische Paradoxon, da die Läsionen und Gewebestörungen der grauen Substanz, die Schäden in normal erscheinender weißer Substanz sowie die zerebrale Plastizität als Kompensationsmechanismus nicht mit der Standardbildgebung sicher erfasst werden.

Die MRT ermöglicht eine bessere prognostische Aussage hinsichtlich der Entwicklung einer MS im Vergleich zu z. B. CT- oder Liquor-Untersuchungen. Ziel ist es dabei, sowohl bei neuen klinischen Symptomen als auch bei subklinischer Erkrankungsaktivität, die Größe und Lokalisation von Entzündungs- bzw. Entmarkungsherden zu beschreiben. Die CT-Diagnostik spielt hierbei eher eine untergeordnete Rolle, es sei denn, es bestehen MRT-Kontraindikationen wie das Tragen eines nicht-MRT-kompatiblen Implantates. Das Tragen eines

■ **Tab. 1.6** Die McDonald-Kriterien. (Nach Thompson 2018)

Klinische Präsentation	Weitere erforderliche Kriterien für die Diagnose MS
≥ 2 Schubereignisse <i>und</i> klinisch objektivierbarer Nachweis ≥ 2 Läsionen <i>oder</i> objektivierbarer Nachweis 1 Läsion <i>plus</i> anamnestische Evidenz für stattgehabtes Schubereignis	Keine (vorausgesetzt es gibt keine bessere Erklärung)
≥ 2 Schubereignisse <i>und</i> klinisch objektivierbarer Nachweis 1 Läsion	Nachweis der örtlichen Disseminierung durch: ≥ 1 T2-Läsion in ≥ 2 MS-typischen Regionen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal) ^a <i>oder</i> Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation
1 Schubereignis <i>und</i> klinisch objektivierbarer Nachweis ≥ 2 Läsionen	Nachweis der zeitlichen Disseminierung durch: gleichzeitigen Nachweis Gd-anreichernder und nichtanreichernder Läsionen ^a <i>oder</i> eine neue T2- und/oder Gd-anreichernde Läsion im follow-up MRT ^a <i>oder</i> Nachweis von isolierten oligoklonalen Banden im Liquor <i>oder</i> zweites klinisches Ereignis
1 Schubereignis <i>und</i> klinisch objektivierbarer Nachweis 1 Läsion (klinisch isoliertes Syndrom)	Nachweis der örtlichen Disseminierung durch: ≥ 1 T2-Läsion in ≥ 2 MS-typischen Regionen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal) ^a <i>oder</i> Nachweis einer weiteren klinischen Manifestation in einer anderen Lokalisation <i>plus</i> Nachweis der zeitlichen Disseminierung durch: gleichzeitigen Nachweis Gd-anreichernder und nichtanreichernder Läsionen <i>oder</i> eine neue T2- und/oder Gd-anreichernde Läsion im follow-up MRT ^a <i>oder</i> Nachweis von isolierten oligoklonalen Banden im Liquor <i>oder</i> zweites klinisches Ereignis
Neurologische Progression suggestiv für MS (PPMS)	1 Jahr Krankheitsprogression (retrospektiv oder prospektiv) <i>plus</i> zwei der folgenden drei Kriterien: Nachweis der örtlichen Dissemination zerebral durch ≥ 1 T2-Läsion in mindestens einem der Areale periventrikulär, kortikal/juxtakortikal oder infratentoriell ^a Nachweis der örtlichen Dissemination spinal durch ≥ 2 T2-spinale Läsionen ^a positiver Liquorbefund (Nachweis oligoklonaler Banden in der isoelektrischen Fokussierung und/oder erhöhter IgG Index)

^aMRT-Kriterien siehe Tab. 1.7.

Herzschrittmachers stellt heute nicht mehr in jedem Fall eine absolute Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung dar. Auch bei einer im Notfall fehlenden Zugänglichkeit zu einem MRT-Gerät ist eine CT-Diagnostik eine mögliche Alternative. Wichtig für die Verwendung der MRT sind standardisierte Bildkontraste und eine standardisierte räumliche Ausrichtung der Schichtebenen, damit Verlaufsbeurteilungen möglich sind.

■ ■ Sequenzauswahl

T2-Wichtung Die T2-gewichtete Bildgebung spielt in der Diagnostik der Multiplen Sklerose eine große Rolle, da verschiedene Erkrankungsprozesse im Rahmen der MS mit einer T2-Signalsteigerung einhergehen (Ödem bei akuter Entzündung, Gliose im Rahmen einer Narbe und bei Demyelinisierung). An Grenzflächen zwischen Hirngewebe und Liquorraum kann es

Tab. 1.7 Kernspintomographische Kriterien der räumlichen und zeitlichen Dissemination nach den McDonald-Kriterien

Räumliche Dissemination	Zeitliche Dissemination
<p>≥ 1 T2-Läsion in mindestens zwei der folgenden vier Regionen des zentralen Nervensystems:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Periventrikulär – Kortikal/juxtakortikal – Infratentoriell – Spinal 	<p>1. Eine neue T2- und/oder Gadolinium-anreichernde Läsion in einem Verlaufs-MRT, unabhängig vom zeitlichen Abstand zur ersten Untersuchung oder</p> <p>2. Gleichzeitiger Nachweis von gadoliniumanreichernden und nichtanreichernden Läsionen unabhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung</p>

durch Partialvolumeneffekte zu einem verminderten Kontrast zwischen Läsionen und Liquor kommen, sodass hier die T2-gewichteten Sequenzen mit Unterdrückung des Liquorsignals (FLAIR = Fluid Attenuated Inversion Recovery) verwendet werden. Dieser Sequenztyp ist sehr empfindlich für bewegungsbedingte Signalartefakte, sodass infratentoriell ein Nachteil in Bezug auf die Bildqualität zu den klassischen T2-gewichteten Turbo-Spinecho-Sequenzen besteht. Deshalb ist es nicht ausreichend, in einem Untersuchungsprotokoll ausschließlich als T2-Wichtung eine FLAIR-Sequenz zu nutzen.

Für die Beurteilung des Balkens und der Medulla oblongata ist eine zweite Ebene notwendig, diese ist üblicherweise sagittal ausgerichtet. Hierbei ist einer T2-gewichteten TSE-Sequenz gegenüber einer FLAIR-Sequenz der Vorzug zu geben, da bei der FLAIR-Sequenz sehr häufig flussbedingte Signalartefakte an der Balkenunterkante und angrenzend an die Medulla oblongata zu beobachten sind. Sofern im Rahmen der Abklärung einer Sehstörung hinsichtlich einer möglichen Neuritis nervi optici eine Orbita-darstellung erfolgen soll, muss die hierfür verwendete T2-gewichtete Sequenz mit einer Fettunterdrückung zur Erhöhung des Kontrastes zwischen dem N. opticus und dem umgebenden Fettgewebe kombiniert werden.

Zunehmend ist es möglich, dreidimensionale Daten mit einem FLAIR-Kontrast zu akquirieren. Der Vorteil einer solchen Sequenz ist die geringere Schichtdicke (üblicherweise 1–1,5 mm). Darüber hinaus können

aus diesen dreidimensionalen Daten aufgrund der isotropen Volumenelementgröße (Isotropie = gleiche Kantenlänge in allen Raumrichtungen) Schichtbilder in beliebigen Raumrichtungen rekonstruiert werden. Solch eine Sequenz steht aber noch nicht auf allen MRT-Geräten zur Verfügung, sodass sie leider zurzeit noch nicht die normalen 2D-Schichtaufnahmen flächendeckend in der Routinediagnostik ersetzen können. Wenn sie verfügbar ist, sollte sie verwendet werden.

Neu sind 3D-Sequenzen mit einem doppelten Inversionspuls (sogenannte DIR-Sequenzen = Double Inversion Recovery), um den Kontrast zwischen Läsionen und dem normalen Gewebe zu erhöhen. Insbesondere wird hierdurch die Detektierbarkeit von intra- bzw. unmittelbar juxtakortikal gelegenen Herdläsionen verbessert. Dieser Sequenztyp steht aber üblicherweise auf den Standard-MRT-Geräten nicht zur Verfügung und kann somit noch nicht als Routinesequenz betrachtet werden.

Spinal werden üblicherweise T2-TSE-Sequenzen zur Beurteilung des Myelons in axialer und sagittaler Ausrichtung verwendet. Auf einzelnen MRT-Geräten stehen auch axiale Doppelechosequenzen zur Verfügung, die einen PD-Kontrast und T2-gewichteten Kontrast liefern. Für die Routinediagnostik sind axiale T2w-Sequenzen ausreichend.

T1-Wichtung Mit Zunahme der Defektbildung von zerebralen MS-Läsionen nimmt das T1-gewichtete(T1w)-Signal ab, sodass die sogenannten „Black Holes“ entstehen. Dieses sind Areale mit einer deutlich reduzierten

Axondichte. Eine Zunahme dieser deutlichen T1w-Signalmindierungen deutet auf einen chronischen Erkrankungsprogress mit einer irreversiblen Schädigung hin. Das Ausmaß dieser T1w-hypointensen Parenchymschädigung korreliert auch gut mit der klinischen Beeinträchtigung. T1w-Sequenzen vor und nach Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (KM) sind wichtig für die Detektion von Störungen der Blut-Hirn-Schranke. Da T1w-Turbospinechosequenzen weniger sensitiv für ein Kontrastmittelenhancement sind, werden üblicherweise einfache Spinechosequenzen verwendet. Diese sollten, mit dem Ziel einer guten Vergleichbarkeit, sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe eingesetzt werden. Es ist ratsam, nach Kontrastmittelgabe auch nicht ausschließlich eine 3D-MPR-Sequenz zu verwenden, da diese aufgrund eines unterschiedlichen Grau-Weiß-Kontrastes nicht mit einer normalen Spinechosequenz vergleichbar ist. Zusätzlich besteht bei diesen 3D-Sequenzen das Problem, dass die Beurteilung kortikaler Läsionen an der Hirnoberfläche durch ein flussbedingtes Enhancement in Gefäßen unter Umständen schwierig werden kann. Trotzdem wird die Verwendung von T1w-3D-Sequenzen zunehmend empfohlen, insbesondere bei MRT-Geräten mit einer Feldstärke von 3T. Bei Orbitauntersuchungen ist die Kombination der KM-Gabe mit einer Fettunterdrückung der T1w-Sequenz notwendig, da sonst die Beurteilbarkeit durch das stark hyperintense orbitale Fettgewebe beeinträchtigt wird.

T1w-Sequenzen können mit der sogenannten Magnetisierungs-Transfer-Technik (MT) kombiniert werden, um einen Signalbeitrag von Makromolekülen zu erhalten und den Kontrast von KM-bedingten Signalsteigerungen gegen das Normalgewebe zu erhöhen. Bei einer Demyelinisierung besteht ein verminderter Magnetisierungsaustausch zwischen den Protonen der Makromoleküle, während es bei der Remyelinisierung zu einem MTR-Anstieg kommt. Für die Routine hat sich diese Technik nicht durchgesetzt, da sich bei verschiedenen Studien widersprüchliche Ergebnisse ergeben haben, eine Vergleichbarkeit zwischen

verschiedenen Standorten schwierig ist und z. B. auch Ödem den MT-Effekt beeinflussen kann.

Die Kontrastmittelgabe war Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Studien. Hierbei hat sich zwar eine höhere Sensitivität für die Detektion entzündlicher Herdbefunde durch zwei- oder dreifach erhöhte Kontrastmitteldosen gezeigt, allerdings ergab sich dadurch kein erhöhter Nutzen für die klinische Praxis. So wird üblicherweise eine Standarddosierung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht Gd DTPA verwendet. Bei Kontrastmitteln mit einer höheren Relaxivität wird über eine gewichtsadaptierte Verwendung ein der Standarddosierung vergleichbarer Effekt erreicht. Die übliche Zeit nach Kontrastmittelgabe bis zur T1w-Bildgebung beträgt ca. 5–10 Minuten, in diesem Zeitraum kann z. B. eine T2w-TSE-Sequenz ohne Beeinträchtigung der Bildqualität oder des Bildkontrastes durchgeführt werden. Es besteht üblicherweise bei der Fragestellung nach akut entzündlichen Herdbefunden des Hirnparenchyms keine Notwendigkeit zum Einsatz einer Fettsuppression. Da akute Entzündungsherde immer in den T2w-Sequenzen abgrenzbar sind, ist eine KM-Gabe bei einer Initialuntersuchung mit vollständig unauffälligen Signalverhältnissen eigentlich nicht notwendig, jedoch zur Abgrenzung anderer Differenzialdiagnosen nützlich. Bei Verlaufskontrollen von Patienten mit einer hohen Läsionslast ist die KM-Gabe ebenfalls nützlich, da somit die Erkennbarkeit eines akuten Entzündungsherdes erleichtert wird.

Spinal werden ebenfalls Spinechosequenzen in sagittaler und axialer Ausrichtung verwendet, wobei vor Kontrastmittelgabe auf eine axiale T1-gewichtete Sequenz aus Zeitgründen verzichtet werden kann. Nach Kontrastmittelgabe sollten T1-gewichtete Aufnahmen in beiden Raumrichtungen angefertigt werden.

Diffusionsgewichtete Bildgebung Diese Bildgebungsvariante liefert Kontraste, die von der statistisch möglichen Wasserbeweglichkeit im Gewebe abhängen. Hierdurch gelingt es,

Informationen über strukturelle und physiologische Veränderungen in Geweben zu gewinnen. Weit verbreitet ist die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) in der Schlaganfalldiagnostik, da es bei einem Infarkt zu einer verminderten Wasserbeweglichkeit im betroffenen Gewebe kommt. Wichtig ist die Berechnung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (Apparent Diffusion Coefficient = ADC) aus den Daten der DWI-Sequenz; das geschieht meist durch die Software des MRT-Gerätes. Anhand des ADC-Wertes kann entschieden werden, ob bei der DWI-Signalanhebung eine echte Diffusionseinschränkung mit einem niedrigen ADC-Wert oder aber bei einem erhöhten ADC-Wert ein sogenannter T2-Durchscheineffekt vorliegt. Wichtig ist die Verwendung von DWI-Sequenzen, die einen sogenannten TRACE-ADC-Wert berechnen. Dieser stellt einen Durchschnittswert aus mehreren Diffusionsmessungen dar und gewährleistet so eine Unabhängigkeit des im Bild angezeigten Signales von der Kopfposition bzw. -orientierung innerhalb der Spule.

Mittels der DWI-Bildgebung ist es in der Regel möglich, einen akut-entzündlichen Herd von einem frischen Infarkt zu unterscheiden, da ein MS-Herd aufgrund des Ödems typischerweise mit einer ADC-Erhöhung einhergeht. In Arealen mit einer sehr hohen Konzentration von Entzündungszellen sind teilweise ADC-Erniedrigungen möglich, selten weist aber ein kompletter MS-Herd eine ADC-Erniedrigung auf.

Weitere optionale MRT-Verfahren Neben diesen Standardmethoden gibt es weitere Verfahren, die überwiegend in Studien evaluiert bzw. eingesetzt werden. Hierzu zählt neben der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung, die sehr gut Eisenablagerungen nachweisen kann, auch die Protonen-MR-Spektroskopie (MRS), die nichtinvasiv Informationen über die chemische Zusammensetzung und deren Veränderung im Hirngewebe gewinnen kann. Als Fortführung der Diffusionstechnik findet heutzutage auch die sogenannte Diffusions-Tensor-Methode Verwendung, mit

der die Wasserbeweglichkeit im zerebralen Gewebe beschrieben werden kann. Hiermit ist es möglich, zwischen einer mehr axonalen Schädigung oder einer Myelinschädigung zu unterscheiden. Auf diese optionalen Methoden soll in diesem Kontext aber nicht weiter eingegangen werden.

Schichtdicken Aufgrund des bekannten Partialvolumeneffektes ist der Größenvergleich kleiner Läsionen für Artefakte anfällig. Es dürfen nur Läsionen gemessen werden, deren Größe mindestens das Doppelte der Schichtdicke beträgt, um dem Problem des Partialvolumeneffektes aus dem Weg zu gehen. Deshalb werden Schichtdicken von ≤ 3 mm heute bevorzugt, jedoch sind Schichtdicken bis 5 mm heute noch oft üblich. Ein typischer Schichtabstand von ca. 10 % der Schichtdicke sollte nicht überschritten werden, bei dünnen Schichten ist eine kontinuierliche Abbildung vorteilhaft. Bei der sagittalen Bildgebung des Balkens und der Medulla oblongata finden üblicherweise Schichtdicken von 3 mm Verwendung.

Bei der spinalen Bildgebung ist in der sagittalen Ebene eine Schichtdicke von 3 mm mit einem Schichtabstand von ebenfalls 10 % der Schichtdicke üblich. Axial sollte die Schichtdicke 4 mm nicht überschreiten.

Für die Beurteilung der Orbita und des N. opticus sollte eine Schichtdicke von 3 mm verwendet werden.

Schichtpositionierung In der Routinediagnostik sind oft noch 2D-Sequenzen üblich, die standardisiert positioniert werden müssen. Nur so wird es möglich, zerebrale Läsionen hinsichtlich ihrer Größe und Anzahl im Verlauf korrekt beurteilen zu können. Schon kleine Abweichungen von der Schichtkipung und Schichtposition können zu relativ deutlichen Unterschieden im Volumen von Herdbefunden führen. Typisch ist eine Orientierung der axialen Schichtebenen am Unterrand von Genu und Splenium des Corpus callosum.

Zur Beurteilung des Balkens und der Medulla oblongata wird die sagittale T2w-Sequenz parallel zur Falx cerebri (Nutzung

der axialen Planungssequenz) und entlang des Hirnstammes (Nutzung der koronaren Planungssequenz) positioniert. Die koronaren Sequenzen zur Orbitadarstellung werden senkrecht zum Nervenverlauf ausgerichtet. Bei einer zusätzlichen axialen Darstellung sollte die Ausrichtung parallel zum Nervenverlauf erfolgen.

Untersuchungsstrategien Bei einem für eine Optikusneuritis als möglichem klinisch-isolierten Syndrom typischen klinischen Bild wird in der Regel eine zerebrale Bildgebung mit dem Ziel durchgeführt, MS-typische Herdbefunde – mit einer dann prognostischen Bedeutung für die Entwicklung einer MS – nachzuweisen. Bei einem für eine demyelinisierende Optikusneuritis atypischen klinischen Muster sollte eine zielgerichtete Bildgebung der Orbita erfolgen, um andere Ursachen auszuschließen. Ein Orbitaprotokoll sollte T2-gewichtete Sequenzen und nach KM-Gabe Schichten mit T1-Wichtung, jeweils mit Fettunterdrückung und mindestens koronarer Ausrichtung, beinhalten. Die koronare Schichtführung erlaubt einen guten Seitenvergleich, da bei dieser Angulation der N. opticus orthograd abgebildet wird (■ Abb. 1.4).



■ **Abb. 1.4** Chronischer spinaler MS-Herd. Patient mit bekannter MS. Abbildung eines spinalen MS-Herdes der oberen BWS. Typisch ist die exzentrische Lage in der axialen Schichtführung. Die sagittale Schichtführung zeigt die Läsion, die etwa eine Wirbelkörperhöhe lang ist (Pfeil). Axiale und sagittale T2-gewichtete TSE-Sequenz

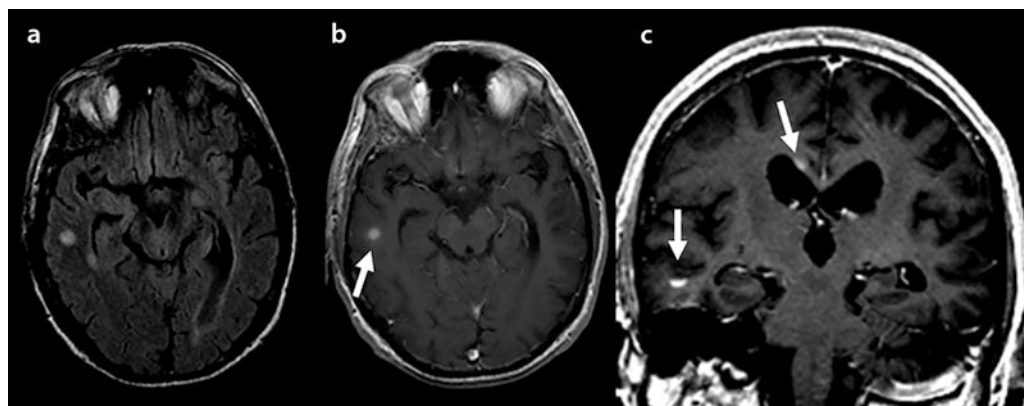
Die spinale Bildgebung sollte sich an der klinischen Symptomatik hinsichtlich der Untersuchungsregion orientieren. Bei einer fehlenden thorakalen Symptomatik ist es in den meisten Fällen ausreichend, nur den zervikalen spinalen Abschnitt zu untersuchen, da hier die höchste Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von MS-Läsionen besteht. Weist die klinische Symptomatik auf einen primär spinalen Herdbefund hin, so sollte die spinale Bildgebung zum Ausschluss anderer Ursachen vor einer zerebralen Bildgebung stattfinden.

Morphologie der Läsionen Die typischen MS-Läsionen zeigen eine länglich-ovale Konfiguration, die dem Verlauf der Faserbahnen der Balkenstrahlung folgt. Sie werden auch als sogenannte „Dawson-Finger“ bezeichnet und sind T2-hyperintens. Neben den Läsionen der tiefen weißen Substanz sind Läsionen auch peripher-subkortikal oder kortikal zu beobachten, hierbei ist eine Lage unmittelbar angrenzend an kleine Venolen typisch. Diese Assoziation kann in vivo mit den modernen 7-Tesla-MRT-Geräten nachgewiesen werden.

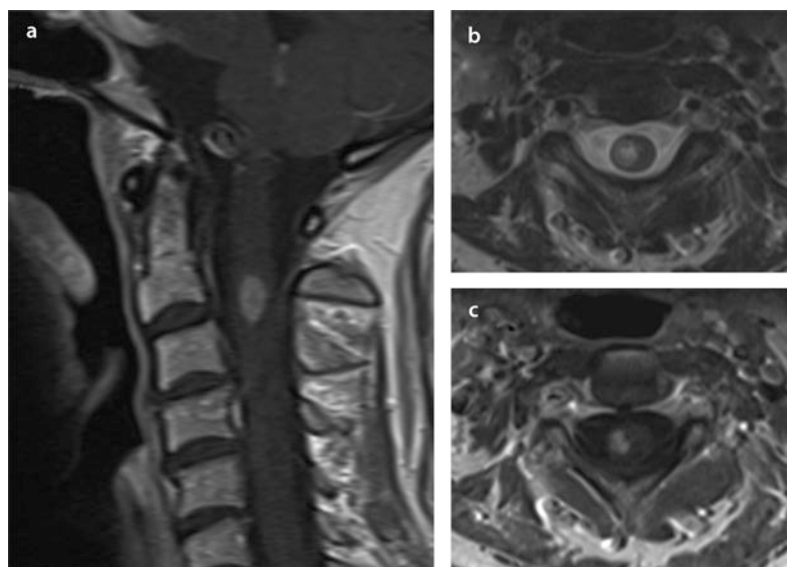
Infratentoriell befinden sich MS-Läsionen typischerweise im Bereich der Medulla oblongata und der Kleinhirnstiele; auch zerebelläre Läsionen sind möglich. Spinal sind die Läsionen typischerweise exzentrisch im Myelon in der Nähe zu den Ligg. denticulata lokalisiert, über die das Myelon im Spinalkanal angeheftet ist. Craniocaudal dehnen sich die Läsionen häufig über 1–2 Segmente aus (■ Abb. 1.4), längere Ausdehnungen sind für eine MS eher untypisch.

Die T2-hyperintensiven MS-Läsionen können ein sogenanntes Halo-Phänomen aufweisen. Hierbei ist eine zentrale deutliche T2w-Signalsteigerung von einer Randzone mit einer geringeren T2w-Signalsteigerung umgeben. In T1-Wichtung sind die MS-Läsionen möglicherweise nicht erkennbar, während größere und ältere MS-assoziierte Gewebedefekte als hypointense „Black Holes“ abgebildet werden können.

Bei akuten Läsionen liegt typischerweise eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vor,



■ **Abb. 1.5** Akut entzündliche MS-Herde, Patient mit bekannter MS und akutem Schub. Deutliches rechts temporales Enhancement (2b, 2c, Pfeile). Zusätzlich auch Enhancement im Balken paramedian rechts (2c, Pfeil). Axiale FLAIR-Sequenz (2a), axiale und koronare T1-gewichtete Sequenz (1b, 1c) nach KM-Gabe (Standarddosis)



■ **Abb. 1.6** Akuter spinaler MS-Herd. Patient mit bekannter MS, klinischer Schub mit Paresen rechts. Abbildung eines zervikalen spinalen MS-Herdes mit deutlicher KM-Aufnahme (a, c). Auch hier die typische exzentrische Lage in der axialen Schichtführung (b). Sagittale (3a) und axiale (3b) T1-gewichtete SE-Sequenz nach KM-Gabe (Standarddosis)

sodass es nach Kontrastmittelgabe zu einem lokalen T1w-Signalanstieg kommt (■ Abb. 1.5 und ■ Abb. 1.6). Das Muster dieses Signalanstiegs kann nodulär (zu ca. 70 %) oder ringförmig (ca. 20 %) sein. Das ringförmige Enhancementmuster lässt sich durch eine ausgeprägte randständige Entzündungsreaktion

erklären, wobei nicht selten dieser Enhancementring unvollständig ist. Der nicht-KM-aufnehmende Anteil des akuten Herdbefundes, welcher dann nur partiell-zirkulär KM aufnimmt, zeigt typischerweise in Richtung des Ventrikelsystems. Bei einer bestehenden Optikusneuritis kann meist eine

T2w-Signalanhebung des betroffenen N. opticus, verbunden mit einem Enhancement nach KM-Gabe, nachgewiesen werden.

■ ■ Zeitlicher Ablauf der Läsionsentwicklung

Neue MS-Läsionen sind T2-hyperintens; zu ca. 80 % weisen sie eine gestörte Blut-Hirn-Schranke auf. Etwa 80 % der neuen MS-Läsionen sind im nativen T1w-Bild hypointens. Nach einer Zeitspanne von 6–12 Monaten sind ca. 3–5 % dieser neuen Herde verschwunden, was als Remyelinisierung interpretiert wird. 60–80 % der Herde bleiben weiterhin in T2-Wichtung hyperintens, in T1-Wichtung aber isointens. Dieses deutet auf ein Nebeneinander von Demyelinisierung und Remyelinisierung hin. Der verbleibende Anteil von ca. 20–40 % ist in T2-Wichtung weiterhin hyperintens, in T1-Wichtung hypointens. Diese entsprechen einer ausgeprägten Gewebeerstörung; häufig gehen sie mit einem initialen Ringenhancement, einer akzentuierten Größe oder einer periventrikulären Lokalisation einher.

Klassifikation des Läsionsmusters Lokalisation der MS-Läsionen und das Vorhandensein von Kontrastmittelaufnahme von Herdbefunden können anhand der McDonald-Kriterien (■ Tab. 1.6) zur Diagnose einer Multiplen Sklerose herangezogen werden. Für die Diagnose einer Multiplen Sklerose müssen die Kriterien für die Dissemination im Raum (DIS) und in der Zeit (DIT) erfüllt sein. Liegen Herdbefunde ohne und mit Kontrastmittelaufnahme nebeneinander vor, so ist das Kriterium der zeitlichen Dissemination schon erfüllt, wenn die KM-aufnehmende Läsion asymptomatisch ist. Ansonsten wird für das Kriterium der zeitlichen Dissemination gefordert, dass sich in einer Verlaufskontrolle ohne zeitliche Begrenzung eine neue T2w-Läsion oder eine neue Kontrastmittelaufnahme nachweisen lässt.

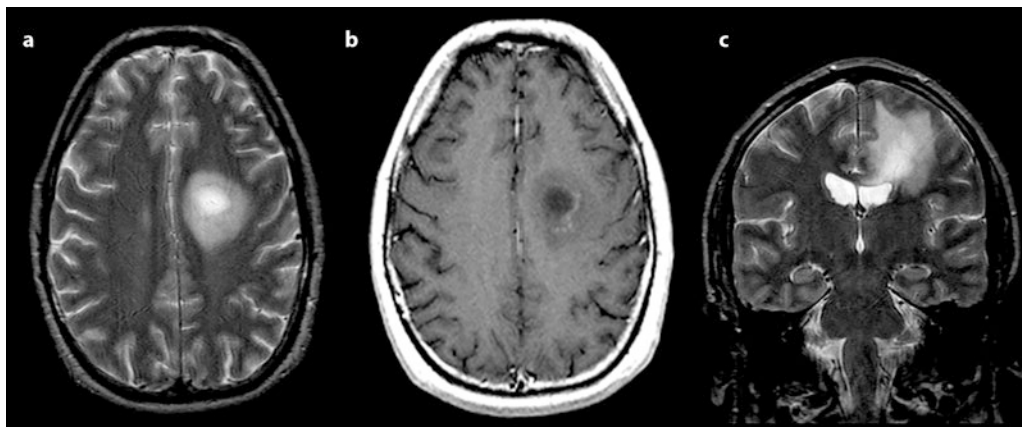
Eine in 2016 publizierte Stellungnahme der europäischen Arbeitsgruppe „Magnetic Resonance imaging in Multiple Sclerosis“ (MAGNIMS) hat basierend auf Erfahrungen

und publizierten Arbeiten folgende Revisionen der McDonald-Kriterien empfohlen:

- Für die periventrikuläre Region werden drei oder mehr Herdformationen zur Erfüllung der DIS benötigt.
- Eine nachgewiesene entzündliche Veränderung des N. opticus soll als weitere Region für die DIS-Beurteilung dienen können.
- Kortikale Herde sollen zusammen mit juxtakortikalen Herden eine Regionsgruppe bilden.
- Eine Unterscheidung bzgl. asymptomatischer oder symptomatischer Herde wird für die Beurteilung DIS/DIT nicht benötigt.
- Für die DIS-Beurteilung sollte das gesamte Myelon untersucht werden.
- Bei Kindern > 11 Jahre können die DIS-/DIT-Kriterien der Erwachsenen angewandt werden, wenn keine ADEM (akute disseminierte Enzephalomyelitis) vorliegt
- Für Kinder < 11 Jahre können die McDonald-Kriterien bei Erstuntersuchungen nicht ohne Weiteres angewendet werden.
- Die McDonald-Kriterien gelten für Patienten aus Amerika, Asien, Afrika und Europa gleich.
- Bei Patienten mit einem sog. radiologisch isolierten Syndrom sollen die DIS-/DIT-Kriterien angewendet werden. Tritt dann ein klinischer Schub bei nachgewiesener DIT ein, kann die MS-Diagnose gestellt werden.

Atypische Befundmuster der Multiplen Sklerose

Akute MS-Herde können eine Größe mit raumfordernder Wirkung entwickeln; häufig liegen neben einer solchen tumorartigen MS-Läsion multiple kleinere Läsionen vor. Isolierte „tumorartige“ Demyelinisierungsherde (TDL = tumorlike demyelinating lesion oder tumefaktive MS-Läsion) sind eine Erkrankungsform, die mit zerebralen oder auch spinalen Herdbefunden > 2 cm Durchmesser einhergeht. Typisch ist ein Raumforderungseffekt mit perifokalem Ödem und einem oft inkompletten Ringenhancement (■ Abb. 1.7).



■ **Abb. 1.7** Tumorartige demyelinisierende Läsion. Patient mit einer sich entwickelnden Armschwäche rechts. Abbildung einer tumorartigen Parenchymläsion mit Ödem, peripher randständiger KM-Aufnahme (3b), Halo-Phänomen (3a). Zentral ist eine venöse lineare Gefäßstruktur erkennbar (3c). Es besteht eine tumorartige demyelinisierende Läsion (TDL). Axiale (1a) und koronare (1c) T2- gewichtete Sequenz, axiale T1-gewichtete Sequenz nach KM-Gabe (Standarddosis)

MR-tomographische Differenzialdiagnosen

Verschiedene Erkrankungen können ein MS-Bild imitieren. Hierzu gehören insbesondere mikrovaskuläre Glioseherde, Leukodystrophien, vaskulitisbedingte Parenchymveränderungen, Enzephalitis, die Sarkoidose, postvirale Demyelinisierungen (ADEM = akute disseminierte Enzephalomyelitis, s. unten) und multiple Metastasen. Auch die Borreliose kann durch einen autoimmunen Mechanismus zu einer MS-artigen zerebralen Beteiligung führen.

Akute MS-Herde weisen typischerweise zentral eine erhöhte Wassereinlagerung auf, wodurch die ADC-Werte in der diffusionsgewichteten Sequenz erhöht werden und so eine Unterscheidung zu einem akuten lakunären Infarkt möglich wird. ADC-Erniedrigungen können auch bei einem akuten MS-Herd auftreten, sind dann aber meist ringförmig im Bereich der dann auch ringförmigen KM-Aufnahme lokalisiert.

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine Komplikation im Rahmen der Langzeit-MS-Therapie, die klinisch wie ein neuer Schub imponieren kann. PML-bedingte Parenchymveränderungen sind typisch subkortikal als T2w-Signalanhebungen zu finden, weisen keinen wesentlichen

Raumforderungseffekt auf die Umgebung auf und haben in ihrem Randbereich gegenüber dem Zentrum eine relative Diffusionseinschränkung. Ein Enhancement kann Fehlen oder gering im Randbereich vorhanden sein. Neben der subkortikalen Lage ist auch ein infratentorielles Auftreten z. B. in den Kleinhirnstielen möglich.

■ ■ Liquoranalyse

Die Analyse des Liquors stellt nach wie vor eine zentrale Untersuchung bei der Abklärung einer möglichen MS dar, auch wenn durch die überarbeiteten McDonald-Kriterien der Liquor für die Diagnose der schubförmigen MS nicht mehr gefordert wird. Neben charakteristischen Befunden, die eine Diagnose unterstreichen, geben die Liquorbefunde auch Hinweise auf die Prognose. Letztlich ist die Liquoruntersuchung zur Abgrenzung erregerebedingter Ursachen, wie z. B. der Neuroborreliose, unabdingbar. Die Standarduntersuchung sollte Folgendes beinhalten:

- Zytologie
- Albumin-, IgG-, IgA- und IgM-Bestimmung nach dem Quotientenschema (Reiber-Diagramm)

- Nachweis oligoklonaler Banden (OKB)
- Gegebenenfalls die Bestimmung der MRZ-Reaktion (antikörperspezifische Indizes [ASI] für Masern, Röteln, Zoster)

Die Zellzahl sollte $< 50/\mu\text{l}$ sein, das Zellbild lymphozytär, wobei auch Plasmazellen und aktivierte Lymphozyten zu beobachten sind. Das Gesamteiweiß ist meist unauffällig, wohingegen bei 85 % der Patienten ein erhöhter IgG-Index zu finden ist. OKB sind bei über 95 % der MS-Patienten im Liquor zu finden, wobei die Sensitivität auch von der Testmethode abhängt. Der Nachweis von OKB bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität als Prädiktor für die Entwicklung einer definitiven MS, insbesondere in Kombination mit der MRT. Die intrathekale IgM-Produktion wird als Hinweis auf einen eher ungünstigen Verlauf gewertet. Patienten mit der definitiven Diagnose MS und negativen OKB haben häufiger atypische Symptome wie Kopfschmerz oder Hautveränderungen und scheinen eine etwas günstigere Prognose zu haben. Eine positive MRZ-Reaktion (erhöhte Antikörperindizes gegen mindestens zwei der Viren Masern, Röteln und Varizella-Zoster) ist bei Patienten mit CIS prädiktiv für eine Konversion zu einer definitiven MS.

Während nach den McDonald-Kriterien die Diagnose einer schubförmigen MS jetzt auch ohne Liquoruntersuchung möglich ist, bildet der Liquor für die Diagnose der primär chronisch-progredienten MS eines von drei Kriterien (■ Tab. 1.6).

■ ■ Evozierte Potenziale

Die Ableitung evozierter Potenziale (EP) dient neben der Objektivierung der Störung im jeweiligen Funktionssystem im Wesentlichen dem Nachweis klinisch stummer Läsionen und somit einer subklinischen Dissemination. Der Nachweis pathologischer SEP (somatosensorische-evozierte Potenziale) oder MEP (motorisch-evozierte

Potenziale) bei klinisch isolierter Optikusneuritis ist ein Hinweis auf eine frühe Konversion zu einer klinisch definitiven MS. Einige Studien lassen zusätzlich einen gewissen prädiktiven Wert bei Krankheitsbeginn vermuten, insbesondere wenn eine Kombination der verschiedenen EP (VEP = visuell evozierte Potenziale, SEP, MEP, AEP = akustisch evozierte Potenziale) eingesetzt wird. Die Häufigkeit pathologischer Befunde hängt jedoch sehr stark vom Zeitpunkt der Messung im Krankheitsverlauf ab. So sind bei klinisch definitiver MS die VEP bei über 80 % der Patienten pathologisch, die Tibialis-SEP bei über 70 % und die AEP bei 50 % auffällig. Für die Diagnostik der MS sind daher besonders die VEP und SEP bedeutend.

■ ■ Biopsie

In einigen Fällen stellen sich MS-Läsionen atypisch dar, sind sehr ausgedehnt, raumfordernd und haben ein perifokales Ödem. Hier ist eine Differenzialdiagnose zu Tumoren und ZNS-Lymphomen angezeigt. Wenn die Diagnose MS nicht schon vorher gestellt wurde, ist hier eine Biopsie zur differenzialdiagnostischen Abklärung erforderlich. In der Literatur werden solche Läsionen unterschiedlich bezeichnet. In letzter Zeit scheinen sich am ehesten die Begriffe „pseudotumorale“ oder „tumefactive“ MS durchzusetzen. Eine größere Studie an 168 Patienten konnte zeigen, dass die klinische Präsentation häufig multifokal ist mit einer Prädominanz von motorischen, kognitiven und sensorischen Symptomen. Die meisten Patienten (70 %) entwickelten im Verlauf eine schubförmige MS, nur 14 % hatten ein isoliertes demyelinisierendes Syndrom. Obwohl eine Läsionsgröße über 5 cm mit einem etwas schlechteren EDSS korrelierte, war der Langzeitverlauf eher besser als eine Kontrollgruppe mit typischer MS. Ein Beginn der Erkrankung mit einer raumfordernden Läsion kann also nicht mit dem Verlauf und der Behinderung korreliert werden.

Praxistipp

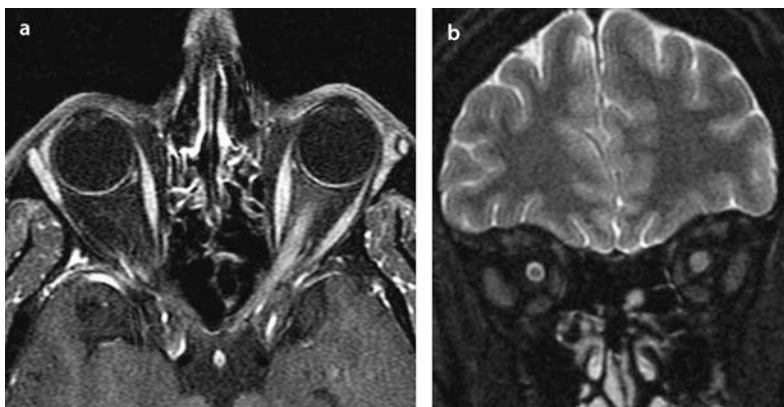
- Die Diagnose MS sollte so früh wie möglich gestellt werden.
- Die Diagnosekriterien nach McDonald werden auch in der Praxis angewandt.
- Bei der erstmaligen Abklärung sollten MRT von Kopf und spinal durchgeführt werden.
- Die Liquoruntersuchung dient dem Nachweis eines chronisch entzündlichen Syndroms sowie der differenzialdiagnostischen Abgrenzung.

■ Besondere Verlaufsformen

Isolierte und remittierende Optikusneuritis

Eine akute Optikusneuritis (ON) tritt als erstes Symptom einer MS bei 15–20 % der Patienten auf. Von allen Patienten, die in eine Optikusneuritis-Behandlungsstudie eingeschlossen wurden, haben 38 % im Verlauf der nächsten 10 Jahre eine MS entwickelt. Ein Rezidiv einer ON trat bei 35 % der Patienten innerhalb von 10 Jahren auf, am häufigsten bei Patienten, die eine MS entwickelten (48 %), aber auch bei 24 % der Patienten ohne MS. Das Risiko, eine

MS innerhalb von 15 Jahren zu entwickeln, lag bei 50 % aller Patienten mit ON und war stark davon abhängig, ob im MRT Läsionen vorhanden waren (■ Abb. 1.8). Unter den Patienten ohne MRT-Läsionen waren männliches Geschlecht, Papillenschwellung und atypische klinische Zeichen mit einem geringen Risiko verbunden, eine MS zu entwickeln. Eine ON kann also als isoliertes Syndrom auftreten, als rezidivierende autoimmune ON ohne weitere neurologische Symptomatik vorkommen oder Teil einer MS sein. Daher ist eine gründliche differenzialdiagnostische Abklärung erforderlich. Die typischen klinischen Symptome und Zeichen einer ON sind in ■ Tab. 1.8 zu finden. Dabei ist die Spannweite der Symptomatik recht groß. Der Visus kann von einer minimalen Beeinträchtigung bis zur kompletten Blindheit reichen. Bei ungefähr zwei Drittel der Patienten ist die Papille normal. Diese Patienten haben eine Retrobulbärneuritis. Bei Papillenschwellung (oder Papillitis) sind Einblutungen selten. Treten diese auf, müssen weitere Differenzialdiagnosen wie eine anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) in Betracht gezogen werden (■ Tab. 1.9). Grundsätzlich kann eine ON auch im Rahmen einer Kollagenose, einer Vaskulitis oder im



■ **Abb. 1.8** Optikusneuritis. Bei klinischem Bild einer Optikusneuritis Nachweis einer deutlichen linksseitigen KM-Aufnahme (6a) und einer T2-hyperintensiven Verdickung des N. opticus mit Verschmächigung des peripoptischen Flüssigkeitssignals im Seitenvergleich. Axiale T1-gewichtete SE-Sequenz mit Fettunterdrückung nach KM-Gabe (Standarddosis) und koronare T2-gewichtete TSE-Sequenz mit Fettunterdrückung

■ **Tab. 1.8** Klinische Symptome und Zeichen einer Optikusneuritis

Typische klinische Symptome	Typische klinische Zeichen
Periorbitaler Schmerz (kann dem Visusverlust vorangehen) Augenbewegungsschmerz Progredienter Sehverlust innerhalb einiger Tage Photopsien (oft hervorgerufen durch Augenbewegungen) Spontane Besserung Uhthoff-Phänomen	Verminderte Sehschärfe Gestörtes Farbsehen Gestörte Kontrastwahrnehmung Jede Art von Gesichtsfelddefekt Afferente Pupillenstörung Normale oder geschwollene Papille Normale Makula und periphere Retina Uveitis oder retinale Phlebitis können vorkommen Verzögerte VEP

■ **Tab. 1.9** Differenzialdiagnose Optikusneuritis vs. ischämische Optikusneuropathie

	Optikusneuritis	Ischämische Optikusneuropathie
Alter	20–50 Jahre	> 50 Jahre
Geschlecht (w : m)	2 : 1	1 : 1
Schmerz	> 90 % Augenbewegungsschmerz	< 10 %, bei Arteriitis temporalis mit Kopfschmerz
Sehminderung	Entwickelt sich innerhalb von Stunden bis Tagen	Plötzlicher Beginn
Gesichtsfelddefekt	Typischerweise zentral, kann aber jede Lokalisation haben	Typischerweise horizontal
Papille	Bei 1/3 geschwollen, Hämorrhagien selten	Oft geschwollen, Hämorrhagien können vorkommen
Rückbildung	Meist innerhalb von 2–4 Wochen, bei ca. 75 % komplette Rückbildung	Nur teilweise Rückbildung über Monate bei ca. 40 %

Rahmen der Neurmyelitis-optica-Spektrumerkrankungen (NMO-SD) auftreten, weshalb die entsprechenden Laborparameter untersucht werden sollten. Auch infektiös-entzündliche Ursachen wie Borreliose oder virale Infektionen sind abzugrenzen. Metabolische (z. B. Vitamin-B₁₂-Mangel) und toxische Ursachen (Methanol, Ethambutol) zeigen in der Regel keine spontane Besserung. Bei der hereditären Leberschen Optikusneuropathie besteht oft eine Familienanamnese und das zweite Auge ist gleichzeitig oder innerhalb kurzer Zeit ebenfalls betroffen. Schließlich müssen kompressive Läsionen durch Raumforderungen ausgeschlossen werden. ■ **Tab. 1.10** fasst die

Differenzialdiagnosen sowie typische klinische Konstellationen zusammen.

Bei isolierter ON, unauffälligem kranielem und spinalem MRT sowie normalem Liquorbefund ist das Risiko, ein Rezidiv oder eine MS zu entwickeln, sehr gering. Einige Patienten erleiden eine erneute ON auf dem gleichen oder auf dem anderen Auge, ohne dass sich in den Zusatzuntersuchungen weitere Auffälligkeiten zeigen. Obwohl dies formal eine zweite Lokalisation nach den McDonald-Kriterien darstellt, muss eine rezidivierende autoimmune ON diagnostiziert werden. Auch die Expertengruppe der McDonald-Kriterien hat diese Situation diskutiert und als eigenständige

Tab. 1.10 Differenzialdiagnose der Optikusneuritis

	Klinische Präsentation	Diagnostische Maßnahmen
Autoimmun entzündlich		
Isolierte ON Rezidivierende autoimmune ON Im Rahmen einer MS		MRT Kopf/Orbita, Liquoranalyse, Ausschluss anderer Ursachen
CRION	Verschlechterung nach Absetzen der Immunsuppression	
NMO	Im Verlauf Myelitis, Visusminderung oft schwerwiegend	MRT spinal, NMO-IgG/AQP4-Ak
Postinfektiös Postvazinal ADEM (akute demyelinisierende Enzephalomyelitis)	Oft bilateral, Kinder häufiger, meist gute Prognose	MRT Kopf, Liquoranalyse, OKB oft negativ
Kollagenosen/Vaskulitiden		
Systemischer Lupus Erythematoses		ANA, ENA, anti-dsDNA-Ak
Sjögren-Syndrom		ANA, ENA
Antiphospholipidsyndrom		Antiphospholipid-Ak
Granulomatöse Polyangiitis (GPA, Wegener-Granulomatose)		ANCA
M. Behçet	Orale/genitale Aphthen	Pathergie-Test
Sarkoidose		Rö-/CT-Thorax, ACE, sIL2-R, ggf. Biopsie
Arteriitis temporalis	Kopfschmerz	BSG
Infektiös		
Borrelien Lues Tuberkulose Viral	Oft ausgeprägtes Papillenödem mit zellulärer Reaktion im Glaskörper	Liquoranalyse mit entsprechender Serologie, Tuberkulintest (Quantiferontest)
Kompressive Läsionen		
Primäre Tumoren (z. B. Meningeom)	Meist ohne Schmerz, progredient, bei Präsentation Optikusatrophie	MRT Orbita
Metastasen		MRT Orbita, Primariussuche
Aneurysma	Oft schmerzhaft	Angiographie
Endokrine Ophthalmopathie	Exophthalmus	Schilddrüsenautoantikörper
Tolosa-Hunt-Syndrom	Schmerzhaft, Okulomotoriusparese, ggf. auch Beteiligung von IV., V1, und VI. Hirnnerv	MRT Orbita
Sinus-cavernosus-Syndrom	Venöse Stauung, Protrusio bulbi	Angiographie

(Fortsetzung)

■ Tab. 1.10 (Fortsetzung)

	Klinische Präsentation	Diagnostische Maßnahmen
Ischämisch		
AION	Ältere Patienten, plötzlicher Beginn, horizontale Gesichtsfelddefekte	MRT Kopf, Carotis-Doppler
PION	Wie AION, aber keine Papillenschwellung	MRT Kopf, Carotis-Doppler
Metabolisch-toxisch		
Vitamin-B ₁₂ -Mangel	Meist bilateral, langsam progredient	Vitamin-B ₁₂ -Serumbestimmung (ggf. Methylmalonsäure und Holo-Transcobalamin)
Tabak-Alkohol-Amblyopie		
Methanol-Intoxikation		
Ethambutol-Toxizität		
Diabetische Papillitis		Blutzuckertagesprofil
Vitamin-B ₁₂ -Mangel		
Hereditär		
Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	Meist junge Männer	Genetische Bestimmung der Mutation
Okuläre Ursachen		
Posteriore Skleritis	Schmerzhaft, nur geringe Visusstörung	Augenärztliche Untersuchung
Makulopathien/Retinopathien	Schmerzlos, erhaltenes Farbsehen	Augenärztliche Untersuchung

Entität angesehen. Ein Teil dieser Patienten hat wahrscheinlich eine limitierte Form einer Neuromyelitis optica. 20 % der Patienten mit rezidivierender ON sind positiv für NMO-IgG (oder anti-Aquaporin-4, AQP4) und die Hälfte von diesen Patienten entwickelt im Verlauf eine Myelitis, sodass die Kriterien für eine NMO-SD gegeben sind.

Eine weitere seltene Form der rezidivierenden ON stellt die chronisch-rezidivierende inflammatorische Optikusneuropathie dar (CRION). Hier kommt es nach Absetzen der Immunsuppression (v. a. Kortison) zu einem Rezidiv, sodass eine Langzeitimmunsuppression erforderlich ist.

■ ■ Isolierte und remittierende transverse Myelitis

Eine Präsentation mit spinaler Symptomatik ist bei MS häufig, allerdings gibt es auch hier eine große Anzahl von Differenzialdiagnosen. Bei Auftreten einer akuten Myelopathie ist der Ausschluss einer kompressiven Läsion mittels MRT die vordringlichste Maßnahme und bedarf gegebenenfalls einer schnellen chirurgischen Dekompression. Die Bildgebung kann auch Hinweise für eine entzündliche Ursache geben. Ähnlich wie bei der Optikusneuritis bedarf es auch bei der transversen Myelitis einer sorgfältigen differenzialdiagnostischen Abklärung. In ■ Tab. 1.11 sind die

Tab. 1.11 Differenzialdiagnose der akuten Myelitis

	Klinische Präsentation und diagnostische Merkmale
Autoimmun entzündlich	
Isolierte transverse Myelitis	Monophasisch; Liquorpleozytose, oligoklonale Banden oft transient
Rezidivierende transverse Myelitis	
Postvakzinal	Monophasisch, 1–4 Wochen nach Impfung
Im Rahmen einer MS	Meist klinisch inkomplett, exzentrisch, weniger als 2 Segmente; MRT Kopf pathologisch, Liquor positiv
Neuromyelitis optica	Langstreckige Läsionen (über 3 Segmente), deutliche Liquorpleozytose mit Granulozyten, oligoklonale Banden negativ, AQP-4-Antikörper im Serum positiv
Akute disseminierte Enzephalomyelitis	Monophasisch, oft nach Impfung/Infekt, keine zeitliche Dissemination der Läsionen, oligoklonale Banden oft negativ.
Systemischer Lupus Erythematoses	ANA, anti-dsDNA-Antikörper
Sjögren-Syndrom	Sicca-Syndrom, anti-SS-A, anti-SS-B
„mixed connective tissue disease“	Anti-U1-RNP-Antikörper
Systemische Sklerose	Sklerodaktylie
Neurosarkoidose	Lungenbeteiligung (nicht obligat), ACE und/oder IL-2-Rezeptor im Serum erhöht
M. Behçet	Rezidivierende Aphthen und Schleimhaut-Ulzera an Genitalien, posteriore Uveitis, Hautläsionen (z. B. Erythema nodosum)
Infektiös	
Viral	Herpes-Viren (Herpes simplex, Varizellen-Zoster, Zytomegalie, Epstein-Barr, Humanes Herpesvirus 6), Flaviviren (Dengue, West Nile), Orthomyxoviren (Influenza A), Paramyxoviren (Masern, Mumps), Picornaviren (Coxsackie-, Echo-, Enteroviren, Hepatitis-Viren), HIV, HTLV-1
Bakteriell	Mykoplasmen, Borrelien, Treponema pallidum, Mykobakterien, Listerien
Pilze	Actinomyces, Coccoides, Aspergillus, Blastomyces
Parasiten	Toxoplasmen, Zystizerken, Schistosoma
Vaskulär	
Spinalis-anterior-Syndrom	Dissoziierte Empfindungsstörung, plötzlicher Beginn
Arteriovenöse Malformation	Stufenweise progressiv oder wiederholte Episoden, oft langstreckige Läsionen, die bis in den Konus reichen, kornenzieherartige Gefäße im MRT sichtbar
Hämatomyelie	Blutungsneigung (z. B. Koagulopathie), Kavernome, „Flow-void“-Phänomen im MRT
Paraneoplastisch	

(Fortsetzung)

■ **Tab. 1.11** (Fortsetzung)

	Klinische Präsentation und diagnostische Merkmale
Bronchialkarzinom Brustkrebs Ovarialkarzinom	Onkoneuronale Antikörper, Suche nach Primärtumor (ggf. FDG-PET)
Kompressiv	
Primärer Tumor	Meningeom, Gliom, Ependymom, Neurinom, ZNS-Lymphom
Metastasen	Epidural, Wirbelkörpermetastasen
Epidurale Lipomatose	
Syringomyelie	
Metabolisch	
Funikuläre Myelose	Vitamin B ₁₂ , Methylmalonsäure, Holo-Transkobalamin
Hereditär	
Adrenomyeloneuropathie	Überlangkettige Fettsäuren, X-chromosomal
Hereditäre Spastische Paraparese	Genetische Untersuchungen
Hereditäre Ataxien	Genetische Untersuchungen

wesentlichen Ursachen für eine akute Myelopathie aufgeführt. Letztlich stellt die Diagnose einer isolierten autoimmunen Myelitis eine Ausschlussdiagnose dar. Nach akuter transverser Myelitis entwickelt sich bei ca. 8 % eine remittierende Myelitis. Ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer MS sind eine positive Familienanamnese für MS, pathologisches MRT des Kopfes und auffällige Liquorparameter (IgG-Index und oligoklonale Banden). Bei normalem MRT des Kopfes entwickelten innerhalb von 5 Jahren 29 % der Patienten eine MS nach den McDonald-Kriterien, wobei nur 12 % einen zweiten klinischen Schub hatten. Bei isolierten longitudinalen Läsionen in der MRT sollten AQP4 Antikörper bestimmt werden, auch ohne weitere klinische oder paraklinische Hinweise für eine Optikusneuritis. Diese Patienten mit einer NMO-SD haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres ein Rezidiv zu entwickeln (s. unten).

■ Akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM)

Die ADEM ist eine akute entzündliche Demyelinisierung des zentralen Nervensystems, die typischerweise monophasisch verläuft. Sie tritt bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen. Häufig geht der Erkrankung eine Impfung oder Infektion voraus. Der Zusammenhang mit einer Vielzahl von Erregern (Masern, Röteln, Varizella-Zoster, Influenza, Hepatitis, Epstein-Barr, Herpes simplex und andere) und Impfungen (Masern, Mumps, Röteln, Poliomyelitis, Frühsommermeningoenzephalitis und andere) wurde zumindest in Fallberichten beschrieben. Eine neuere Studie aus den USA beschreibt eine Inzidenz von 0,4/100.000 bei Kindern und Jugendlichen unter 20 Jahren. Davon hatten 5 % eine Impfung im vorausgegangenen Monat und bei 93 % konnten Zeichen einer Infektion in den 3 Wochen vor Erkrankungsbeginn festgestellt

werden. Die klinische Präsentation zeigt meist eine Prodromalphase mit Fieber, Kopfschmerz und Übelkeit und anschließendem raschen Auftreten von multifokalen neurologischen Defiziten. Diese sind von der Lokalisation der Läsionen abhängig. Häufig treten auch akute Bewusstseinsminderungen und Psychosyn-drome auf. In der MRT zeigen sich typischerweise große, multiple und asymmetrische Läsionen mit häufiger Beteiligung von Thalamus und Basalganglien. Oft sind die Läsionen raumfordernd und haben ein perifokales Ödem. Die ADEM-Läsionen unterscheiden sich in der MRT von einer MS typischerweise durch die mehr subkortikale Beteiligung. Auch kann die tiefe graue Substanz bei einer ADEM beteiligt sein. Bei einer MS sind die Herdläsionen typischerweise mehr periventrikulär lokalisiert. Ein weiterer Unterschied ist der streng monophasische bzw. einzeitige Verlauf der ADEM, bei der sich alle Läsionen in einem synchronen Stadium befinden. Ein Nebeneinander von KM-aufnehmenden Herdbefunden und fehlender KM-Aufnahme spricht gegen eine ADEM.

Der klinische Verlauf kann fulminant sein und bis zur Einklemmung durch die raumfordernden Läsionen führen. Als sehr schwer verlaufende Varianten der ADEM mit hämorrhagischer Komponente werden die akute hämorrhagische Leukenzephalitis (AHE), die akute hämorrhagische Enzephalomyelitis (AHM) und die akute nekrotisierende hämorrhagische Leukenzephalitis (ANHE) Weston-Hurst mit meist fulminantem Verlauf angesehen.

Typischerweise verläuft die ADEM monophasisch und es kommt nach einer Phase der Stabilisierung zu einer teilweisen, sehr häufig sogar kompletten Remission. Ein multiphasischer Krankheitsverlauf kommt jedoch in 5–20 % der Fälle vor. Eine rezidivierende ADEM wird definiert durch das erneute Auftreten der initialen Symptomatik mindestens 3 Monate nach der ersten ADEM ohne klinische oder neuroradiologische Beteiligung neuer Areale. Bei einer multiphasischen

ADEM kommt es hingegen zu einer polysymptomatischen Symptomatik mit neuen, vorher nicht vorhandenen Symptomen, die die Kriterien der ADEM erfüllen. Letztlich kann die klinische Präsentation einer fulminanten Erstmanifestation einer MS jedoch ähnlich verlaufen. Diese wird als tumefaktive MS bezeichnet (s. oben). Oft finden sich hier zusätzlich zu den großen raumfordernden Läsionen kleinere, MS-typische Läsionen in der MRT. Obwohl sowohl klinische als auch paraklinische Unterschiede bestehen (■ Tab. 1.12), gibt es derzeit keine klaren prognostischen Faktoren, die eine Konversion zu einer MS vorhersagen. Bei Kindern mit ADEM entwickelte sich bei 28 % der Patienten eine MS. Hierbei waren ein Alter > 10 Jahre, ein MS-verdächtigtes MRT und Läsionen im N. opticus mit einem erhöhten Risiko verbunden und die Präsentation mit Myelitis und mentalen Symptomen mit einem niedrigeren Risiko behaftet. Kürzlich wurde vorgeschlagen, dass das Vorhandensein zweier der folgenden drei Kriterien ein mögliches Kriterium sein könnte:

1. Atypische klinische Präsentation für MS
2. Negative oligoklonale Banden
3. Beteiligung der grauen Substanz

Unbehandelt kommt es bei ungefähr zwei Drittel der Patienten zu einer kompletten Remission. Unter Behandlung mit Steroiden, intravenösen Immunglobulinen (IVIg) und/oder Plasmapherese werden in einzelnen Fallserien noch höhere Remissionsraten beschrieben, allerdings liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien vor.

Differenzialdiagnostisch müssen akute virale und bakterielle Enzephalitiden abgegrenzt werden. Große raumfordernde Läsionen müssen von Tumoren und Abszessen unterschieden werden. Hier kann in Einzelfällen auch eine Biopsie erforderlich sein. Bithalamische Veränderungen können auch bei Thrombosen der tiefen zerebralen Venen oder bei Hyponatriämie und extrapontiner Myelinolyse auftreten.

■ **Tab. 1.12** Unterschiede zwischen ADEM und MS

	ADEM	MS
Verlauf	Monophasisch	Multiphasisch
Impfung/Infektion im Vorfeld	Häufig	Selten
Alter	Kinder häufiger	Meist junge Erwachsene
Geschlecht	Keine Präferenz	Frauen häufiger
Klinische Präsentation	Akuter Beginn Epileptische Anfälle (bis 50 %) Vigilanzminderung häufig Meist multifokal Bilaterale Optikusneuritis Komplette transverse Myelitis Fatale Verläufe möglich	Subakuter Beginn Epileptische Anfälle selten Vigilanzminderung selten Monofokal > multifokal Unilaterale Optikusneuritis Inkomplette transverse Myelitis Keine Mortalität
MRT	Bilaterale große Läsionen Multiple Gd-anreichernde Läsionen Nicht periventrikulär Basalganglien betroffen Im Verlauf Rückbildung, keine neuen Läsionen	Bilaterale asymmetrische kleine Läsionen Wenige Gd-anreichernde Läsionen Periventrikulär Basalganglien nicht betroffen Im Verlauf neue Läsionen
Liquor	Leicht erhöhte Zellzahl Protein oft erhöht Oligoklonale Banden meist negativ oder transient	Normale/minimal erhöhte Zellzahl Protein meist normal Oligoklonale Banden positiv

■ ■ Balós konzentrische Sklerose

Der ungarische Neuropathologe József Baló hat 1927 einen ungewöhnlichen, letztlich fatalen Fall eines Jurastudenten mit Aphasie, rechtsseitiger Hemiparese und später Optikusneuritis publiziert. Aufgrund einer charakteristischen Schichtung mit abwechselnd demyelinisierten Arealen und erhaltenem Myelin wählte er die Bezeichnung Leukoencephalitis periaxialis concentrica. Schon Baló hat die Ähnlichkeit zur MS sowie zur Schilderschen Enzephalitis periaxialis diffusa beschrieben. Neuere histopathologische Untersuchungen lassen vermuten, dass die charakteristischen konzentrischen Ringe durch eine entzündlich vermittelte Präkonditionierung von Oligodendrozyten entstehen, sodass diese in unmittelbarer Nähe erhalten bleiben, während der entzündliche Prozess weiter voranschreitet, bis die nächste wieder suszeptible Region erreicht wird. Aufgrund der histopathologischen Charakteristika wird Balós konzentrische Sklerose derzeit als

Variante der MS angesehen und dem neuropathologischen Pattern III zugeordnet.

Klinisch galt Balós konzentrische Sklerose lange als sehr schwere Erkrankung mit meist letalem Ausgang. Seit Einführung der Kernspintomographie, in der sich die charakteristischen konzentrischen Ringe gut abbilden, kann die Diagnose intra vitam gestellt werden, und es wurden auch gutartig verlaufende Fälle beschrieben. MR-tomographisch unterscheidet sich ein Baló-Herd von einem typischen MS-Herd im T2-gewichteten Bild mit zwiebelartigen T2-hypointensen Ringformationen entsprechend der myelinisierten und demyelinisierten Areale. Typisch für eine akute Baló-Läsion ist auch ein sowohl vollständig als auch unvollständig ringförmiges Enhancement, das entsprechend den konzentrischen Ringformationen auch aus mehreren schalenartigen Schichten besteht.

Insgesamt handelt es sich aber um eine sehr seltene Erkrankung.

■ ■ Marburg-Variante

Otto Marburg beschrieb 1906 drei Fälle von „enzephalomyelitis periaxialis sclerotikans“ mit einem akuten, fulminanten und fatalen Verlauf, die er als schwere und akute Variante der MS interpretierte. Seither werden fulminante, monophasische und maligne Verläufe, die innerhalb von Monaten zum Tod führen können, als Marburg-Variante bezeichnet, obwohl keine klaren diagnostischen Kriterien bestehen. Die demyelinisierenden Läsionen sind meist sehr groß und in den Hemisphären lokalisiert, können aber auch infratentoriell im Hirnstamm liegen. Aufgrund der Größe können die Läsionen sowohl klinisch als auch kernspintomographisch wie Tumoren imponieren. Neuropathologisch sind neutrophile Granulozyten zusätzlich zu der typischen MS-Pathologie erkennbar. Klinisch ist die Abgrenzung zu einer ADEM oder auch zur sog. tumefaktiven MS, die durch große Läsionen (> 2 cm), raumfordernden Effekt, Ödem und ringförmiger Kontrastmittelanreicherung in der MRT gekennzeichnet ist, sicher nur schwer möglich. Eine aggressive Immuntherapie kann in Einzelfällen auch zu einer guten Rückbildung der klinischen Symptomatik führen.

■ ■ Diffuse Sklerose Schilder

Die Bezeichnung Schildersche diffuse Sklerose geht auf einen von Paul Schilder beschriebenen Fall eines 14-jährigen Mädchens mit progressivem, fatalem Verlauf mit Hirndruckzeichen zurück. Einige in der Literatur beschriebene Fälle scheinen einer Adrenoleukodystrophie zu entsprechen, sodass Poser 1986 diagnostische Kriterien postuliert hat:

- Klinische Zeichen, die nicht typisch für eine frühe MS sind (wie z. B. beidseitige Optikusneuritis, intrakranielle Drucksteigerung, Aphasie, psychiatrische Manifestation)
- Normaler oder nicht MS-typischer Liquorbefund
- Ein oder zwei symmetrische bilaterale Plaques, die mindestens 3×2 cm groß sind und das Zentrum semiovale involvieren

- Kein Fieber, virale oder Mykoplasmeninfektion und keine vorhergehende Impfung
- Normale Serumkonzentration überlangkettiger Fettsäuren

Aufgrund der raumfordernden Läsionen und der Differenzialdiagnose eines Tumors werden viele Fälle bioptisch diagnostiziert. Künftig kann möglicherweise durch neue kernspintomographische Techniken wie z. B. der Spektroskopie die Diagnose auch nichtinvasiv gestellt werden.

Der Beginn ist oft im Kindesalter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 18 Jahren. Es werden zwei Verlaufsformen unterschieden: eine entzündliche (myelinoklastische) und eine degenerative (leukodystrophe). Insbesondere die letztere muss von einer Adrenoleukodystrophie differenziert werden. Eine Abgrenzung zu einer ADEM kann ebenso schwierig sein. Der klinische Verlauf kann sehr unterschiedlich sein. Eine klinische Besserung tritt in ungefähr der Hälfte der beschriebenen Fälle auf. Der Verlauf kann aber auch progressiv und letal sein. Letztlich bleibt unklar, ob die diffuse Schildersche Sklerose tatsächlich eine eigenständige Entität ist.

■ Differenzialdiagnose

Eine ausführliche differenzialdiagnostische Abklärung muss insbesondere bei Patienten mit erstmaliger klinischer Symptomatik erfolgen. Die abzugrenzenden Erkrankungen bei spezifischen klinischen Präsentationen wie Optikusneuritis oder Myelitis wurden bereits aufgeführt (■ Tab. 1.10 und ■ Tab. 1.11). Die MRT des Kopfes ist das wichtigste bildgebende diagnostische Verfahren und dient neben dem Nachweis von typischen MS-Läsionen auch dem Ausschluss anderer Pathologien. Grundsätzlich sollte bei der Fragestellung MS die MRT auch mit Kontrastmittel durchgeführt werden. Zusätzlich ist eine spinale MRT der HWS und BWS sinnvoll, da nach den aktuellen Diagnosekriterien spinale Herde mit zerebralen Herden gleichgesetzt werden können, spinale Läsionen für die MS

typisch sind, während sie bei eignen der Differenzialdiagnosen eher untypisch wären.

Evozierte Potenziale (VEP, SEP, MEP, AEP) dienen dem Nachweis subklinischer Krankheitsdissemination und können den demyelinisierenden Charakter von Läsionen bestätigen. Kombinierte multimodale EP-Diagnostik kann zu Krankheitsbeginn dazu beitragen, das Risiko der klinischen Krankheitsprogression abzuschätzen.

Die Liquordiagnostik spielt eine zentrale Rolle bei der Diagnose und Differenzialdiagnose der MS. Sie dient einerseits zum Ausschluss anderer, z. B. infektiöser Ursachen. Zum anderen kann sie durch die Bestimmung der oligoklonalen Banden und der MRZ-Reaktion (erhöhte Antikörper-Synthese-Indizes [ASI] gegen Masern, Röteln, Zoster) auch Hinweise für eine MS geben.

Die Labordiagnostik grenzt andere Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen oder systemische Vaskulitiden sowie metabolische Erkrankungen ab. ■ Tab. 1.13 listet die in den Leitlinien der DGN empfohlenen obligaten und fakultativen Laboruntersuchungen für die differenzialdiagnostische Abklärung auf. In Einzelfällen müssen jedoch diese Untersuchungen noch erweitert werden.

In einer Übersichtsarbeit wurden 100 Diagnosen aufgeführt, die sich wie eine MS präsentieren können. Diese können selbstverständlich nicht alle bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden. Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sowie deren typische Merkmale und Unterscheidungsmerkmale sind in ■ Tab. 1.14 aufgeführt. Einerseits müssen schubförmig verlaufende Erkrankungen, wie dies bei Kollagenosen, Vaskulitiden oder rezidivierenden zerebralen Ischämien der Fall ist, ausgeschlossen werden. Aber auch langsam progrediente hereditäre Erkrankungen müssen von der primär chronisch-progredienten MS abgegrenzt werden. Durch die oben aufgeführten Zusatzuntersuchungen sollte dies in aller Regel möglich sein. Klinische Begleitsymptome können wegweisend für einige der Differenzialdiagnosen sein und damit die weitere Diagnostik leiten (■ Tab. 1.15).

■ **Tab. 1.13** Empfohlene Laboruntersuchungen zur Differenzialdiagnose der MS (Empfehlungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie)

Obligat	Fakultativ
CRP	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)
Großes Blutbild	Extrahierbare nukleäre Antikörper (ENA)
Serumchemie	Autoantikörper gegen Aquaporin-4
Blutzucker	HIV-Serologie
Vitamin B ₁₂	HTLV-1-Serologie
Rheumafaktor	TPHA
Antinukleäre Antikörper (ANA)	Langkettige Fettsäuren
Antiphospholipidantikörper	Mykoplasmen-serologie
Anti-ds-DNS-Antikörper	Methylmalonylausscheidung im Urin
Lupus-Antikoagulans	
ACE	
Borrelia-serologie	
Urinstatus	

Praxistipp

- Es existiert kein spezifischer Befund oder Biomarker für die MS.
- In der Differenzialdiagnose müssen insbesondere andere chronische Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen oder Vaskulitiden abgegrenzt werden.
- Die genaue Zuordnung ist für die weitere Therapie von höchster Bedeutung.

Tab. 1.14 Differenzialdiagnose der MS (siehe auch **Tab. 1.10** und **Tab. 1.11**)

Autoimmun	Systemischer Lupus erythematoses Antiphospholipidsyndrom Sneddon-Syndrom Sjögren-Syndrom Neurosarkoidose M. Behçet Zerebrale Vaskulitis
Infektiös	Neuroborreliose Herpes-Viren (CMV, VZV, EBV) Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) HTLV-1-Myelopathie Syphilis HIV/Aids Mykoplasmen Multiple Abszesse Toxoplasmose Zystizerkose
Metabolisch-toxisch	Vitamin-B ₁₂ -Mangel Porphyrie Alkohol-Tabak-Amblyopie
Degenerativ	Primäre Lateralsklerose
Hereditär	Adrenoleukoradikulomyelopathie Spinozerebelläre Ataxien Mitochondriale Erkrankungen Hereditäre spastische Spinalparalyse
Neoplastisch/paraneoplastisch	Primäre ZNS-Tumoren Metastasen ZNS-Lymphome Paraneoplastische Syndrome
Vaskulär	Spinale vaskuläre Malformationen CADASIL
Psychiatrisch	Konversionssyndrom

Tab. 1.15 Einige „Red flags“ bei der Differenzialdiagnose MS

Klinische Symptomatik	Hinweis auf
Lungenbeteiligung	Sarkoidose Granulomatöse Polyangiitis (GPA, Wegener-Granulomatose)
Periphere Neuropathie	Vitamin-B ₁₂ -Mangel Adrenoleukomyeloradikulopathie Borreliose

(Fortsetzung)

Tab. 1.15 (Fortsetzung)

Klinische Symptomatik	Hinweis auf
Sinusvenenthrombose	Sarkoidose M. Behçet Vaskulitis Antiphospholipidsyndrom
Kardiale Beteiligung	Endokarditis
Myopathie	MELAS (mitochondrial) Sjögren-Syndrom (Overlap)
Nierenbeteiligung	SLE Vaskulitis
Hirnfarkte	Vaskulitis CADASIL SLE Endokarditis
Zerebrale (Mikro-)Blutungen	Vaskulitis Amyloidangiopathie
Livedo reticularis	Sneddon-Syndrom Antiphospholipidsyndrom SLE
Erhöhtes Serumlaktat	Mitochondriale Erkrankung (MELAS)
Mukosale Ulzera, Aphthen	M. Behçet
Rezidivierende Aborte	Antiphospholipidsyndrom
Arthritis	SLE Sjögren-Syndrom Borreliose
Kopfschmerz	Vaskulitis Sinusvenenthrombose
Sicca-Syndrom	Sjögren-Syndrom
Meningeales Enhancement im MRT	Chronische Meningitis Sarkoidose Lymphomatose
Persistierende Gd-Anreicherung	Gliom Sarkoidose Lymphom Toxoplasmose
Simultanes Enhancement aller Läsionen im MRT	ADEM Lymphom Abszesse Metastasen

1.1.5 Immuntherapie der Multiplen Sklerose

Corinna Trebst, Martin Stangel

Leider gibt es keine kurative Therapie für die MS. Daher sind die derzeitigen Therapien überwiegend darauf ausgerichtet, die entzündliche Krankheitsaktivität zu dämmen und so zu einer Minderung der Schubaktivität und der langfristigen Behinderung zu führen.

Im akuten Schubereignis ist das Ziel, eine möglichst rasche und komplette Remission der Schubsymptome zu erreichen. Bei den Immuntherapien ist das Ziel, weitere Krankheitsschübe zu verhindern bzw. die Schubhäufigkeit zu mindern und ein weiteres Fortschreiten der Behinderung zu unterbinden oder zu verlangsamen.

Zusätzlich ist es für die Lebensqualität von hoher Bedeutung, bestehende funktionell relevante Behinderungen zu lindern.

■ Schubtherapie

Ziel der Schubtherapie (■ Abb. 1.9) ist eine möglichst schnelle und komplette Rückbildung der Schubsymptome. Nach Infektausschluss und Beachtung der Kontraindikationen sollte eine hoch dosierte intravenöse Steroidtherapie möglichst früh nach Auftreten der Schubsymptome begonnen werden. Vorzugsweise wird Methylprednisolon in einer Dosierung von 1000 mg i.v. pro Tag unter Magenschutz, Osteoporose- und Thromboseprophylaxe für mindestens 3 Tage gegeben, bei ungenügendem oder nicht vollständigem Ansprechen über 5 Tage. Während der Therapie sollten Blutdruck, Blutzucker und Elektrolyte kontrolliert werden. Ein orales Ausschleichen im Anschluss an die intravenöse Therapie wird heutzutage meist nicht empfohlen, da zumindest aus theoretischen Überlegungen aus experimentellen Daten das Steroid eine Regeneration auch behindern könnte. Eine orale Hochdosis scheint einer intravenösen Steroidtherapie zwar hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung in einer Studie nicht unterlegen zu sein,

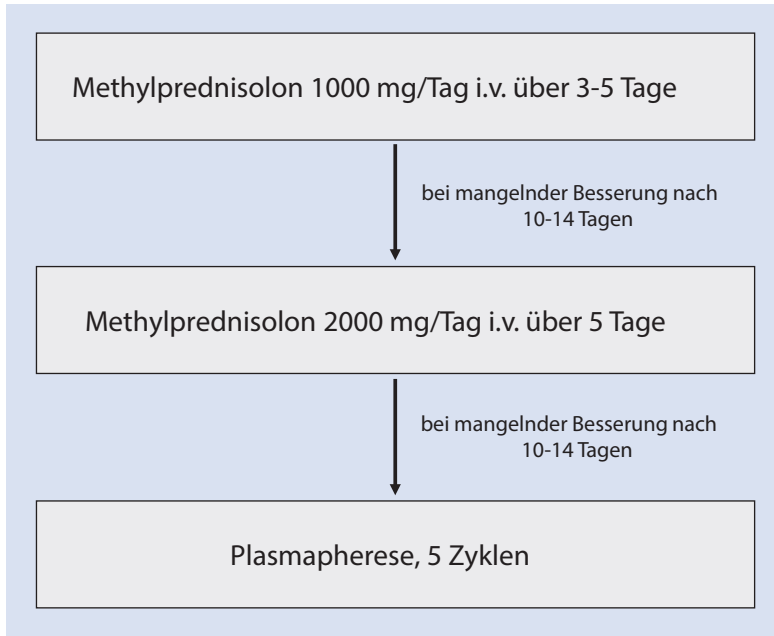
hat sich aber in der klinischen Praxis bislang nicht durchgesetzt.

Eine Reevaluation der Schubsymptome sollte spätestens 10–14 Tage nach der ersten Steroidtherapie erfolgen. Bei noch bestehenden funktionell relevanten Ausfällen sollte eine zweite intravenöse Pulstherapie begonnen werden, ggf. auch in einer höheren Dosis mit 2000 mg Methylprednisolon/Tag über 5 Tage. Ein orales Ausschleichen wird weiterhin nicht empfohlen. Bei schweren Ausfällen oder Schubprogression unter der Steroidtherapie kann auch direkt eine Plasmapherese (s. unten) erwogen werden.

Nach der zweiten Steroidpulstherapie ist erneut eine Evaluation nach 10–14 Tagen sinnvoll. Falls weiterhin funktionell relevante Defizite fortbestehen, sollte eine Plasmapherese (PE) oder eine Immunadsorption (IA) erwogen werden. Idealerweise sollte diese innerhalb von 6 Wochen nach Symptombeginn initiiert werden, kann aber auch nach längeren Intervallen zu einer Besserung der Ausfallssymptomatik führen. Hierbei wird über ein Ansprechen bei steroidrefraktären Schüben mittels Plasmapherese in bis zu 70 % der Fälle berichtet. Die Datenlage zur Wirksamkeit von Immunadsorptionen ist weniger eindeutig. Die Immunadsorption bietet allerdings den Vorteil, dass kein Plasmaersatz (wie Albumin oder fresh frozen plasma, FFP) eingesetzt werden muss. Es werden in der Regel 5 Austausche durchgeführt mit einem Austauschvolumen von 1 bis 1,5 Plasmavolumina. Inwieweit höhervolumige Austausche (z. B. mit regenerierbaren Immunadsorptionssäulen) zu einem besseren Ansprechen führen, gilt es zu evaluieren. Auch eine Erweiterung der PE-Zyklen bei Nichtansprechen (z. B. 7–8 PE-Zyklen) ist individuell zu entscheiden.

■ Immuntherapien

Ziel der Immuntherapie muss mindestens die Reduktion der Inzidenz von Schüben und die langfristige Verhinderung einer Krankheitsprogression sein. Besser noch ist es, die komplette Unterdrückung der Krankheitsaktivität anzustreben, also die sogenannte



■ Abb. 1.9 Therapieschema zur Schubtherapie

„Freiheit von Krankheitsaktivität“ (NEDA: no evidence of disease activity) zu erreichen. Hierunter wird ein Fehlen von klinischen Schüben, eine fehlende Progression und fehlende MRT-Progression (keine neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen, keine kontrastmittelaufnehmenden Läsionen) verstanden. Um dies zu erfassen, bedarf es eines engmaschigen Therapiemonitorings, was neben dem unten für die einzelnen Therapeutika aufgeführten Sicherheitsmonitoring auch die regelmäßige (mindestens halbjährliche) Erhebung der Schubaktivität, einen klinischen Status und jährliche MRT-Kontrollen beinhaltet. Um die MRT-Bilder gut vergleichen zu können, wird ein Baseline-MRT angeraten, was nach Initiierung der Immuntherapie angefertigt wird.

Leider gibt es zurzeit noch keine Biomarker, die vor Therapiebeginn Hinweise geben könnten, welches Therapeutikum bei welchem Patienten Erfolg versprechend sein wird. Auch haben wir keine Marker, die früh während einer Therapie erkennen lassen, ob

jemand von dieser profitiert. Die Entscheidung des Initialtherapeutikums sollte daher in Zusammenarbeit mit dem Patienten in Abwägung der Krankheitsaktivität, Handhabung des Therapeutikums (oral versus parenteral), Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Notwendigkeit der regelmäßigen Therapiekontrollen (Compliance), Langzeitwirksamkeit und -sicherheit und möglichem Kinderwunsch gefällt werden. Sollte unter dem initial gewählten Therapeutikum weiterhin Krankheitsaktivität vorhanden sein, so sollte eine Umstellung der Therapie erwogen werden. Da mittlerweile eine Reihe an Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zugelassen sind, kann in den meisten Fällen eine Anpassung/Optimierung der Therapie erfolgen, möglichst bis keine oder nur eine minimale Krankheitsaktivität vorhanden ist.

Für die Immuntherapie der schubförmig verlaufenden MS wird zwischen Therapeutika für die milde und moderate Verlaufsform und solche für die (hoch)

aktive Verlaufsform unterschieden. Hierbei wird unter der (hoch) aktiven Verlaufsform gemäß DGN/KKNMS-Empfehlungen eine schubförmige MS mit zwei hindernden Schüben innerhalb eines Jahres oder einem Schub unter einem Therapeutikum für die milde/moderate Verlaufsform verstanden.

Die für die MS zugelassenen Therapeutika sind in ■ Tab. 1.16 zusammengefasst.

■ Therapien für die milden/moderaten schubförmigen Verlaufsformen

Dimethylfumarat Dimethylfumarat (DMF) ist bereits länger als Bestandteil einer Fumarsäureester-Mischung als Immunmodulator für die Behandlung der Psoriasis (als Fumaderm®) zugelassen. Als Monosubstanz ist Dimethylfumarat unter dem Handelsnamen Tecfidera® seit 2014 für die Behandlung der MS zugelassen. Der genaue Wirkmechanismus bei der MS ist noch nicht bekannt, es werden immunmodulatorische und neuroprotektive Mechanismen postuliert.

Anwendungsindikationen Tecfidera® ist zugelassen für die Therapie der schubförmig remittierend verlaufenden MS bei erwachsenen Patienten. Tecfidera® wird 2-mal täglich in einer Dosierung von 240 mg Kapseln eingenommen. Eine anfängliche Eindosierung mit 120 mg 1- bis 2-mal täglich (ein entsprechendes Starterpaket mit 14 120 mg Kapseln ist erhältlich) über einen Zeitraum von 4 Wochen ist anzuraten (z. B. Beginn mit 1-mal 120 mg und bei Verträglichkeit wöchentlich um 120 mg täglich steigern bis zur Zieldosis 2-mal 240 mg). Insbesondere am Anfang der Therapie können gastrointestinale Nebenwirkungen und eine Flushsymptomatik auftreten. Diese werden auch gemildert, wenn DMF zusammen mit einer Mahlzeit (mit milchhaltigen Produkten) eingenommen wird.

Grundlage der Zulassung sind die Ergebnisse zwei zweijähriger, großer multizentrischer, plazebokontrollierter Studien (DEFINE; 1234 Patienten und CONFIRM-Studie; 1417

Patienten). In beiden Studien konnte eine Reduktion der Schubrate unter der zugelassenen Dosierung von DMF gegenüber Placebo von 48 % bzw. 44 % erreicht werden. In der CONFIRM-Studie wurde zusätzlich gegenüber Glatiramerazetat untersucht, hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Schubratenreduktion der beiden Medikamente gezeigt werden.

Nebenwirkungen Die häufigsten Nebenwirkungen bei mit Tecfidera behandelten Patienten waren Hitzegefühl (Flushing) und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Vor allen in den ersten 4 Wochen traten bei bis zu 31 % der Patienten vorübergehende Hautrötungen/Hitzegefühl (Flushing) auf. Bei regelmäßiger Einnahme bessern sich diese nach 1 Monat bei den meisten Patienten, sodass nur noch etwa 5 % davon betroffen sind. Eine vorherige Therapie mit ASS (Dosierung einmalig 200–400 mg ca. 30 Minuten vor jeder Einnahme des Dimethylfumarats) kann das Flushing mindern. Da in aller Regel mit einem Rückgang bzw. Sistieren des Flushing nach ca. 4–6 Wochen gerechnet werden kann, sollte dann auch das ASS wieder abgesetzt werden. Alternativ können vorübergehend auch Antihistaminika, bevorzugt ohne sedierende Komponente, eingesetzt werden.

Dimethylfumarat senkt die Anzahl von Leukozyten im peripheren Blut. Im Durchschnitt vermindert sich die Lymphozytenzahl um ungefähr 30 % des Ausgangswertes. In 6 % der Fälle wurde in den Zulassungsstudien für Tecfidera® eine höhergradige Lymphopenie ($< 500/\mu\text{l}$) beobachtet. Bei langdauernden Leuko- bzw. Lymphopenien ist von einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen auszugehen. Insbesondere eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist im Rahmen von schweren und anhaltenden Lymphopenien aufgetreten. Diese Fälle

wurden sowohl unter Fumaderm® als auch unter Tecfidera® berichtet. In einem Einzelfall wurde auch eine PML unter nur einer mittelgradigen Lymphopenie (um 600/ μ l) beobachtet, sodass der vermeintlich klare Zusammenhang zwischen Lymphopenie und PML kritisch zu betrachten ist. Es werden daher regelmäßige Blutbildkontrollen und bei einer anhaltenden Lymphopenie eine Therapiepause empfohlen (siehe Kontrollen während der Behandlung). Nach Absetzen von DMF kann es trotz geringer Halbwertszeit des DMF zu einer verzögerten, über Wochen bis Monate protrahierten Normalisierung des Blutbildes kommen. Erhöhte hepatische Transaminasen wurden in den Zulassungsstudien häufig beobachtet, wobei der Großteil der Patienten Werte unterhalb des 3-Fachen der oberen Grenze des Normalbereiches (ULN) aufwies. Die erhöhten Transaminasen wurden insbesondere in den ersten 6 Behandlungsmonaten beobachtet.

Untersuchungen vor Beginn der Therapie Vor Beginn der Therapie mit Tecfidera® sollten ein Differenzialblutbild und die Leber- bzw. Nierenfunktionswerte bestimmt werden (GGT, GOT, GPT, Kreatinin und Proteinurie). Aufgrund möglicher schwerer Diarrhoen wird auch die Kontrolle der Elektrolyte vor Behandlungsbeginn empfohlen. Eine akute Infektion sollte bei Beginn der Therapie mit Tecfidera® nicht vorliegen und auch chronische Infektionskrankheiten wie Hepatitis B und C bzw. HIV sollten ausgeschlossen werden. Ein Ausgangs-MRT sollte als Ausgangsbefund für den weiteren Therapieverlauf angefertigt werden.

Abstände zu Vortherapien Folgende Sicherheitsabstände zu Vortherapien werden zurzeit empfohlen:

- Interferone/Glatiramerazetat: keiner
- Teriflunomid: 4 Wochen (Normalisierung des Differenzialblutbildes), ggf. forcierte Elimination anwenden

- Fingolimod, Natalizumab: 6–8 Wochen
- Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Alemtuzumab: 6–12 Monate
- Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron, Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid: 3 Monate

Kontrollen während der Behandlung Im ersten Therapiejahr sollte alle 6–8 Wochen eine Blutbilduntersuchung durchgeführt werden. Bei bestätigten Leukopenien unter 3000/ μ l oder absoluten Lymphozytenwerten unter 500/ μ l ist ein Aussetzen der Medikation angezeigt. Danach sollten Kontrolluntersuchungen bis zur Normalisierung des Blutbildes erfolgen. Sollten nach 1 Jahr dauerhafter Therapie die Werte unauffällig sein, so ist danach eine drei- bis sechsmonatliche Kontrolle ausreichend.

Da Veränderungen der Nieren- und Leberwerte beobachtet wurden, wird eine Kontrolle der Nierenfunktion (Kreatinin, Blut-Harnstoff, Urin) und der Leberfunktion (z. B. ALT und AST) nach einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten, danach alle 6–12 Monate und wenn klinisch indiziert, empfohlen.

Klinische Verlaufskontrollen sollten mindestens alle 6 Monate erfolgen, ein jährliches MRT kann zur paraklinischen Beurteilung des Behandlungserfolgs herangezogen werden.

Wie lange behandeln? Die Dauer der Dimethylfumarat-Therapie ist derzeit nicht begrenzt. Die Indikation der Therapiefortführung sollte im Rahmen von regelmäßigen klinischen und paraklinischen Untersuchungen und Kosten-Nutzen-Erwägungen sorgfältig überprüft werden. Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit werden in Extensionen der ursprünglichen Zulassungsstudien derzeit erfasst.

■ ■ Interferone

Interferone sind lösliche Zytokine, denen antivirale, immunmodulatorische und antiproliferative Effekte zugesprochen werden.

Die über 20 bekannten Interferone werden in sog. Typ-I- und Typ-II-Interferone eingeteilt. Das β -Interferon, welches für die Behandlung der MS zum Einsatz kommt, gehört zu den Typ-I-Interferonen. Zum Einsatz kommen rekombinant hergestellte Interferone. Die beiden Interferon- β -1a-Präparate (Avonex[®], Rebif[®]) sind humanidentisch und glykosiliert. Das Interferon- β -1b (Betaferon[®], Extavia[®]) ist in der Aminosäuresequenz gegenüber dem natürlichen humanen Interferon- β leicht verändert und nicht glykosiliert. Zusätzlich steht seit 2014 mit dem Peginterferon- β -1a (Plegridy[®]) eine pegyliertes Interferon mit verzögerter Wirkfreisetzung zur Verfügung.

Präparate und Anwendungsindikationen

Betaferon[®] (Interferon- β -1b) war mit seiner Zulassung 1993 in den USA das erste für die Behandlung der schubförmigen MS zugelassene Interferon. In der dreijährigen Zulassungsstudie wurden insgesamt 372 Patienten mit einer schubförmigen MS untersucht. Sie erhielten entweder 8 oder 1,6 Millionen Einheiten IFN- β_{1b} jeden zweiten Tag s.c. oder Placebo. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate in allen drei Behandlungsjahren für die 8-MIU-Gruppe bei 28–33 % gegenüber Placebo. Bezüglich der Minderung einer EDSS-Progression gab es in dieser Studie kein signifikantes Ergebnis. Entsprechend ist die Zulassung für Betaferon[®] in Deutschland für Patienten über 16 Jahren mit schubweise verlaufender MS, die in den letzten 2 Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben, ausgesprochen worden (■ Tab. 1.16).

Basierend auf zwei Studien zur Effektivität von Betaferon[®] bei Patienten mit sekundär chronisch-progredienter MS wurde die Zulassung von Betaferon[®] für Patienten mit sekundär progredient verlaufender MS, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren, erweitert (■ Tab. 1.16).

Betaferon[®] ist zudem zugelassen für Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem

Ereignis (klinisch-isoliertes Syndrom, KIS) mit hohem Risiko für das Auftreten einer MS. Diese Zulassung basiert auf den Daten der BENEFIT-Studie, in der 487 Patienten mit erstmaligem monofokalen oder multifokalen demyelinisierenden Ereignis und mindestens zwei weiteren stummen T2-Läsionen in der kranialen MRT entweder mit Betaferon[®] oder Placebo behandelt wurden. Die Daten konnten eindrücklich zeigen, dass die Interferonbehandlung das Auftreten eines zweiten klinischen Ereignisses um 47 % senken konnte.

Betaferon[®] wird in allen drei Zulassungsgruppen in einer Dosierung von 8 MIU (250 μ g/ml) jeden zweiten Tag s.c. injiziert. Für die initiale Behandlung wird eine Dosistitration zur Minderung der grippeähnlichen Nebenwirkungen empfohlen:

- erste drei Injektionen mit 62,5 μ g (= 0,25 ml = ¼ Spritze),
- dann drei Injektionen mit 125 μ g (= 0,5 ml = ½ Spritze),
- dann drei Injektionen mit 187,5 μ g (= 0,75 ml = ¾ Spritze),
- danach volle Dosis mit 250 μ g (= 1 ml = 1 Spritze),
- ggf. anfänglich mit fester Gabe von 500–1000 mg Paracetamol oder 400–600 mg Ibuprofen.

Seit Januar 2009 ist **Extavia[®] (Interferon- β -1b)** auf dem deutschen Markt. Betaferon[®] und Extavia[®] sind identisch in Bezug auf Herstellung, Dosierung und die Indikationsgruppen.

Avonex[®] (Interferon- β -1a) wird als einziges Interferon i.m. appliziert in einer Dosierung von 30 μ g 1-mal wöchentlich. Die Zulassung wurde für gehfähige Patienten mit einer schubförmigen MS ausgesprochen, die mindestens zwei Schübe während der letzten 3 Jahre hatten ohne Hinweis auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben. Im Rahmen der Zulassungsstudie an 301 Patienten, die entweder Avonex[®] oder Placebo erhielten, konnte eine Minderung der Progression

sowie eine Schubreduktion um ein Drittel durch Avonex[®] gezeigt werden. Eine Wirkungssteigerung durch Applikation der doppelten Dosis (60 µg 1-mal wöchentlich i.m.) konnte in einer Studie an 802 Patienten nicht belegt werden (■ Tab. 1.16).

Avonex[®] ist außerdem für Patienten mit einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis (klinisch-isoliertes Syndrom, KIS) und einem hohen Risiko (mind. 9 T2-Läsionen und eine Gd-anreichernde Läsion in der kranialen MRT), eine klinisch manifeste MS zu entwickeln, zugelassen. Die Zulassung basiert auf den Daten der CHAMPS-Studie. In dieser Studie wurde erstmalig gezeigt, dass eine frühe Therapie mit einem Interferon (Avonex[®]) nach einem monofokalen KIS und zwei weiteren stummen MRT-Herden die Wahrscheinlichkeit halbiert, innerhalb der nächsten 3 Jahre ein zweites Schubereignis zu bekommen (■ Tab. 1.16).

Avonex[®] wurde auch in der Indikation der sekundär chronisch-progredienten MS an 436 Patienten (IMPACT-Studie) ohne signifikanten Erfolg getestet.

Rebif[®] (Interferon-β-1a) steht in zwei Dosierungen zur Verfügung: entweder 22 µg oder 44 µg 3-mal wöchentlich s.c., wobei die empfohlene Dosierung mit 44 µg angegeben wird und die niedrigere Dosierung von 22 µg dauerhaft nur für Patienten gedacht ist, die die höhere Dosis nicht vertragen können. Zusätzlich steht ein „Starterpack“ mit 6 Spritzen à 8,8 µg für die ersten zwei Behandlungswochen und 6 Spritzen à 22 µg für die dritte und vierte Behandlungswoche zur Verfügung. Ab der 5. Woche ist eine Dosierung von 44 µg 3-mal wöchentlich anzustreben. Die Zulassung erfolgte für Patienten mit einer schubförmigen MS. Basierend auf den Daten der PRISMS-Studie reduziert die Gabe von Rebif[®] die Schubhäufigkeit um 30 %. Des Weiteren wird eine Behinderungsprogression reduziert. Eine Behandlung mit 44 µg gegenüber 22 µg zeigte bessere Effekte in den MRT-Parametern und eine dezent

bessere Schubratenreduktion (44 µg: 32 %, 22 µg: 29 %) (■ Tab. 1.16).

Rebif[®] 44 µg ist außerdem zugelassen für ein einzelnes demyelinisierendes Ereignis (KIS), wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickeln kann. Die Zulassung basiert auf den Daten der REFLEX-Studie, in die 517 Patienten mit KIS und typischem MRT-Befund über 2 Jahre eingeschlossen wurden (■ Tab. 1.16). Das Risiko, eine definierte MS (nach McDonald-Kriterien) zu entwickeln, wurde durch Rebif[®] 44 µg im Vergleich zu Placebo um 51 % gesenkt.

Die Prüfung von Rebif[®] in der Indikation einer sekundär chronisch-progredienten MS ergab keinen signifikanten therapeutischen Effekt auf die Krankheitsprogression (SPECTRIMS-Studie).

Mit **Plegridy[®] (Peginterferon-β-1a)** ist 2014 erstmals ein pegyliertes Interferon für die Behandlung der schubförmigen MS auf den Markt gekommen. Die Zulassung basiert auf der zweijährigen ADVANCE-Studie, in der 1512 Patienten mit einer schubförmigen MS mit mindestens zwei Schüben in den vergangenen 3 Jahren, wovon mindestens einer im Jahr vor Studienbeginn aufgetreten sein musste, eingeschlossen wurden. Im Vergleich zu Placebo reduzierte die Gabe von 125 µg Plegridy[®] alle 2 Wochen die jährliche Schubrate nach einem Jahr Behandlung signifikant um 36 %. Auch das Risiko einer anhaltenden Behinderung konnte durch die Gabe von Plegridy[®] gegenüber Placebo signifikant gemindert werden (um 18 % mit 12-wöchiger Bestätigung; um 54 % mit 24-wöchiger Bestätigung). Die Schubratenreduktion hielt auch im zweiten Behandlungsjahr an.

Plegridy[®] wird alle 2 Wochen s.c. in einer Dosierung von 125 µg angewendet. Es wird empfohlen, in den ersten Behandlungswochen mit einer geringeren Dosis zu beginnen: erste Gabe von 63 µg, gefolgt von 94 µg 14 Tage später, bevor erst bei der dritten Injektion nach weiteren 2 Wochen die empfohlene Dosierung erreicht ist.

Tab. 1.17 Nebenwirkungen und Kontrollen während der Behandlung

Wirkstoff	Handelsname	Nebenwirkungen	Kontrollen während der Behandlung
Alemtuzumab	Lemtrada®	Infusionsreaktion Leuko-/Lymphopenie Sekundäre antikörpervermittelte Autoimmunerkrankungen (Schilddrüse, ITP, Niere) Erhöhte Infektanfälligkeit	Differenzialblutbild und Nierenwerte (Kreatinin, Urinstatus) monatlich für mind. 48 Monate nach der letzten Infusion TSH alle 3 Monate für mind. 48 Monate nach der letzten Infusion Jährliches HPV-Screening bei den Frauen
Cladribin	Mavenclad®	Anhaltende Lymphopenie Erhöhtes Infektionsrisiko (u. a. Herpes zoster) Mögliches erhöhtes Neoplasierisiko	Differenzialblutbild, Leberwerte und Nierenwerte alle 2 Monate während der zwei Behandlungsjahre; danach bis zur Normalisierung des Blutbildes und regelmäßig in den nachfolgenden 5 Jahren
Dimethylfumarat	Tecfidera®	Gastrointestinal Flush-Symptomatik Leukopenie Leberwerterhöhungen PML	Differenzialblutbild alle 6–8 Wochen im ersten Jahr, danach Intervalle 3–6 Monate Leberwerte nach 3 und 6 Monaten, danach alle 6–12 Monate
Interferon-β-1a	Avonex®	Grippeähnliche Symptome Leukopenie Leberwerterhöhung	Differenzialblutbild Leberwerte, erst monatlich, dann alle 3 Monate Kontrolle Schilddrüse (jährlich TSH)
Interferon-β-1b	Betaferon® Extavia®	Grippeähnliche Symptome Leukopenie Leberwerterhöhung Entzündungen an den Einstichstellen Hautnekrosen selten	
Interferon-β-1a	Rebif®		
Glatiramerazetat	Copaxone® Clift®	Entzündungen an den Einstichstellen Fettgewebsatrophie Lymphknotenschwellung SPIRS	Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerte im ersten Behandlungsjahr in dreimonatlichen Abständen
Fingolimod	Gilenya®	Initial-Bradykardie und AV-Blockierungen Reaktivierung von Herpesinfektionen, andere opportunistische Infektionen (Kryptokokken, PML) Makulaödem Leberwerterhöhung Lymphopenie	Bei Erstgabe Herzfrequenz- und EKG-Kontrollen über 6 Stunden Regelmäßige Blutbild- und Leberwertkontrollen (zu Beginn, nach 2 und 4 Wochen, danach alle 3 Monate) Augenärztliche Kontrolle mit Sehtest und Fundoskopie nach 3 Monaten Jährliche dermatologische Kontrollen mit Melanomscreening

(Fortsetzung)

Tab. 1.17 (Fortsetzung)

Wirkstoff	Handelsname	Nebenwirkungen	Kontrollen während der Behandlung
Natalizumab	Tysabri®	Überempfindlichkeitsreaktion Allergien Kopfschmerzen Fatigue Seltene Infektionen (PML) Lebertoxizität	Blutbild und Leberwerte alle 3 Monate im ersten Jahr Neutralisierende Antikörper (nach 6 Monaten) Nach 2 Jahren Therapie JCV-Antikörper-Status und regelmäßige MRT-Kontrollen all 3–6 Monate
Mitoxantron	Ralenova®	Übelkeit/Erbrechen Kardiotoxizität Erhöhte Infektneigung Leuko-/Thrombozytopenie Zyklusstörungen/Infertilität AML	Infektausschluss (BB, CRP, U-Status) und Leber/Nierenwerte EKG vor jedem Zyklus Wöchentliches Blutbild für 4 Wochen nach jedem Zyklus Transthorakale Echokardiografie jährlich Bei über 100 mg/m ² KOF bei jedem Zyklus
Ocrelizumab	Ocrevus®	Infusionsreaktion Erhöhte Infektanfälligkeit Evtl. erhöhtes Malignomrisiko (Mamma-CA)	Differenzialblutbild alle 3 Monate Fakultativ CD19-Status Einmal jährlich Gesamt-IgG
Peginterferon-β-1a	Plegridy®	Grippeähnliche Symptome Leukopenie Leberwerterhöhung Entzündungen an den Einstichstellen	Differenzialblutbild Leberwerte, erst monatlich, dann alle 3 Monate Kontrolle Schilddrüse (jährlich TSH)
Teriflunomid	Aubagio®	Leberwerterhöhung Haarverdünnung Periphere Neuropathie Blutdruckerhöhung	Leberwerte alle 14 Tage in den ersten 6 Monaten, danach alle 2 Monate Differenzialblutbild alle 2 Monate im ersten halben Jahr, danach alle 3 Monate Regelmäßige Blutdruckkontrollen

SPIRS subakute Postinjektionsreaktion, *PML* progressive multifokale Leukenzephalopathie, *AML* akute myeloische Leukämie

Nebenwirkungen Die häufigsten Nebenwirkungen der Interferone sind grippeähnliche Symptome nach der Injektion. Diese umfassen Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gliederschmerzen, Kopfschmerzen und Schwitzen. Die grippeähnlichen Nebenwirkungen sind potenziell zu Beginn der Therapie am stärksten und nehmen im Laufe der Behandlung in der Regel ab. Eine Minderung der Beschwerden kann durch eine Dosistitration zu Beginn

der Behandlung und durch die adjuvante Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen erreicht werden (■ Tab. 1.17).

Bei den s.c. zu injizierenden Interferonen (Betaferon®, Extavia®, Rebif®, Plegridy®) kommt es häufig zu Reaktionen an der Injektionsstelle mit Rötung, Schwellung, Jucken, Überwärmung bis hin zu Hautinfektionen und Nekrosen. Eine Hautreaktion kann durch Anwendung von Injektionshilfen und

Tab. 1.18 Dosisanpassung nach Blutbildbestimmungen innerhalb der ersten 21 Tage nach der Mitoxantron-Infusion

	WHO Grad 0	WHO Grad 1	WHO Grad 2	WHO Grad 3	WHO Grad 4
Leukozyten ($10^9/l$) und/oder Thrombozyten ($10^9/l$)	$\geq 4,0$	3,0–3,99	2,0–2,99	1,0–1,99	$< 1,0$
	≥ 100	75–99	50–74	25–49	< 25
Folgende Dosierung	12 mg/m ²			10 mg/m ²	8 mg/m ²

Kühlung der Injektionsstellen gemindert werden.

Interferongaben können vorübergehend bereits bestehende MS-assoziierte Symptome verschlechtern. Dies gilt insbesondere für einen bereits erhöhten Muskeltonus (Spastik) und eine vorhandene Muskelschwäche.

Unter einer Interferontherapie wurde wiederholt über das Auftreten von Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere von Autoimmunthyreopathien, berichtet. Die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen bei MS ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Daher ist ein Zusammenhang mit der Interferontherapie nicht sicher.

Depressive Verstimmungen können unter einer Interferontherapie vorübergehend verstärkt auftreten oder sich erstmals bemerkbar machen. Ob Interferone selbst eine Depression auslösen können, ist umstritten. Eine vorbestehende schwere Depression und/oder Suizidalität sind Kontraindikationen für die Initiierung einer Interferontherapie.

Kontrollen während der Behandlung Während der Behandlung mit Interferonen kann es zu Veränderungen des Blutbildes (Lymphopenie, Leukopenie, seltener Thrombopenie) und der Lebertransaminasen kommen. Regelmäßige Laborkontrollen (großes Blutbild, AST [GOT], ALT [GPT], γ GT) werden daher empfohlen: erstmalig nach 4 Wochen, dann in dreimonatlichen Rhythmen (■ Tab. 1.17) im ersten Behandlungsjahr. In der Folge kann bei unauffälligen Laborwerten die Streckung der Kontrollintervalle, z. B. auf 1- bis 2-mal jährlich erwogen werden (■ Tab. 1.18)

Eine Unterbrechung der Interferontherapie wird empfohlen bei:

- Leukozyten unter 3000/ μ l,
- Thrombozyten unter 75.000/ μ l und
- bei einem Hb unter 9,4 g/dl sowie einem Transaminasenanstieg über das 5-Fache des Ausgangswertes.

Regelmäßige Schilddrüsenkontrollen (jährliche TSH-Kontrolle) sind empfehlenswert. Das Auftreten einer Schilddrüsenkrankung ist keine Kontraindikation für eine Interferontherapie und keine Indikation zur Beendigung der Therapie.

Wie lange behandeln? Zur Dauer der Interferontherapie gibt es zurzeit keine verlässlichen Studiendaten. Für alle Interferone ergeben sich für die Verträglichkeit keine wesentlichen Einschränkungen für eine Langzeittherapie, sodass bei fortbestehender Wirksamkeit (z. B. reduzierte Schubrate im Vergleich zu der Zeit vor der Therapie bzw. Schubfreiheit) eine zeitlich unbegrenzte Fortführung der Interferontherapie möglich erscheint. Ob z. B. nach 5–10 Jahren Schubfreiheit unter einer Interferontherapie ein Auslassversuch sinnvoll und möglich ist, ist nicht wissenschaftlich validiert und sollte von der individuellen Situation des Betroffenen und ggf. von fehlender oder vorhandener subklinischer MRT-Aktivität abhängig gemacht werden.

Bei Patienten mit KIS wurde das Fortschreiten zu einer klinisch gesicherten MS über einen Zeitraum von 11 Jahren signifikant verzögert.

Bei sich klinisch abzeichnendem Übergang in eine sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform kann eine Interferontherapie (zugelassen sind hier das Betaferon® und Extavia®) bei weiter bestehenden Schüben und/oder kontrastmittelanreichernden Herden in der MRT zunächst fortgesetzt werden. Bei fehlenden Schüben sollte eine Interferontherapie bei fehlender Wirksamkeit beendet und eine Umstellung z. B. auf Mitoxantron diskutiert werden.

Bedeutung neutralisierender Antikörper Unter der Behandlung mit einem Interferon kann es zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern kommen, die die Wirkung des Interferons abschwächen bzw. aufheben können. Die Immunogenität von IFN- β -1b ist dabei etwas höher als die von IFN- β -1a. Unter der i.m.-Applikation kommt es insgesamt zu einer geringeren Antikörperbildung als unter den hoch dosierten s.c. Formen. Prinzipiell kann eine Antikörperbestimmung bei Verdacht auf sekundäres Therapieversagen (Zunahme der Schubfrequenz, kontrastmittelanreichernde Herde in der MRT) erwogen werden. Bei zweimaligem Nachweis von neutralisierenden Antikörpern sollte die Interferontherapie beendet werden. Bei eindeutigem Therapieversagen sollte allerdings diese Umstellung auch ohne Nachweis von neutralisierenden Antikörpern frühzeitig erwogen werden.

■ ■ Glatiramerazetat

Glatiramerazetat (GLAT, Copaxone®) ist ein synthetisch hergestelltes Oligopeptid, das aus vier Aminosäuren (Glutamin, Lysin, Alanin, Tyrosin) zusammengesetzt wird, die im gleichen molekularen Verhältnis vorkommen wie im myelinbasierten Protein (MBP). Copaxone® ist oral nicht wirksam (CORAL-Studie) und muss entweder täglich in einer Dosierung von 20 mg s.c. oder 3-mal pro Woche in einer Dosierung von 40 mg s.c. injiziert werden. Seit 2016 ist mit Clift® ein Biosimilar mit gleicher Anwendungsindikation auf dem Markt, dessen Wirksamkeit in

einer kleinen Studie gegenüber Placebo und Copaxone® geprüft wird (GATE-Studie).

Anwendungsindikationen Copaxone® ist zugelassen für Patienten mit einer schubförmigen MS. Grundlage der Zulassung in den USA war eine Studie an 251 Patienten mit schubförmig verlaufender MS. Durch die Gabe von Copaxone® konnte die jährliche Schubrate um 32 % reduziert werden (■ Tab. 1.16). Die Wirksamkeit war dabei bei den Patienten mit einem EDSS bis 2,0 am besten. Für die Zulassung in Europa wurde zusätzlich der Wirksamkeitsnachweis in der MRT gefordert. Es wurden daher nochmals 239 Patienten über 9 Monate behandelt und regelmäßig kraniale MRT-Untersuchungen durchgeführt. Diese Studie zeigte eine Reduktion um 35 % für KM-anreichernde Herde. Auch in dieser Studie wurde die Schubhäufigkeit um 33 % durch die Gabe von Copaxone® reduziert. Für die 20 mg Dosierung ist die Zulassung für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren erweitert worden.

Copaxone® 20 mg ist zusätzlich bei Patienten mit erstem demyelinisierendem Ereignis (klinisch isoliertes Syndrom, KIS) untersucht worden. Die PRECISE-Studie, an der 481 Patienten mit monofokalem KIS teilgenommen haben, konnte zeigen, dass durch die Gabe von Copaxone® 20 mg nach einem KIS die Wahrscheinlichkeit, einen zweiten klinischen Schub (= definitive MS) zu bekommen, um 45 % im Vergleich zu Placebo reduziert werden konnte (■ Tab. 1.16). Mit Stand März 2018 ist die Zulassung für Patienten mit einem ersten demyelinisierendem Ereignis allerdings formal nicht mehr im Label enthalten.

In der Zulassungsstudie für die 40 mg Dosierung wurden 1404 Patienten mit einer schubförmigen MS über 12 Monate in die GALA-Studie eingeschlossen. Auch hier zeigte sich unter der höheren Dosierung mit 3-mal wöchentlicher Injektion eine Schubratenreduktion um 34 %.

Einen eindeutigen positiven Einfluss auf die langfristige Progression der Behinderung

konnte weder durch Copaxone® 20 mg noch 40 mg gezeigt werden.

Copaxone® ist nicht zugelassen für Patienten mit einer primären oder sekundär progredienten MS.

Nebenwirkungen Die Behandlung mit Copaxone® ist insgesamt sehr gut verträglich (■ Tab. 1.17). Es können an den Injektionsstellen Hautveränderungen vorkommen, die in milder Form bei etwa 80 % der behandelten Patienten auftreten. Insbesondere kann es zu Rötungen, Schwellungen, Juckreiz und Gewebsindurationen bis hin zu Fettgewebsatrophien kommen. Nekrosen wurden nicht berichtet. Regionale und auch generalisierte Lymphknotenschwellungen können auftreten.

Selten kann es zu einer subakuten Postinjektionsreaktion (SPIRS) kommen, die für den Betroffenen dramatisch mit Herzrasen, Atemnot, Schweißausbrüchen, Blutdruckabfällen und thorakalem Engegefühl einhergeht. Diese Reaktion tritt wahrscheinlich insbesondere dann auf, wenn versehentlich Copaxone® in ein Hautgefäß injiziert wurde. Symptome treten innerhalb von Minuten nach der Injektion auf und halten in der Regel nicht länger als 30 Minuten an. Eine SPIRS tritt im Verlauf der Behandlung bei etwa 15 % der Patienten meistens einmalig auf. Das Risiko scheint in den ersten Behandlungsmonaten erhöht. Die Reaktion ist letztlich harmlos, Patienten sollten daher ausführlich vorab aufgeklärt werden.

Anaphylaktoide oder allergische Reaktionen sind möglich, aber selten.

Kontrollen während der Behandlung Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte diese regelmäßig unter der Copaxone®-Therapie kontrolliert werden. Prinzipiell besteht die Möglichkeit einer vermehrten Immunkomplexablagerung an den Glomeruli unter Copaxone®-Therapie (■ Tab. 1.17). Ebenso sollten Patienten mit einer vorbestehenden Herzerkrankung besonders überwacht werden, da nicht auszuschließen ist, dass diese

ein besonderes Risiko für eine subakute Postinjektionsreaktion (SPIRS) haben. Kardiale Schäden oder EKG-Veränderungen sind allerdings nicht beschrieben. Regelmäßige Laborkontrollen werden nicht obligat empfohlen, dreimonatliche Kontrollen des Differenzialblutbildes, der Leber- und Nierenwerte im ersten Behandlungsjahr sind anzuraten.

Wie lange behandeln? Klinische Erfahrungen und Daten aus den MRT-Studien zeigen, dass die Wirkung von Copaxone® sich erst nach mehreren Monaten Therapie entfaltet. Bei einem Schubereignis zu Beginn der Therapie sollte daher nicht gleich von einem Therapieversagen ausgegangen werden, sondern eine ausreichende Therapiedauer von mindestens 6 Monaten abgewartet werden.

Daten von Patienten, die 6 oder sogar 10 Jahre mit Copaxone® behandelt wurden, zeigen eine anhaltende Reduktion der Schubhäufigkeit bei gleichbleibend guter Verträglichkeit. Eine zeitlich unbegrenzte Fortführung der Therapie bei fortbestehendem klinischen Nutzen (Schubfreiheit, deutlich gesenkte Schubfrequenz im Vergleich zu vor der Therapie) ist daher möglich.

Bei sich klinisch abzeichnendem Übergang in eine sekundäre Progredienz sollte Copaxone® bei fehlender Wirksamkeit bei dieser Verlaufsform abgesetzt werden und ggf. eine Umstellung auf Mitoxantron diskutiert werden.

■ ■ Teriflunomid

Teriflunomid (Aubagio®) ist eine Weiterentwicklung des Leflunomids (Arava®), zugelassen für die rheumatoide Arthritis) und ist – als Inhibitor der Pyrimidine-Synthese – ein Immunmodulator.

Anwendungsindikationen Aubagio® ist zugelassen für die Behandlung der schubförmig verlaufenden MS bei Erwachsenen und wird vor allem für die Behandlung der milden und moderaten Verlaufsformen eingesetzt. Die 14 mg Filmtabletten werden einmal täglich mit

oder ohne eine Mahlzeit eingenommen, eine Aufdosierung ist nicht notwendig.

Die Zulassung beruht auf zwei multizentrischen, placebokontrollierten Studien (TEMSo; 1088 Patienten, TOWER; 1169 Patienten). In beiden Studien konnte eine signifikante Reduktion der Schubrate gegenüber Placebo um die 30 % gezeigt werden. In der TEMSo-Studie konnte auch die Rate der langfristigen Behinderung signifikant reduziert werden.

Teriflunomid wurde auch in der Indikation klinisch isoliertes Syndrom (TOPIC-Studie; 618 Patienten) geprüft und konnte eine signifikante Reduktion der Konversion zur MS zeigen. Eine Zulassung für die Indikation „KIS“ liegt allerdings nicht vor.

Nebenwirkungen Leukozytenzahlen können unter Teriflunomid bis zu 15 % des Ausgangswertes sinken, schwerwiegende Leukopenien wurden nicht beobachtet. Bei Patienten, die mit Teriflunomid behandelt wurden, wurde eine Erhöhung der Leberenzyme beobachtet. Diese Erhöhungen traten insbesondere in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf.

Die Einnahme von Teriflunomid kann zu einer meist reversiblen Haarverdünnung führen, dieses Phänomen ist vor allem in den ersten Therapiemonaten zu beobachten und auf eine verkürzte Telogenphase im Haarzyklus zurückzuführen.

Unter Teriflunomid kann es zu einer leichten Zunahme des Infektionsrisikos kommen. Dies betrifft vor allem Infektionen der oberen Atemwege und der harnableitenden Organe. Schwere opportunistische Infektionen, z. B. eine PML, sind bisher nicht unter Teriflunomid beobachtet worden.

Es kann während der Behandlung mit Teriflunomid zu einer Erhöhung des Blutdrucks kommen.

Selten können unter Teriflunomid Mono- und Polyneuropathien auftreten. Nach entsprechenden klinischen Symptomen sollte gefragt werden und ggf. elektrophysiologische Untersuchungen erfolgen.

Untersuchungen vor Beginn der Therapie

Vor Beginn der Therapie mit Aubagio® sollten ein Differenzialblutbild, die Leber- bzw. Nierenfunktionswerte (GGT, GOT, GPT, Kreatinin und Proteinurie) sowie die Pankreasenzyme (Lipase, Amylase) bestimmt werden. Eine akute Infektion sollte bei Beginn der Therapie mit Teriflunomid nicht vorliegen und auch chronische Infektionskrankheiten wie Hepatitis B und C bzw. HIV sollten ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn gemessen werden. Ein Ausgangs-MRT sollte als Ausgangsbefund für den weiteren Therapieverlauf angefertigt werden.

Abstände zu Vorthapien Folgende Mindestdauerabstände zu Vorthapien werden zurzeit empfohlen:

- Interferone/Glatiramerazetat: keiner
- Diemthylfumarat: keiner
- Fingolimod: 4 Wochen
- Natalizumab: 6–8 Wochen
- Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Alemtuzumab: 6–12 Monate
- Azathioprin, Methotrexat: 2 Monate
- Mitoxantron: 3 Monate

Kontrollen während der Behandlung Aufgrund der insbesondere im ersten halben Behandlungsjahr beobachteten hepatotoxischen Nebenwirkungen sind engmaschige, 14-tägliche Leberwertkontrollen in den ersten 6 Behandlungsmonaten empfohlen. Danach sollten weiter in 8-wöchigen Intervallen die Leberwerte untersucht werden. Bei Erhöhung der ALT zwischen dem 2- und 3-Fachen der oberen Normgrenze sollten wöchentliche Kontrollen erfolgen. Ein Absetzen des Teriflunomids sollte erwogen werden, wenn Erhöhungen der Leberwerte mehr als das 3-Fache der oberen Normgrenze bestätigt beobachtet werden.

Differenzialblutbild-Kontrollen werden initial alle 2 Monate angeraten, nach 6 Monaten Therapie alle 3 Monate. Bei Lymphozytenwerten unter 200/μl sollte Teriflunomid abgesetzt werden.

Der Blutdruck sollte regelmäßig, mindestens alle 6 Monate, unter der Therapie mit Teriflunomid kontrolliert werden.

Wie lange behandeln? Die Dauer der Teriflunomid-Therapie ist derzeit nicht begrenzt. Die Indikation der Therapiefortführung sollte im Rahmen von regelmäßigen klinischen und paraklinischen Untersuchungen und Kosten-Nutzen-Erwägungen sorgfältig überprüft werden. Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit liegen inzwischen für Expositionszeiten von bis zu 9 Jahren vor.

Forcierte Elimination Teriflunomid hat eine lange Halbwertszeit von bis zu 8 Monaten, sodass in einigen Situationen (schwere Nebenwirkungen, Schwangerschaft/Kinderwunsch, Therapiewechsel) eine beschleunigte Elimination notwendig ist. Hierfür gibt es zwei Möglichkeiten:

1. Die Einnahme von 8 g Cholestyramin alle 8 Stunden für 11 Tage oder
2. die Einnahme von 50 g Aktivkohle alle 12 Stunden für 11 Tage.

Dies führt zu einem etwa 98 %igen Abfall der Plasmakonzentration von Teriflunomid.

■ ■ Azathioprin

Azathioprin ist ein Purinanalogen und somit ein breit gefächertes Immunsuppressivum, welches zu einer Reduktion der Zahl zirkulierender T- und B-Zellen führt sowie zu einer funktionellen Hemmung der Immunzellen.

Anwendungsindikationen Azathioprin ist seit dem Jahr 2000 in Deutschland als Imurek® für die Behandlung der schubförmigen MS zugelassen, wenn eine Basistherapie indiziert ist und eine Behandlung mit einem Interferon nicht infrage kommt oder unter Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht werden konnte. Bislang gibt es keine großen multizentrischen, doppelblinden,

plazebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit des Azathioprins bei der MS. Die Zulassung beruht auf etlichen kleinen, überwiegend offen durchgeführten Studien sowie einer Metaanalyse, die zeigen konnte, dass Azathioprin die Schubrate senkt und die Progression verringert.

Wie wird Azathioprin gegeben? Azathioprin ist ein orales Immunsuppressivum. Es wird üblicherweise eindosiert, um Nebenwirkungen zu minimieren: Initialdosis 25–50 mg/Tag, langsame Steigerung um 25–50 mg pro Woche. Die Zieldosis liegt bei 2–3 mg/kg KG pro Tag. Als Zielwerte gelten Reduktion der Leukozyten auf 3500–4000/μl bzw. Lymphozyten auf 600–1200/μl und Anstieg des MCV um ca. 10 %. Die Therapie mit Azathioprin kann bei guter Verträglichkeit über Jahre durchgeführt werden, Daten über eine Wirksamkeit über 3 Jahre hinaus liegen allerdings nicht vor. Azathioprin ist potenziell karzinogen und das Risiko, unter einer Azathioprintherapie ein Lymphom zu entwickeln, steigt mit der Dauer der Therapie. Aus diesem Grund ist die Therapiedauer im Allgemeinen auf 10 Jahre begrenzt. Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen (Kreatinin-Clearance < 20 ml/min → Maximaldosis bei 1,5 mg/kg KG). Von einer gleichzeitigen Therapie mit Allopurinol ist abzuraten; sollte diese jedoch notwendig sein, muss eine Dosisreduktion des Azathioprins um 75 % erfolgen.

Nebenwirkungen Nebenwirkungen des Azathioprins umfassen gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe, außerdem Knochenmarksuppression mit Leukopenien und Anämien, toxische Schädigung der Leber und des Pankreas. Unter einer langfristigen Therapie besteht ein erhöhtes Tumorrisiko, insbesondere die Entwicklung eines Lymphoms.

Kontrollen während der Behandlung In den ersten 2 Monaten sind einmal wöchentlich

und danach monatlich Laborkontrollen mit großem Blutbild, Lebertransaminasen, Kreatinin- und Urinstatus notwendig. Kriterien für den Therapieabbruch sind Transaminasenerhöhung um das 4-Fache der Norm, Blutbildveränderungen (Leukopenie $< 3000/\mu\text{l}$, Granulozytopenie $< 2000/\mu\text{l}$, Thrombopenie $< 100.000/\mu\text{l}$), Pankreatitis, schwere Infektionen und Schwangerschaft/Kinderwunsch. Bei etwa 10 % der Bevölkerung besteht durch einen Polymorphismus eine verminderte Aktivität der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT). Dies führt zu einer Beeinträchtigung des Azathioprin-Abbaus und somit zu einem höheren Risiko für myelotoxische Nebenwirkungen. Bei schnellen Veränderungen des Blutbildes sollte daher eine entsprechende Testung der TPMT-Aktivität angestrebt werden.

Stellenwert in der Behandlung der MS Durch die Verfügbarkeit und Zulassung mehrerer auch oraler MS-Therapeutika und der wesentlich besseren Studienlage für diese Medikamente spielt Azathioprin in der Therapie der MS, auch wenn formal zugelassen, keine wesentliche Rolle. Bei Patienten mit begleitenden anderen therapiepflichtigen Autoimmunerkrankungen kann Azathioprin primär erwogen werden.

■ Intravenöse Immunglobuline

Intravenöse Immunglobuline (IVIg) werden aus gepoolten Spenderplasmen gewonnen. Die genauen Wirkmechanismen sind nicht bekannt, es wird v. a. eine Modulation der humoralen Immunantwort postuliert.

Anwendungsindikationen Präparationen für die intravenöse Applikation von Immunglobulinen werden von mehreren Firmen hergestellt. Für keines der Präparate besteht eine Zulassung für die Behandlung der MS. Wenngleich mehrere kleinere Studien einen positiven Effekt der IVIg-Gabe auf Progression und Schubreduktion vermuten ließen, hat eine neuere Studie eindeutig einen fehlenden Effekt der IVIg-Gabe auf Schubhäufigkeit

und MRT-Parameter gezeigt, sodass es für die Behandlung der schubförmig verlaufenden MS mit IVIg keine evidenzbasierte Grundlage gibt. Auch für die Behandlung der sekundär chronisch-progredienten MS mit IVIg gibt es keine positiven Studiendaten. Kleinere Studien weisen auf die Wirksamkeit der IVIg-Gabe postpartal hin.

Wie werden IVIg gegeben? Die in den Studien verwendeten Dosisregimes waren sehr unterschiedlich. Ein häufig verwendetes Schema sieht eine Gabe von 0,2 g/kg KG i.v. alle 4 Wochen vor. Die Gabe sollte über einen Infusomaten gegeben werden, und die Infusionsgeschwindigkeit sollte 100 ml/h nicht überschreiten. Bei infusionsassoziierten Nebenwirkungen kann eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit zu einer Linderung führen.

Nebenwirkungen Die Applikation von IVIg führt häufig (etwa in 30 % der Fälle) zu Kopfschmerzen, nur sehr selten tritt eine aseptische Meningitis auf. Kopfschmerzen können durch Drosselung der Infusionsgeschwindigkeit gemildert werden. Die Gabe von IVIg erhöht das thromboembolische Risiko. Selten kann es zu anaphylaktischen Reaktionen kommen; dies tritt v. a. bei Patienten mit IgA-Mangel auf.

Kontrollen während der Behandlung Leberwerte sollten vor und nach der Behandlung mit IVIg kontrolliert werden.

Stellenwert in der Behandlung der MS IVIg gelten für die Behandlung der MS allenfalls als Reservemedikament, wenn es für alle anderen Basistherapeutika Kontraindikationen gibt. Allein für die postpartale Periode gibt es eine eingeschränkte Empfehlung.

■ Therapien für die (hoch)aktiven schubförmigen Verläufe

In diese Gruppe fallen Therapeutika, die eingesetzt werden, wenn Patienten unter der Therapie für die milden/moderaten Verläufe

wieder oder weiterhin Schübe haben oder von Beginn an eine Erkrankung mit hoher Aktivität (2 oder mehr Schübe pro Jahr mit Behinderungsprogression) aufweisen.

■ ■ Alemtuzumab

Alemtuzumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das Oberflächenantigen CD52 auf B- und T-Zellen, Monozyten, Makrophagen und Eosinophilen richtet. CD52 ist nicht oder nur sehr gering auf Neutrophilen, Plasmazellen oder Knochenmarkstammzellen nachweisbar. Durch antikörpervermittelten Zytotoxizität kommt es zu einer raschen Elimination aller zirkulierenden CD52 exprimierenden Zellen.

Anwendungsindikationen Alemtuzumab (Lemtrada®) ist seit 2013 zugelassen für die Behandlung der schubförmig-remittierenden MS bei Erwachsenen mit Nachweis von Krankheitsaktivität (mindestens zwei Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren). Es wird empfohlen, Alemtuzumab vor allem innerhalb der ersten 10 Erkrankungsjahre anzuwenden.

Im ersten Behandlungsjahr werden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 12 mg/Tag als intravenöse Infusionen verabreicht. Mindestens an den ersten drei Behandlungstagen (in vielen Behandlungszentren wird dies an allen Infusionstagen gegeben) sollte vor der Gabe von Alemtuzumab 1000 mg Methylprednisolon intravenös verabreicht werden. Zusätzlich wird die Vorbehandlung mit einem Antihistaminikum (H1- und H2-Blocker) und einem Antipyretikum empfohlen. Im zweiten Behandlungsjahr werden 12 mg/Tag Alemtuzumab an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit Vorbehandlung wie im ersten Jahr verabreicht. Eine dritte und vierte Behandlungsphase kann in jährlichen Abständen nach Bedarf in Betracht gezogen werden.

Nebenwirkungen Bei fast allen Patienten treten während oder innerhalb von 24

Stunden nach der Behandlung mit Alemtuzumab infusionsassoziierte Nebenwirkungen auf. Typische Symptome sind z. B. Kopfschmerz, Ausschlag, Fieber, Übelkeit, Urtikaria, Pruritus, Schlaflosigkeit, Schüttelfrost, Hitzegefühl, Ermüdung, Dyspnoe, Geschmacksstörung, Beklemmung in der Brust, generalisierter Ausschlag, Tachykardie, Dyspepsie, Schwindelgefühl und Schmerz. Schwere Reaktionen im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion traten bei 3 % der Patienten in den Zulassungsstudien auf. Ein entsprechendes Monitoring und der Zugang zu intensivmedizinischen Versorgungsmöglichkeiten muss gegeben sein.

Entsprechend dem Wirkmechanismus kommt es nach Gabe von Alemtuzumab zu einer ausgeprägten Lymphopenie.

Die Behandlung mit Alemtuzumab führt zur Bildung von Autoantikörpern und bei etwa einem Drittel der behandelten Patienten zu einer autoimmun vermittelten Erkrankung, hier insbesondere Schilddrüsenerkrankungen, idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) und selten Goodpasture-Syndrom. Ein entsprechendes Monitoring ist daher vor und nach der Therapie notwendig (s. unten).

Das Infektionsrisiko ist unter Alemtuzumab erhöht. Es treten Infektionen der oberen Atemwege, der ableitenden Harnwege, Herpesreaktivierungen auf, auch wurden einige wenige Fälle einer Listerienmeningitis berichtet. Eine PML kann ebenso auftreten und ist vor allem in der Indikation des Alemtuzumabs bei Erkrankungen des lymphatischen Systems (z. B. Non-Hodgkin-Lymphom) beschrieben.

Untersuchungen vor Beginn der Therapie Vor Therapiebeginn müssen schwere aktive und chronische Infektionen (z. B. Hepatitis B, C, HIV, Tbc, Lues) sowie signifikante Autoimmunerkrankungen ausgeschlossen werden. Bei fehlendem VZV-Antikörpertiter sollte vor Therapie für einen ausreichenden Impfschutz gesorgt werden.

Laborchemisch sollte ein aktuelles Differenzialblutbild, CRP, Leber- und Nierenwerte und ein Urinstatus vorliegen.

Ein Ausgangs-MRT des Kopfes sollte nicht älter als 3 Monate sein.

Abstände zu Vortherapien Folgende Sicherheitsabstände zu Vortherapien werden zurzeit empfohlen:

- Interferone/Glatiramerazetat: keiner
- Dimethylfumarat: keiner
- Fingolimod: 4 Wochen (Normalisierung des Differenzialblutbildes)
- Teriflunomid: 4 Wochen (Normalisierung des Differenzialblutbildes), forcierte Elimination anwenden
- Natalizumab: 6–8 Wochen (JCV-Ak positiv: aktuelles MRT ohne Zeichen der PML bei längerer Vorbehandlung, Sicherheitsabstand evtl. länger, ggf. auch Liquor-PCR für JC-Viren)
- Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab: 6–12 Monate
- Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron: 3 Monate

Kontrollen während und nach der Behandlung Es ist eine orale Prophylaxe gegen Herpes-Infektionen mit jeder Behandlungsphase zu beginnen und über mindestens 1 Monat fortzuführen. Die Verabreichung von 2-mal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel wird hierfür empfohlen. Außerdem wird empfohlen, auf den Genuss von Rohmilchprodukten sowie Produkten aus rohem Fisch oder Fleisch zu verzichten („Schwangerschaftsdiät“ aufgrund des möglichen Risikos einer Listerieninfektion).

Mit Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten das Differenzialblutbild und die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin-Wert/Urinalyse) bestimmt werden. Im selben Zeitraum sollten in dreimonatlichen Abständen Schilddrüsenfunktionstestungen (TSH) durchgeführt werden.

Sollten die Thrombozytenwerte um mehr als 30 % des Ausgangswertes fallen, so sind

wöchentliche Kontrollen durchzuführen. Bei unter 100 Tsd/ μ l sollte eine Abklärung hinsichtlich einer ITP erfolgen.

Bei Patientinnen sollte ein jährliches humanes Papillomavirus (HPV)-Screening durchgeführt werden.

Wie lange behandeln? Die Zulassung ist für vier Behandlungsphasen in jährlichen Abständen ausgesprochen worden.

■ ■ Cladribin

Cladribin ist ein Nukleosidanalogue, welches zu einer Lymphozytendepletion führt. Cladribin wurde in zwei unterschiedlichen Dosierungen (3,5 mg oder 5,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht) versus Placebo in einer Phase-III-Studie mit 1326 MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf (CLARITY-Studie) über einen Zeitraum von 96 Wochen geprüft. Eine Besonderheit bei der Cladribingabe ist, dass die Behandlungszyklen – ähnlich wie beim Alemtuzumab – nur über wenige Tage pro Jahr durchgeführt werden. Die mit Cladribin behandelten Patienten zeigten eine Reduktion der Schubrate gegenüber Placebo um 54–57 %. Auch die Zeit bis zu einer dauerhaften Behinderungsprogression sowie die Anzahl von aktiven Herden in der MRT waren signifikant durch die Gabe von Cladribin reduziert.

Bei Patienten mit einem klinisch-isolierten Syndrom (KIS) konnte Cladribin die Konversion in eine definitive MS verzögern (ORACLE-MS-Studie).

Anwendungsindikationen Cladribin ist seit August 2017 unter dem Handelsnamen Mavenclad® in Deutschland für die Behandlung der hochaktiven schubförmigen MS bei Erwachsenen zugelassen.

Wie wird Cladribin gegeben? Cladribin steht als 10 mg Tabletten zur Verfügung. Die Therapie erfolgt gewichtsadaptiert. Es werden in 2 Jahren eine Gesamtdosis von 3,5 mg/kg KG in insgesamt vier Behandlungszyklen über 2 Jahre verabreicht. Dabei wird jährlich

1,75 mg/kg KG in zwei Behandlungszyklen im Abstand von 4 Wochen gegeben. Jeder Behandlungszyklus besteht aus 4 oder 5 Tagen mit Gabe von 1 oder 2 Tabletten. Der zweite Behandlungszyklus im ersten Jahr schließt sich nach 4 Wochen an und wird in gleicher Form durchgeführt. Nach 2 Jahren Therapie ist die Therapie mit Cladribin abgeschlossen.

Nebenwirkungen Die Therapie wurde im Wesentlichen gut vertragen. In der mit Cladribin behandelten Patientengruppe traten deutlich häufigere Lymphopenien und Herpeserkrankungen auf. Es zeigte sich eine etwas höhere Rate von Neoplasien (Melanom, Pankreas- und Ovarialkarzinom) in der Cladribingruppe.

Untersuchungen vor Beginn der Therapie Vor Beginn der Therapie mit Cladribin sollten chronische aktive bakterielle und virale Infektionen (Tbc, HBV, HCV, HIV) ausgeschlossen werden. Auch die VZV-Serologie muss geprüft werden und bei negativem Serostatus eine VZV-Impfung vor Therapiebeginn erfolgen.

Vor jedem Behandlungszyklus sollte ein Differenzialblutbild vorliegen sowie eine akute Entzündung und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die Lymphozyten- und Leukozytenzahl muss vor Behandlungsbeginn mit Cladribin im Normalbereich liegen und vor der Behandlung im zweiten Jahr sollen die Lymphozyten mindestens 800 Zellen/mm³ und die Leukozyten mindestens 3000 Zellen/mm³ betragen. Bei niedrigeren Werten muss die Therapie im zweiten Jahr zunächst ausgesetzt werden. Kontrolluntersuchungen bis zur Normalisierung sind angezeigt. Die Therapie im zweiten Jahr kann bis zu 6 Monate verschoben werden.

Abstände zu Vortherapien Folgende Sicherheitsabstände zu Vortherapien werden zurzeit empfohlen:

- Interferone/Glatiramerazetat: keiner (mögliche Effekte auf das Blutbild sollten abgeklungen sein)

- Dimethylfumarat: keiner (Normalisierung des Differenzialblutbildes vorausgesetzt)
- Teriflunomid: 4 Wochen (Normalisierung des Differenzialblutbildes), forcierte Elimination anwenden
- Fingolimod: 4 Wochen (Normalisierung des Differenzialblutbildes)
- Natalizumab: 6–8 Wochen
- Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Alemtuzumab: 6–12 Monate
- Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron, Ciclosporin A, Mycophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid: 3 Monate

Kontrollen während der Behandlung Es sollten regelmäßige Kontrollen des Differenzialblutbildes, der Leber- und Nierenwerte in 2- bis 3-monatlichen Abständen erfolgen. Der Lymphozytennadir nach Cladribingabe wird in der Regel nach 2 Monaten beobachtet. Bei Patienten mit einem Lymphozytenwert unter 500 Zellen/mm³ sollte aktiv und regelmäßig nach Anzeichen und Symptomen von Infektionen überwacht werden. Das Differenzialblutbild sollte monatlich kontrolliert werden. Sinken die Lymphozytenzahlen unter 200 Zellen/mm³, sollte eine Herpesprophylaxe mit 2-mal täglich 200 mg Aciclovir (oral) begonnen werden und das Differenzialblutbild in zweiwöchentlichen Abständen kontrolliert werden.

Blutbildkontrollen sollten auch nach Therapieende über mindestens 5 Jahre erfolgen.

Da ein erhöhtes Malignomrisiko unter Cladribin nicht ganz auszuschließen ist, sollten Patienten regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen.

Wie lange behandeln? Die Therapie mit Cladribin ist zurzeit auf 2 Jahre begrenzt.

■ Cyclophosphamid

Cyclophosphamid gehört zu der Gruppe der Alkylantien und ist für die Behandlung von Leukämien, gynäkologischen Tumoren und anderen malignen Erkrankungen sowie bei bedrohlich verlaufenden Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Lupus

erythematodes und systemischen Vaskulitiden zugelassen.

Anwendungsindikation Cyclophosphamid ist für die Behandlung der MS nicht zugelassen. Die Anwendungsindikationen stützen sich auf wenige Fallserien und kleinere Phase-II-Studien. Es stellt daher ein Reserve-medikament für Patienten mit häufigen und schweren Schüben und rascher Progression dar, bei denen andere Therapieoptionen wie z. B. Mitoxantron ausgeschöpft oder kontraindiziert sind. Ob eine Eskalation von zuvor mit Mitoxantron behandelten Patienten auf Cyclophosphamid zu einem besseren Ansprechen führt, ist nicht gut untersucht.

Wie wird Cyclophosphamid gegeben? Die Gabe von Cyclophosphamid erfolgt als zyklische intravenöse Stoßtherapie und lehnt sich an die Behandlungsstrategien aus den rheumatologischen Indikationen an. In der Regel erfolgt eine Gabe von 600 mg/m² KOF im Abstand von 4–6 Wochen. Teilweise wird auch mit einer Induktionstherapie mit 350 mg/m² KOF an jeweils drei aufeinanderfolgenden Tagen begonnen, gefolgt von Infusionen mit 600 mg/m² KOF im Abstand von 4–6 Wochen. Gegeben werden in der Regel mindestens 6 Infusionen. Bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen. Die absolute kumulative Gesamtdosis sollte 50 g nicht überschreiten, da das Risiko der Entwicklung eines Urothelkarzinoms mit der Gesamtdosis steigt. Cyclophosphamid wird als Kurzinfusion über 1–2 Stunden gegeben. Eine vorherige Gabe eines Antiemetikums (Serotonin-Antagonisten, z. B. Ondansetron 4 mg i.v. oder Tropisetron 5 mg i.v.) empfiehlt sich. Außerdem soll zum Schutz vor einer hämorrhagischen Zystitis vor der Gabe sowie 4 Stunden und 8 Stunden nach der Gabe Uromitexan® oder Mesna® (400 mg) i.v. gegeben werden. Für eine ausreichende Bewässerung (2–3 l/Tag) ist zu sorgen.

Nebenwirkungen Nebenwirkungen des Cyclophosphamids entsprechen denen anderer

Zytostatika und umfassen Übelkeit (ausgeprägter als bei Mitoxantron), Erbrechen, Diarrhoe, Haarausfall, erhöhte Infektanfälligkeit und sekundäre Amenorrhoe bei Frauen bis hin zur Infertilität bei beiden Geschlechtern sowie Knochenmarkdepression. Cyclophosphamid hat ein höheres teratogenes und karzinogenes Risiko als Mitoxantron, insbesondere in der Induktion eines Urothelkarzinoms. Als Besonderheit ist außerdem die Induktion einer hämorrhagischen Zystitis zu nennen. Daher soll vor und nach der Gabe die Gabe eines „Urothelschutzes“ mit z. B. Uromitexan® oder Mesna® erfolgen. Eine effektive Kontrazeption sollte während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach Behandlungsende durchgeführt werden.

Kontrollen während der Behandlung In den Wochen nach einem Therapiezyklus sind wöchentliche Blutbildkontrollen erforderlich bis zum Durchschreiten des Leukozytennadir. Ebenso sind regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenwerte erforderlich.

Stellenwert in der Behandlung der MS Cyclophosphamid stellt in Anbetracht vieler inzwischen zugelassenen und gut erprobten Alternativen in der Behandlung der MS auch bei hochaktiven Verläufen eine absolute Ausnahmeoption dar.

■ ■ Fingolimod

Die Gabe von Fingolimod führt als Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoragonist zu einer Umverteilung der Lymphozyten aus der Blutzirkulation in die Lymphknoten und verhindert so eine weitere ZNS-Invasion durch zirkulierende Lymphozyten.

Anwendungsindikationen Fingolimod (Gilenya®) ist in Deutschland seit März 2011 zugelassen für erwachsene Patienten mit einer hochaktiven schubförmigen MS, die trotz verlaufsmodifizierender Vortherapie eine hohe Krankheitsaktivität haben, und für Patienten, die an einer rasch fortschreitenden schweren schubförmig-remittierenden Form der MS

(definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit einer oder mehr Gd-anreichernden Läsionen oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionslast) leiden.

Die Zulassung beruht auf Daten einer plazebokontrollierten Phase-III-Studie (FREEDOMS), die bei 1033 Patienten mit einer schubförmigen MS Fingolimod in zwei unterschiedlichen Dosierungen (0,5 mg und 1,25 mg) versus Plazebo über einen Zeitraum von 2 Jahren geprüft hat. Die Gabe von Fingolimod reduzierte die jährliche Schubrate gegenüber Plazebo um 54 % (0,5 mg) bzw. 60 % (1,25 mg). Positive Effekte zeigten sich auch auf die Behinderungsprogression und die MRT-Aktivität.

Ergebnisse einer einjährigen Vergleichsstudie (TRANSFORMS) mit 0,5 mg und 1,25 mg Fingolimod gegen Interferon- β -1a (Avonex[®]) zeigen ebenso eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate durch Fingolimod (52 % für 0,5 mg und 39 % für 1,25 mg) gegenüber Interferon- β -1a.

Die Zulassung von Fingolimod wurde als Monotherapie mit 0,5 mg 1-mal täglich als Kapsel ausgesprochen. Die Kapsel kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Auf eine Eindosierungsphase wird verzichtet.

Nebenwirkungen Der Therapiebeginn mit Fingolimod führt zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und kann zu atrioventrikulären Überleitungsstörungen führen. Die Einnahme von Fingolimod kann das Risiko von Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen erhöhen. Im Rahmen beider oben genannten Studien wurden zwei tödlich verlaufende virale Erkrankungen (Herpes-Enzephalitis und Varizella-Erstinfektion) berichtet, in der Postmarketing-Phase ist es zu einzelnen Fällen mit einer Kryptokokkenmeningitis und einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) gekommen. Im Falle solcher opportunistischer Infektionen ist die Behandlung von Fingolimod sofort

auszusetzen. Das Auswaschen von Fingolimod kann allerdings bis zu 2 Monate dauern.

Bei 0,5 % der mit Fingolimod behandelten Patienten wurden Makulaödeme diagnostiziert, diese traten vorwiegend in den ersten 3–4 Behandlungsmonaten auf.

Leberenzym erhöhungen werden unter Fingolimod-Therapie beobachtet. Bei einem Anstieg über das 5-Fache der Norm sollte ein Absetzen des Fingolimods erwogen werden.

In sehr seltenen Fällen wurde über ein hämophagozytisches Syndrom mit tödlichem Ausgang bei mit Fingolimod behandelten Patienten im Kontext einer Infektion berichtet.

Untersuchungen vor Beginn der Therapie

Bei Patienten ohne anamnestic Hinweise auf eine stattgehabte Windpockenerkrankung und ohne Varizellaimpfung sollte vor Therapiebeginn der Varizella-Zoster-Antikörperstatus getestet werden und bei Seronegativität vor Therapiebeginn geimpft werden. Eine Behandlung mit Fingolimod kann frühestens 4 Wochen nach der Impfung begonnen werden.

Vor Therapiebeginn muss ein aktuelles EKG vorliegen und ein Sick-Sinus-Syndrom, ein höhergradiger AV-Block sowie signifikante QTc-Verlängerungen ausgeschlossen werden. Auch andere kardiale Kontraindikationen (bekannte Bradykardien, Behandlung mit Antiarrhythmika) sollten beachtet werden.

Ein aktuelles Basis-Labor mit Werten zum Differenzialblutbild und Leberwerten sollte vorliegen und akute und schwere chronischen Infektionen (Hepatitis B, C, HIV, Tbc) sollten ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Makulaödem (d. h. bei Diabetikern oder Patienten mit einer Uveitis in der Anamnese) muss vor Behandlungsbeginn mit Fingolimod eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden.

Fingolimod ist bei Patienten mit malignen Erkrankungen kontraindiziert.

Vor Beginn der Therapie sollte außerdem ein kraniales MRT, welches nicht älter als 3 Monate ist, als Referenzuntersuchung

vorliegen. Die Bestimmung von Antikörpern gegen JC-Virus vor Aufnahme der Therapie wird nicht routinemäßig empfohlen.

Abstände zu Vortherapien Folgende Sicherheitsabstände zu Vortherapien werden zurzeit empfohlen:

- Interferone/Glatiramerazetat: keiner
- Dimethylfumarat: keiner
- Teriflunomid: 4 Wochen (Normalisierung des Differenzialblutbildes), ggf. forcierte Elimination anwenden
- Natalizumab: 6–8 Wochen
- Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Alemtuzumab: 6–12 Monate
- Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron: 3 Monate

Kontrollen während der Behandlung Bei der Erstgabe muss vor der Einnahme und nach 6 Stunden ein EKG aufgezeichnet werden. Zusätzlich ist während der ersten 6 Stunden nach der Ersteinnahme mindestens eine stündliche Frequenz- und Blutdruckkontrolle aufgrund der Gefahr von Bradykardien und AV-Blockierungen angezeigt. Eine kontinuierliche EKG-Überwachung in diesen ersten 6 Stunden ist zu bevorzugen.

Regelmäßige Leberwertkontrollen und Blutbildkontrollen (bei Therapiebeginn, nach 2 und 4 Wochen und anschließend alle 3 Monate) werden empfohlen. Bei Lymphozytenzahlen unter $0,2 \times 10^9/l$ sowie bei Transaminasen über das 5-Fache der Norm muss die Therapie unterbrochen werden.

Nach 3 Monaten Therapie sollte eine augenärztliche Kontrolle mit Sehtest und Fundoskopie erstmals und danach regelmäßig erfolgen.

Dermatologische Melanomscreening-Untersuchungen sind jährlich durchzuführen.

Wie lange behandeln? Die Dauer der Fingolimod-Therapie ist derzeit nicht begrenzt. Die Indikation der Therapiefortführung sollte im Rahmen von regelmäßigen klinischen und paraklinischen Untersuchungen

und Kosten-Nutzen-Erwägungen sorgfältig überprüft werden. Daten zur Behandlung von MS-Patienten mit Fingolimod basieren im Wesentlichen auf den zweijährigen Studiendaten und Post-Marketing-Beobachtungen von weiteren 6 Jahren.

■ ■ Mitoxantron

Mitoxantron ist ein Anthrazendionderivat, welches seit Langem in der zytostatischen Therapie, v. a. für das Mammakarzinom und bei Leukämien, etabliert ist. Es interagiert mit proliferierenden Lymphozyten und soll somit die Entwicklung autoreaktiver T-Zellen und die Produktion von Autoantikörpern durch B-Zellen unterdrücken.

Anwendungsindikationen Mitoxantron ist unter dem Handelsnamen Ralenova® für die Behandlung von nichttrollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger MS mit einem EDSS zwischen 3,0 und 6,0 mit und ohne aufgesetzten Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer vorherigen immunmodulatorischen Therapie zugelassen. Die Patienten sollten sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um einen Punkt in den letzten 18 Monaten, befinden.

Grundlage der Zulassung waren Daten der MIMS-Studie, in der 194 sekundär chronisch-progrediente MS-Patienten entweder mit 5 mg/m² KOF, 12 mg/m² KOF Mitoxantron oder Placebo über 24 Monate behandelt wurden. Es zeigte sich sowohl ein positiver Effekt der Mitoxantron-Therapie bezüglich Krankheitsprogression als auch Schubreduktion.

Mitoxantron wird von vielen Zentren als „Off-label“-Therapie auch bei therapienativen Patienten mit schnell sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger MS eingesetzt. Außerdem kann Mitoxantron auch als „Off-label“-Therapie bei Patienten mit einem EDSS über 6,0 erwogen werden,

Tab. 1.19 Dosisanpassung nach Blutbildbestimmungen innerhalb der letzten 7 Tage vor der Mitoxantron-Infusion

	WHO Grad 0	WHO Grad 1	WHO Grad 2	WHO Grad 3	WHO Grad 4
Leukozyten (10 ⁹ /l) und/ oder Thrombozyten (10 ⁹ /l)	≥ 4,0	3,0–3,99	2,0–2,99	1,0–1,99	< 1,0
	≥ 100	75–99	50–74	25–49	< 25
Folgende Dosierung	12 mg/m ²	9 mg/m ²	6 mg/m ²	Abbruch der Behandlung	

insbesondere zum Erhalt der Restgefhähigkeit oder der Armfunktion.

Für die primär chronisch-progredient verlaufende MS ist Mitoxantron nicht zugelassen. Ein individueller Heilversuch kann erwogen werden.

Was ist vor der Erstgabe zu beachten? Vor der Therapie mit Mitoxantron sollte eine ausführliche Aufklärung erfolgen, insbesondere hinsichtlich des kardiotoxischen Risikos, der Induktion einer akuten myeloischen Leukämie (AML) und der möglichen Infertilität bis hin zur Möglichkeit einer Samenspende. Ebenso muss eine effektive Kontrazeption während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach Behandlungsende erfolgen. Eine vorherige kardiologische Abklärung inkl. EKG und transthorakaler Echokardiografie ist vor Therapiebeginn notwendig, und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion muss über 50 % liegen. Eine Schwangerschaft und eine Infektion sollten ebenfalls vor Therapiebeginn ausgeschlossen sein.

Wie wird Mitoxantron gegeben? Mitoxantron wird als Kurzinfusion nach vorheriger Gabe eines Antiemetikums (Serotonin-Antagonisten, z. B. Ondansetron 4 mg i.v. oder Tropisetron 5 mg i.v.) gegeben. In seltenen Fällen ist nach Gabe von Mitoxantron bei persistierender Übelkeit die erneute Gabe eines Antiemetikums notwendig.

Die Regeldosis liegt bei 12 mg/m² KOE. Die Gaben erfolgen in dreimonatlichen Abständen für mindestens 1 Jahr; bei sehr schweren Verläufen kann eine

Induktionsphase mit monatlichen Gaben gewählt werden. Beobachtungsstudien legen einen positiven Effekt einer gleichzeitigen Steroidpulstherapie (3-mal 1000 mg Methylprednisolon/Tag vor der Mitoxantrongabe) nahe.

Für die Dosisanpassung bei erneuter Gabe sollte der Leukozytennadir innerhalb von 21 Tagen nach der vorherigen Gabe sowie das aktuelle Blutbild (innerhalb von 7 Tagen vor der geplanten Gabe) berücksichtigt werden (Tab. 1.19), entsprechend der Ralenova®-Fachinformation. Sollte die Dosisreduktion aufgrund einer Knochenmarkdepression notwendig sein, so ist die reduzierte Dosis auch für die folgenden Infusionen zu verwenden, auch wenn sich die Knochenmarkfunktion erholt hat. Weitere Faktoren, die eine Dosisreduktion notwendig machen, sind eine zwischenzeitlich aufgetretene Infektion, nichthämatologische Toxizitäten und eine Leberfunktionsstörung.

Die Mitoxantron-Infusionen können im stationären und ambulanten Setting gegeben werden. Bei letzteren müssen die strengen gesetzlichen Auflagen zur Verwendung und Zubereitung von Zytostatika beachtet werden.

Maßnahmen bei Auftreten eines Paravasats

Die Gabe von Mitoxantron soll streng intravenös erfolgen. Im Falle eines Paravasats besteht die Gefahr einer lokalen Entzündung oder Nekrose. Sollte es zu einem Paravasat gekommen sein, so ist die Infusion unmittelbar zu stoppen, die Injektionsnadel sollte in situ verbleiben und es ist zu versuchen, mit einer 5-ml-Spritze das Paravasat zu aspirieren. Bei Hautblasen oder großem

Paravasat sollte transkutan abpunktiert werden. Das Paravasatgebiet ist nachfolgend alle 3–4 Stunden mit 99 % Dimethylsulfoxide (DMSO) für mindestens 3 Tage zu versorgen. Der Patient sollte über mindestens 6 Wochen nachbeobachtet werden.

Nebenwirkungen Nebenwirkungen des Mitoxantrons entsprechen denen anderer Zytostatika und umfassen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Haarausfall, sekundäre Amenorrhoe bei Frauen, langfristige Knochenmarkdepression bis hin zur Induktion von akuten Leukämien. Als besonders hervorzuheben ist das kardiotoxische Risiko, welches mit der kumulativen Dosis steigt. Über die Möglichkeit der Amenorrhoe und dauerhaften Infertilität sowie die Möglichkeit einer Spermien/Eizellenkryokonservierung ist vor Therapie aufzuklären (■ Tab. 1.17).

Die Patienten sollten über eine vorübergehende Blaufärbung der Skleren und Blau-/Grünfärbung des Urins informiert werden.

Kontrollen während der Behandlung Während der Therapie mit Mitoxantron sind regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig: nach jeder Gabe zunächst in wöchentlichen Abständen bis zum Durchschreiten des Leukozytennadirs. Die Werte sind in einem Chemotherapiepass zu dokumentieren und bei jeder neuen Gabe zu berücksichtigen. Leberwerte müssen ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden. Ebenso sollte vor jeder Gabe ein EKG geschrieben werden (zu beachten sind Schenkelblockbilder, AV-Blöcke und relevante Herzrhythmusstörungen). Eine transthorakale Echokardiografie mit Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion sollte jährlich erfolgen und ab einer kumulativen Dosis von 100 mg/m² KOF vor jeder Gabe. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sollte über 50 % liegen und gegenüber dem Ausgangswert nicht um mehr als 10 % abfallen. Es besteht das Risiko einer irreversiblen dilatativen Kardiomyopathie (■ Tab. 1.17).

Wie lange behandeln? Die zugelassene kumulative Dosis bei MS-Patienten liegt bei 100 mg/m² KOF. Nur unter strenger Indikationsstellung (strenge Nutzen-Risiko-Abwägung) kann eine Therapie bis 140 mg/m² KOF erwogen werden. Bei stabilen Verläufen unter Mitoxantron (keine Schübe, keine Progression, stabiler MRT-Befund) kann bereits nach einem Jahr über eine Deeskalation entweder zu einer niedrigeren Erhaltungsdosis mit z. B. 5 mg/m² KOF (bei gleichbleibender oder verlängerter Applikationsfrequenz) oder einer Umstellung auf ein Basistherapeutikum (Glatirameracetat, Interferon) nachgedacht werden.

■ ■ Natalizumab

Natalizumab (Tysabri®) ist als humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das „very late antigen-4“ (VLA-4), ein α4β1-Integrin, richtet, der erste monoklonale Antikörper, welcher für die Behandlung der MS zugelassen wurde. VLA-4 wird auf zirkulierenden Immunzellen, v. a. T-Zellen, aber auch Monozyten und Granulozyten, exprimiert und ist für die Transmigration der Zellen aus dem Blutstrom in entzündlich verändertes Gewebe erforderlich. Es wird daher postuliert, dass die Gabe von Natalizumab die Einwanderung von enzephalitogenen T-Zellen in das ZNS blockiert und konsekutiv die Ausdehnung bestehender MS-Herde und die Bildung neuer Herde verhindert.

Anwendungsindikationen Natalizumab ist in Deutschland zugelassen für Patienten mit einer hochaktiven schubförmigen MS. Natalizumab wird in einer Dosierung von 300 mg alle 4 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht. Die Einleitung der Therapie sollte durch einen Spezialisten erfolgen.

Die Zulassung basiert auf der plazebokontrollierten AFFIRM-Studie (942 Patienten). Die Studienergebnisse zeigten eine Schubreduktion von 68 % durch Natalizumab. Während der zweijährigen Studie blieben 76 % der mit Natalizumab behandelten Patienten

schubfrei, im Gegensatz zu 53 % der mit Plazebo behandelten Gruppe. Hinsichtlich der Erkrankungsprogression blieben mehr als 40 % der mit Natalizumab behandelten Patienten progressionsfrei. Auch kernspintomografisch konnte ein eindrucklicher Effekt der Natalizumab-Therapie beobachtet werden. Die Anzahl gadoliniumaufnehmender und damit aktiver Läsionen konnte durch Natalizumab um über 90 % vermindert werden. Des Weiteren wurden auch positive Effekte auf die Lebensqualität durch Natalizumab beobachtet.

In der SENTINEL-Studie, die parallel zur AFFIRM-Studie lief, wurden 1171 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten waren mit IFN- β -1a (Avonex[®]) vorbehandelt und mussten im Jahr vor Studieneinschluss mindestens einen Schub unter der laufenden IFN-Therapie gehabt haben. Alle Patienten erhielten auch während der Studienzeit die Avonex[®]-Therapie weiter und bekamen zusätzlich Natalizumab in einer Dosierung von 300 mg alle 4 Wochen i.v. oder Plazebo. Auch in der Kombinationstherapie zeigte sich Natalizumab mit einer Schubreduktion von 53 % gegenüber der Monotherapie mit Avonex[®] überlegen.

Natalizumab wurde auch in der Schubtherapie getestet, führte hier allerdings nicht zu einer schnelleren Erholung der Schubsymptome. Für die Indikationen primär oder sekundär chronisch-progrediente MS gibt es keine Daten und keine Zulassung.

Nebenwirkungen Natalizumab wird insgesamt gut vertragen. Häufigste Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Fatigue und Ermüdbarkeit am Tag der Infusion. Zusätzlich werden in ca. 4 % allergische Reaktionen beschrieben. Meist handelt es sich um eine Typ-I-Reaktion mit Urtikaria, Flush und Blutdruckabfall innerhalb von einer Stunde nach Infusionsende und am häufigsten nach der zweiten Infusion. In selteneren Fällen wurden auch verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen (Typ III) beschrieben (■ Tab. 1.17).

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Bei zwei Patienten, die an der SENTINEL-Studie teilgenommen haben, wurde bei zunehmender neurologischer Verschlechterung eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) diagnostiziert. Zusätzlich erkrankte ein Patient mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, der im Rahmen einer anderen Studie mit Natalizumab behandelt wurde, an einer PML. Die PML-Fälle haben zu einer vorübergehenden Suspension von Natalizumab vom Markt geführt. Inzwischen ist ein erhöhtes Risiko einer PML unter der Anwendung mit Natalizumab anerkannt. Nach den letzten aktuellen Zahlen (Stand März 2016, ► www.tysabri.de) sind inzwischen einschließlich der Studien knapp 152.500 Patienten weltweit mit Natalizumab behandelt worden. Im Mai 2016 betrug die Gesamtinzidenz der PML 4,22 pro 1000 mit Natalizumab behandelten Patienten. 85 % der PML-Patienten hatten zum Zeitpunkt der PML-Diagnose mehr als 24 Infusionen erhalten, sodass eine Assoziation mit der Dauer der Natalizumab-Therapie besteht. Als weitere Risikofaktoren neben der Länge der Therapie mit Tysabri[®] sind eine vorherige immunsuppressive Behandlung und der Nachweis von JCV-Antikörpern im Serum identifiziert. Korrelationen mit der Höhe des Antikörpertiters („Index“) und der Wahrscheinlichkeit, an einer PML zu erkranken, liegen nahe. So wird ein Index > 1,5 bei Patienten ohne immunsuppressive Vortherapie per se mit einem erhöhten PML-Risiko assoziiert. Andere Biomarker für die Risikostratifizierung wären hilfreich; inwiefern die Bestimmung der Expressionsrate von CD26L auf T-Zellen einen prädiktiven Wert für die Entwicklung einer PML hat, wird kontrovers diskutiert.

Von den an PML erkrankten Patienten haben 77 % mit Behinderungen unterschiedlichen Ausmaßes überlebt; 23 % der PML-Patienten sind verstorben (auf Basis von Daten mit Nachbeobachtung für mindestens 6 Monate nach PML-Diagnose, Stand März 2016, ► www.tysabri.de).

Ein IRIS (inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom) tritt regelhaft bei allen mit Natalizumab behandelten PML-Patienten nach Absetzen des Natalizumabs bzw. nach der Elimination beispielsweise mit einer Plasmapherese auf. Es wird angenommen, dass das IRIS eine Folge der Wiederherstellung der Immunfunktion und vermutlich zur Elimination von JCV-infizierten Zellen notwendig ist. Das IRIS kann seinerseits zu schwerwiegenden neurologischen Komplikationen führen und tödlich verlaufen. Die Behandlung des IRIS ist nicht eindeutig geklärt, Glukokortikoide, sowohl als i.v. Pulstherapie als auch als hoch dosierte orale Therapie, kommen zur Anwendung.

Bedeutung neutralisierender Antikörper Es gibt Hinweise, dass ein Zusammenhang zwischen der Bildung von (neutralisierenden) Antikörpern gegen Natalizumab und allergischen Reaktionen besteht. In der AFFIRM-Studie waren 68 % der Patienten mit Infusionsreaktionen persistierend antikörperpositiv. Bei den meisten Patienten, die Antikörper entwickeln, lassen sich diese innerhalb der ersten 12 Wochen nach Behandlungsbeginn nachweisen. Es wird daher empfohlen, den Antikörperstatus erstmalig nach 6 Monaten Behandlung zu überprüfen, bei Infusionszwischenfällen natürlich früher. Sollte die Antikörpertestung positiv ausfallen, ist ein Retest nach 4–6 Wochen angezeigt. Da antikörperpositive Patienten ein erhöhtes Risiko einer allergischen Reaktion haben, empfiehlt es sich, diese nicht weiter mit Natalizumab zu behandeln. Ein positiver Antikörperstatus scheint mit dem Nichtansprechen auf die Therapie zu korrelieren.

Untersuchungen vor Beginn der Therapie Vor Beginn der Therapie sollte eine ausreichende Immunkompetenz sichergestellt sein. Dies erfolgt anamnestisch (rekurrierende Infekte? Pilzinfektionen? Herpesaktivierungen?), klinisch und laborchemisch (Blutbild:

Neutrophile > 1500 Zellen/ μ l; Lymphozyten > 1000 Zellen/ μ l). Als Ausschlusskriterien gelten systemische Pilzinfektionen innerhalb der letzten 6 Monate, derzeit aktive Infektionen (z. B. Harnwegsinfektion, Pneumonie), Infektionen mit Herpes bzw. dessen Reaktivierung innerhalb der letzten 3 Monate, HIV-Infektion, chronisch-aktive Hepatitiden. Ein Basisröntgen der Lunge, insbesondere hinsichtlich der Frage postspezifischer Veränderungen als Hinweis für eine latente Tuberkulose, wird diskutiert, ist aber nicht zwingend erforderlich.

Eine vorherige Tumorerkrankung ist eine Kontraindikation (mögliche Ausnahme: behandeltes Carcinoma in situ, mehr als 5–10 Jahre Rezidivfreiheit bei behandeltem Karzinom).

Vor Beginn der Therapie sollte außerdem ein kraniales MRT, welches nicht älter als 3 Monate ist, als Referenzuntersuchung vorliegen. Die Bestimmung von Antikörpern gegen JC-Virus vor Aufnahme der Therapie wird nicht routinemäßig empfohlen.

Abstände zu Vorthapien Folgende Mindestsicherheitsabstände zu Vorthapien werden zurzeit empfohlen:

- Interferone/Glatiramerazetat: keiner
- Dimethylfumarat: keiner
- Fingolimod: 4 Wochen
- Teriflunomid: mindestens 4 Wochen; forcierte Elimination
- Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Alemtuzumab: 6–12 Monate
- Azathioprin, Methotrexat: 3 Monate
- Mitoxantron: 3 Monate

Kontrollen während der Behandlung Angeichts der berichteten Lebertoxizität scheint insbesondere zu Beginn der Therapie eine Kontrolle der Leberwerte sinnvoll. Natalizumab kann zu Blutbildveränderungen führen (Zunahme der zirkulierenden Lymphozyten, Monozyten, Eosinophilen und Basophilen, dezente Abnahme des Hämoglobins und

Hämatokrits und der Erythrozyten). Im ersten Behandlungsjahr wird daher eine Kontrolle des Blutbildes und der Leberwerte in dreimonatigen Abständen empfohlen (■ Tab. 1.17).

Eine MRT-Verlaufskontrolle sollte nach einem Jahr Therapie erfolgen und als paraklinischer Marker der Erfassung der Therapieresponse dienen. Im weiteren Verlauf ist erneut eine MRT-Verlaufskontrolle nach 24 Monaten Therapie vorzunehmen. Sollte eine Tysabri®-Therapie über 24 Monate hinaus fortgeführt werden, werden halbjährliche MRT-Kontrollen empfohlen, bei PML-Risikopatienten werden auch Intervalle von 3 Monaten vorgeschlagen.

Aufgrund der Möglichkeit opportunistischer Infektionen und insbesondere der PML ist bei allen Patienten eine erhöhte Vigilanz bezüglich atypischer Symptome notwendig. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer PML sollte die Tysabri®-Gabe bis auf Weiteres gestoppt werden. Da die klinische Symptomatik einer PML der der MS sehr ähnlich sein kann, sollte bei jeder klinischen Verschlechterung (ausgenommen sind eine Optikusneuritis und eine spinale Symptomatik) eine weiterführende Diagnostik veranlasst werden. In erster Linie sollte eine kraniale MRT erfolgen. Ist nach dieser eine PML weiterhin nicht auszuschließen, sollte eine Liquordiagnostik mit JC-Virus-PCR erfolgen. Der klinische Erfolg einer Steroidpulsstherapie kann partiell als Diskriminierungsmerkmal zwischen einem akuten MS-Schub und einer PML herangezogen werden. Besteht der Verdacht einer PML weiterhin, sollte spätestens nach 14 Tagen eine erneute MRT und Liquoranalyse erfolgen und ggf. bei unklaren Fällen eine Hirnbiopsie zur Diagnosesicherung erwogen werden. Die Gabe von Natalizumab muss solange gestoppt werden.

Bei JCV-Antikörper negativen Patienten sollte eine Re-Testung zur Einschätzung des PML-Risikos alle 6 Monate erfolgen (spontane Serokonversion, Schwankungen im

Antikörperstatus, vorherige falsch-negative Testergebnisse).

Wie lange behandeln? Für die Behandlung mit Natalizumab existieren sehr robuste Daten zum Risiko-Nutzen-Profil. Die Entscheidung über eine Weiterbehandlung mit Natalizumab nach 2 Jahren sollte dann in Abhängigkeit von der individuellen Wirksamkeit des Medikaments, unter Berücksichtigung der dann verfügbaren Sicherheitsdaten, möglicher Alternativen und des individuellen Risikos des Patienten erfolgen.

Tysabri®-Behandlung länger als 24 Monate

Nach zweijähriger Behandlung sollte eine kritische Evaluation des individuell determinierten Risiko-Nutzen-Profils erfolgen. Eine JCV-Antikörpertestung inkl. Erfassung des „Index“ sollte spätestens jetzt erfolgen. Bei Patienten mit immunsuppressiver Vortherapie und Antikörpernachweis sollte die Natalizumab-Therapie nur in Ausnahmefällen fortgeführt werden. Die Fortführung der Therapie bedarf einer ausreichenden Aufklärung mit schriftlicher Einwilligung des Patienten. Eine Abschätzung der PML-Inzidenz in Abhängigkeit von Antikörperindex, immunsuppressiver Vortherapie und Dauer der Tysabri®-Therapie lässt sich der ■ Tab. 1.20 entnehmen. Bei negativem Antikörperstatus gegen JCV wird das Risiko zurzeit bei 0,1 pro 1000 Patienten geschätzt. Die spontane jährliche Serokonversionsrate bei der Normalbevölkerung liegt bei 2–3 %; es gibt Hinweise, dass diese unter einer Natalizumab-Therapie erhöht ist, sodass auch ein initial negativer JCV-Ak-Titer kontrolliert werden sollte.

■ Ocrelizumab

Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen CD20 auf B-Lymphozyten richtet. Der Effekt auf die Reduktion von aktiven Läsionen in der MRT bei MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf war in der Phase-II-Studie mit zwei

Tab. 1.20 Risikostratifizierung (pro 1000 Patienten)

Natalizumab-Exposition	Patienten ohne immunsuppressive Vorthherapie			Pat. mit immunsuppressiver Vorthherapie
	Anti-JCV-Ak-Index < 0,9	Anti-JCV-Ak-Index 0,9–1,5	Anti-JCV-Ak-Index > 1,5	
1–12 Monate	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 Monate	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 Monate	0,2	0,8	3	4
37–48 Monate	0,4	2	7	8
49–60 Monate	0,5	2	8	8
61–72 Monate	0,6	3	10	6

Dosierungen eindeutig (Reduktion um 89 % bzw. 96 %). Ergebnisse der Phase-III-Studien (ORATORIO: gegen Plazebo bei primär progredienter MS; OPERA I und II: gegen Interferon- β -1a bei schubförmiger MS) sind vielversprechend mit signifikanter Reduktion der bestätigten Behinderungsprogression gegenüber Plazebo um 24 % und signifikanter Reduktion der jährlichen Schubrate um 46 % gegenüber Interferon- β -1a.

Anwendungsindikationen Ocrelizumab ist seit Januar 2018 in Deutschland unter dem Handelsnamen Ocrevus[®] zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer schubförmig verlaufenden MS mit klinischen oder bildmorphologischen Hinweisen auf eine aktive Erkrankung. Des Weiteren ist die Zulassung für Patienten mit einer frühen primär-progredienten MS ausgesprochen worden. Die PPMS-Patienten sollten zwischen 18 und 55 Jahren alt und bei einem EDSS von $\leq 5,0$ nicht länger als 10 Jahre und bei einem EDSS $> 5,0$ nicht länger als 15 Jahre erkrankt sein. Des Weiteren werden Bildgebungsmerkmale gefordert, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind.

Wie wird Ocrelizumab gegeben? Ocrelizumab wird als Infusionstherapie gegeben. Bei der Erstgabe wird Ocrelizumab im Abstand von 14 Tagen mit einer Dosis von 300 mg pro Infusion gegeben. Nachfolgend erfolgt

alle 6 Monate eine Infusion mit 600 mg. Um das Risiko einer Infusionsreaktion zu senken, wird vor der Infusion Methylprednisolon i.v. appliziert und ein Antihistaminikum und ein Antipyretikum empfohlen.

Nebenwirkungen Die Therapie mit Ocrelizumab wird prinzipiell gut vertragen. Infusionsnebenwirkungen werden als häufigste Nebenwirkungen aufgeführt. Daher erfolgt die begleitende Gabe von Histaminblockern, einem Antipyretikum und Steroiden und die Infusion mit kontrollierter Infusionsgeschwindigkeit. Während der Ocrelizumab-Therapie besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko, wobei bisher keine opportunistischen Infektionen berichtet wurden, das Auftreten einer PML ist grundsätzlich denkbar. Neoplasien wurden in den Studien mit Ocrelizumab mit einer leichten Häufung beschrieben, insbesondere auf die mögliche erhöhte Inzidenz von Mammakarzinomen muss hingewiesen werden.

Untersuchungen vor Beginn der Therapie Vor Beginn der Therapie mit Ocrelizumab sollten chronische aktive bakterielle und virale Infektionen (Tbc, HBV, HCV, HIV) ausgeschlossen werden. Es sollte ein aktuelles Differenzialblutbild vorliegen. Patienten sollten gemäß den Impfempfehlungen bei immunsuppressiver Therapie ausreichenden (Impf-)Schutz gegenüber VZV aufweisen. Auch eine Pneumokokken-Impfung sollte erwogen werden.

Vor jedem Behandlungszyklus sollte ein Differenzialblutbild vorliegen sowie eine akute Entzündung und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die Bestimmung des B-Zell-Counts im peripheren Blut ist fakultativ.

Abstände zu Vortherapien Folgende Sicherheitsabstände zu Vortherapien werden zurzeit empfohlen:

- Interferone/Glatiramerazetat: keiner (mögliche Effekte auf das Blutbild sollten abgeklungen sein)
- Dimethylfumarat: keiner (Normalisierung des Differenzialblutbildes vorausgesetzt)
- Teriflunomid: 4 Wochen (Normalisierung des Differenzialblutbildes), forcierte Elimination anwenden
- Fingolimod: 4 Wochen (Normalisierung des Differenzialblutbildes)
- Natalizumab: 6–8 Wochen
- Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Alemtuzumab: 6–12 Monate
- Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron, Cyclosporin A, Mycophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid: 3 Monate

Kontrollen während der Behandlung Kontrollen des Differenzialblutbildes sind in dreimonatlichen Abständen empfohlen. Einmal jährlich sollte das Gesamt-IgG bestimmt werden.

Wie lange behandeln? Die Therapie mit Ocrelizumab ist derzeit nicht begrenzt.

■ ■ Rituximab

Rituximab ist ein chimärer maus-humaner monoklonaler Antikörper, der sich gegen das Oberflächenantigen CD20 richtet. CD20 wird auf B-Zellen, auf B-Zellvorläuferpopulationen, aber nicht auf Plasmazellen exprimiert. Eine Behandlung mit Rituximab führt zu einer nahezu vollständigen Depletion aller CD20-positiven Zellen und über indirekte Mechanismen auch zur Änderung der T-zell-spezifischen Immunantwort.

Anwendungsindikationen Rituximab ist zugelassen für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms, therapierefraktäre chronisch-lymphatische Leukämien (CLL) sowie bestimmten Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, der Granulomatose mit Polyangiitis (früher: M. Wegener) und der mikroskopischen Polyangiitis. Eine Zulassung für die MS gibt es nicht.

In einer Phase-II-Studie erhielten 104 Patienten mit einer schubförmigen MS entweder zweimalig Rituximab in einer Dosierung von 1000 mg i.v. im Abstand von 14 Tagen oder Placebo. Es zeigte sich in der mit Rituximab behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo sowohl eine deutliche und signifikante Abnahme der gadoliniumanreichernden Läsionen in der kranialen MRT als auch eine signifikante Reduktion der Schubhäufigkeit.

In einer offenen, nicht randomisierten schwedischen Studie zeige sich Rituximab mindestens genauso wirksam wie Fingolimod bei insgesamt besserem Nebenwirkungsprofil.

Rituximab wurde auch in der Behandlung der primär chronisch-progredienten MS an 439 Patienten erprobt. Die Gabe von Rituximab führte nicht zu einer signifikanten Minderung der Progressionsrate. Eine Anwendung von Rituximab bei progredienten Verläufen ergibt sich daher nicht.

Weitere Erfahrungen mit Rituximab in der Behandlung demyelinisierender ZNS-Erkrankungen wurden insbesondere in der Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen gesammelt (► Abschn. 1.2).

Wie wird Rituximab gegeben? Rituximab wird als Infusionstherapie gegeben. Die in Studien erprobten Dosierungen waren 1000 mg Rituximab i.v. im Abstand von 14 Tagen. Für die Erhaltungstherapie wird Rituximab entweder in festen 6-Monatsabständen verabreicht oder gemäß der quantitativen Erfassung der zirkulierenden CD19-positiven

Zellen. Bei den Erhaltungstherapien werden häufig geringere Dosen (500–1000 mg als Einmalgabe) appliziert. Erfahrungen über Langzeittherapie auch über 10 Jahre sind positiv hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils und auch der erhaltenen Wirksamkeit vor allem bei NMOSD-Patienten.

Aufgrund des unmittelbar während der Infusion auftretenden Zellerfalls mit nachfolgendem „cytokine storm“ wird die vorherige Gabe (1 Stunde vorher) von Histaminblockern (1 Ampulle Tavegil®), Paracetamol (1 g Perfolgan®) und Steroid (100 mg Solu-Decortin®) i.v. empfohlen. Die Infusion von Rituximab sollte in einem Volumen von 1000 ml erfolgen, in der ersten Stunde mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 25 ml/h. Bei guter Verträglichkeit kann unter Blutdruckkontrollen die Infusionsgeschwindigkeit pro Stunde um 25 ml/h gesteigert werden. Hat der Patient die Erstgabe gut vertragen und hat er keine Herz/Kreislauf- oder pulmonalen Vorerkrankungen, kann bei der nachfolgenden Gabe mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 50–100 ml/h begonnen und entsprechend gesteigert werden.

Nebenwirkungen Rituximab-Infusionen werden prinzipiell gut vertragen, wobei es vermehrt zu Infusionsnebenwirkungen („cytokine storm“ durch den Zellerfall) kommen kann, welche durch die begleitende Gabe von Histaminblockern, Paracetamol und Steroiden und einer langsamen Infusionsgeschwindigkeit gemildert werden können (s. oben). Außerdem wurde bei Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, eine erhöhte Infektionsrate beobachtet, insbesondere pulmonale Infekte, aber auch mehrere Fälle einer PML bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses.

■ Therapie bei Kinderwunsch und Schwangerschaft

Sowohl Fertilität, Konzeption als auch Schwangerschaftsverlauf und Geburten sind bei MS-Patientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht unterschiedlich. In

kleineren Studien wurde allenfalls ein etwas geringeres Geburtsgewicht der Kinder von MS-Patientinnen beobachtet. Es ist daher medizinisch nicht indiziert, die Schwangerschaft aufgrund der MS abzuberechnen. Auch gibt es keine Einschränkungen für die Geburt, daher gilt: kein Kaiserschnitt nur wegen der MS, keine Einschränkungen für eine Periduralanästhesie (PDA). Umso wichtiger erscheint eine gute und umfassende Beratung von MS-Patientinnen und ihren Partnern bei Kinderwunsch, während der Schwangerschaft sowie postpartal.

Erfreulicherweise zeigt sich während der Schwangerschaft in der Regel eine gute Stabilisierung der MS mit Abnahme der Schubhäufigkeit, insbesondere im letzten Trimenon.

Hoch dosiertes Kortikosteroid für Schübe sollte in der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon, nur unter strenger Indikationsstellung gegeben werden. Bevorzugt wird Prednisolon/Methylprednisolon, da diese im Gegensatz zu z. B. Dexamethason nur gering plazentagängig sind.

Für alle MS-Therapeutika gilt die Regel, dass eine Initiierung während der Schwangerschaft kontraindiziert ist. Ebenfalls sollte die möglicherweise noch bestehende Therapie bei Bekanntwerden der Schwangerschaft abgesetzt werden. Ein Schwangerschaftsabbruch bei inzidenteller Medikamentenexposition bei Konzeption wird nicht empfohlen. Eine intensive Ultraschallvorsorge ist anzuraten. Nur unter strenger Kosten-Nutzen-Prüfung kann eine immunmodulatorische Therapie auch während der Schwangerschaft fortgeführt werden.

Für die Interferone ergeben sich keine höheren Abortraten im Vergleich zu gesunden Frauen und somit keine Zeichen für die Teratogenität der Interferone. Es ist daher gängige Praxis, die Therapie bei aktivem Kinderwunsch beizubehalten und erst bei bestätigter Schwangerschaft abzusetzen.

Nach bisherigen Erfahrungen mit unter einer Copaxone-Therapie aufgetretenen Schwangerschaften gab es keine negativen Effekte hinsichtlich der Föten oder des

Schwangerschaftsverlaufes. Eine Anwendung des Copaxones in der Schwangerschaft sollte vermieden werden, es sei denn, dass der Nutzen für die Mutter das Risiko des Fötus überwiegt.

Teriflunomid ist während der Schwangerschaft und Stillzeit streng kontraindiziert. Da die Elimination von Teriflunomid und seinen Metaboliten nach Beendigung der Therapie bis zu 2 Jahre dauern kann, sollte bei Kinderwunsch oder dem Eintreten einer Schwangerschaft unter der Therapie eine forcierte Elimination über 11 Tage durchgeführt werden.

Aus den Zulassungsstudien und tierexperimentellen Daten sind keine teratogenen Wirkungen von Dimethylfumarat abzuleiten. Ein Absetzen von Dimethylfumarat ist bei bestätigter Schwangerschaft anzuraten. Ein Übergang in die Muttermilch ist möglich, sodass vom Stillen bei bestehender Therapie mit DMF abgeraten wird.

Zu Natalizumab und Schwangerschaften gibt es nur sehr limitierte Erfahrungen. Die bisher unter Natalizumab erfassten Schwangerschaften zeigten keine Unterschiede zu solchen ohne Natalizumab-Exposition. Bei Kinderwunsch kann die Therapie mit Natalizumab unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung bis zum Eintreten der Schwangerschaft fortgeführt werden. Mit sehr strenger Evaluation kann die Natalizumab-Therapie auch während der Schwangerschaft fortgesetzt werden.

Für Fingolimod gibt es Hinweise, dass Fehlgeburten und Organdefekte, insbesondere persistierender Truncus arteriosus und ventrikulärer Septumdefekt, vermehrt sein können. Da die Elimination von Fingolimod nach Beendigung der Therapie etwa 2 Monate dauert, sollte Fingolimod 2–3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden. Sollte eine Schwangerschaft unter der Therapie mit Fingolimod eintreten, so sollte dieses abgesetzt werden und ein intensiviertes Ultraschallscreening angestrebt werden.

Bei Mitoxantron, Cyclophosphamid wird bei Kinderwunsch ein Absetzen empfohlen und eine suffiziente Kontrazeption für mindestens 6 Monate. Vor einer Mitoxantron-Therapie sollte bei potenzieller Fertilitätstoxizität über eine Spermien-/Eizellenkryokonservierung gesprochen werden.

Azathioprin darf während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung gegeben werden. In der Regel wird ein Absetzen mit Eintritt der Schwangerschaft empfohlen, da zumindest im Tierversuch Azathioprin als potenziell teratogen und embryotoxisch einzustufen ist. Eine Weiterbehandlung mit Azathioprin während der Schwangerschaft sollte mit engmaschigen gynäkologischen Kontrollen begleitet und durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen.

Vor jeder Alemtuzumab-Infusion sollte ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Alemtuzumab sollte letztmals mindestens 4 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft appliziert werden. Alemtuzumab ist in der Stillzeit kontraindiziert.

Postpartal ist das Schubrisiko vorübergehend erhöht. Etwa 20–24 % aller Schwangeren erleiden in den ersten 3 Monaten nach der Geburt einen Schub, wobei die Wahrscheinlichkeit auch von der Schubfrequenz vor der Schwangerschaft abhängt. Alle MS-Therapeutika sind während der Stillzeit nicht zugelassen, sodass eine Therapie während der Stillzeit schwierig ist. Kleinere, nicht kontrollierte Studien belegen einen Effekt von i.v. Immunglobulinen während der Stillzeit, sodass diese als Alternative in Betracht zu ziehen sind. Empfohlen wird die Gabe von 0,2 g/kg KG alle 4 Wochen i.v. bis zur Beendigung der Stillzeit, danach alsbald Wiederaufnahme einer Immuntherapie. Ebenso zeigte eine kleine Studie auch, dass die monatliche Gabe von 1 g Methylprednisolon i.v. alle 4 Wochen die postpartale Schubrate reduziert. Ausschließliches Stillen wirkt sich positiv auf die postpartale Schubrate aus, sodass Frauen zum Stillen bestärkt werden sollten.

■ Impfungen

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Impfungen im Kindes- und Jugendalter die Wahrscheinlichkeit, an einer MS zu erkranken, nicht erhöhen.

Ausgehend von Einzelfallberichten und kleineren Studien aus den 1990er-Jahren bestand zunächst die Annahme, dass durch eine Impfung ein Schub einer vorbekannten MS oder gar eine MS selber ausgelöst werden könne. Daher wurde lange Zeit von Impfungen bei MS-Patienten abgeraten. Diese Assoziation konnte zwischenzeitlich für Impfungen zum Schutz vor Hepatitis B, Tetanus, Diphtherie, Influenza, Masern und Röteln an großen Patientenkollektiven und durch Datenbankanalysen überzeugend widerlegt werden. Basierend auf diesen Daten gilt daher heute die Empfehlung, MS-Patienten entsprechend den Empfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommision) ohne Ausnahmen zu impfen. Zusätzlich wird eine Impfung zum Schutz vor einer Influenza bereits vor dem 60. Lebensjahr bei MS-Patienten empfohlen.

Zu Impfungen bei Patienten, die eine immunmodulatorische oder immunsuppressive Therapie erhalten, gibt es nur wenige Daten. Sorge ist hier insbesondere zum einen ein vermindertes Ansprechen auf die Impfung. Für die Influenzaimpfung unter Interferontherapie wurde das Erlangen eines ausreichenden Impfschutzes gezeigt. Der Impferfolg kann auch durch die Bestimmung von Antikörpertitern überprüft werden. Zum anderen wird bei Lebendimpfstoffen (hierzu zählen z. B. Varizellen, Gelbfieber, BCG/Tuberkulose, Mumps/Masern/Röteln) eine vermehrte Impfreaktion befürchtet. Allerdings sollte bei der Kosten-Nutzen-Abwägung das vielfach erhöhte Risiko einer akuten Erkrankung einbezogen werden. Für die von der STIKO im Erwachsenenalter vorgeschlagenen Impfungen (Tetanus, Diphtherie, Influenza, Pneumokokken) gibt es bei Patienten mit einer immunmodulatorischen oder immunsuppressiven Therapie keine Bedenken. Vor einer Therapie mit Fingolimod

und Alemtuzumab sollte der VZV-Titer untersucht werden und bei unzureichendem Schutz eine Immunisierung durchgeführt werden.

■ Symptomatische Therapien

Neben den Immuntherapien spielt die symptomatische Therapie eine ebenso wichtige Rolle zur Linderung von Krankheitssymptomen und zur Förderung von funktionellen Fähigkeiten und Lebensqualität der Betroffenen.

Regelmäßige krankengymnastische Übungstherapien sollten bei allen Patienten mit Gehbehinderung und/oder Koordinationsstörungen angeboten werden.

■ ■ Fatigue

Ein Großteil (um die 75 %) der MS-Patienten leidet unter einer Fatiguesymptomatik, die sich in stark behindernder abnormer körperlicher und kognitiver Ermüdbarkeit äußert. Die Fatiguesymptomatik ist nach der Beschreibung von Betroffenen nicht mit der normalen Erschöpfung vergleichbar: Sie wirkt sich auf Berufsfähigkeit und soziales Leben störend aus. Initial ist es wichtig, die Fatiguesymptomatik von anderen Ursachen wie z. B. Depression oder einer Hypothyreose abzugrenzen. Skalen zur Quantifizierung der Fatigue (z. B. modified fatigue impact scale [MFIS] oder fatigue severity scale [FSS]) helfen zur Einschätzung des Schweregrades und für die Verlaufskontrolle. An Behandlungsmöglichkeiten stehen neben Maßnahmen wie Körperkühlung, mäßigem körperlichen Training und Planung der Tagesaktivitäten entsprechend der eigenen Leistungsfähigkeit medikamentöse Therapien zur Verfügung. Leider handelt es sich bei allen medikamentösen Therapien um „Off-label“-Behandlungen.

Amantadin hat in Studien aus den 1990er-Jahren einen positiven Effekt gegenüber Placebo auf die Abnahme der subjektiven Ermüdbarkeit bei guter Verträglichkeit gezeigt. Wenngleich diese Studienergebnisse

nie reproduziert werden konnten, berichten immer wieder einzelne MS-Patienten über einen positiven Effekt des Amantadins auf ihre Ermüdbarkeit. Tagesdosen liegen bei 200–400 mg/Tag in zwei Gaben am Vormittag. Als Nebenwirkungen sind Unruhe, Schlafstörungen, Augendruckerhöhungen, Harnretention, Livedo reticularis und Ödeme zu nennen.

Modafinil (z. B. Vigil®) ist für die Behandlung der Narkolepsie und des Schichtarbeiter-syndroms in Deutschland zugelassen. Trotz negativer Studienergebnisse in einer Studie mit 115 MS-Patienten mit einer chronischen Fatiguesymptomatik berichten auch hier einzelne Patienten über einen positiven Effekt, sodass ein individueller Off-label-Therapie-versuch zu rechtfertigen ist. Tagesdosen liegen bei 200–400 mg/Tag. An Nebenwirkungen sind Kopfschmerz, Schwindel, Nervosität, Herzjagen und Leberwertveränderungen zu nennen.

Auch Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) können als individueller Therapieversuch bei Fatigue eingesetzt werden.

■ Gangstörung

Die retardierte Form des 4-Aminopyridins, das Fampridin, wurde in einer randomisierten, plazebokontrollierten doppelblinden Phase-III-Studie an 301 MS-Patienten geprüft. Die Studie zeigte, dass signifikant mehr Patienten, die Fampridin erhielten, eine Zunahme der Gehgeschwindigkeit zeigten (35 % responder in der Fampridingruppe versus 8 % responder in der Plazebogruppe). An Nebenwirkungen sind epileptische Anfälle, Schlaflosigkeit, Fatigue und Gleichgewichtsstörungen zu nennen. Die Zulassung für Fampyra® wurde 2011 in Europa für alle MS-Patienten (unabhängig von der Verlaufsfarm) mit einer Gehbehinderung (EDSS 4–7) erteilt. Fampridin wird in einer Dosierung von 10 mg in retardierter Form morgens und abends als Tablette eingenommen. Die Erstverordnung ist auf 2 Wochen begrenzt und sollte für die Weiterverordnung einen klaren

Effekt auf die Gehfähigkeit zeigen, dies kann z. B. mit einem standardisierten Gehtest (timed 25 foot walk, T25FW) vor Beginn der Therapie und nach 14 Tagen Therapie erfasst werden.

■ Spastik

Bei der symptomatischen Therapie der Spastik steht an erster Stelle die intensive und regelmäßige Physiotherapie. Unterstützend können medikamentöse Therapien eingesetzt werden.

Baclofen (GABA_B-Rezeptor-Agonist, z. B. Lioresal®) kann in einer Tagesdosis von 5–120 mg auf 3–4 Einzeldosen verteilt eingesetzt werden. Da Nebenwirkungen, insbesondere die Muskelschwäche, meist dosisabhängig auftreten, sollte Baclofen langsam eingeschlichen werden und die individuelle Tagesdosis unter Abwägung des Effekts und der Nebenwirkungen ermittelt werden. Weitere Nebenwirkungen umfassen Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Blutdrucksenkung, psychische Veränderungen (Depression/Euphorie), selten epileptische Anfälle und Atemdepression.

Tizanidin (Alpha-2-Rezeptor-Agonist, z. B. Sirdalud®) kann in einer Tagesdosis von 2–36 mg in 2–3 Einzeldosen alleine oder in Kombination mit Baclofen eingesetzt werden. Auch hier sollte einschleichend (initial 2-mal 2 mg) begonnen werden. Beachtet werden müssen eine Interaktion am Cytochrom-P450-System und regelmäßige Leberwertkontrollen zu Beginn der Therapie. Nebenwirkungen umfassen Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Übelkeit/Erbrechen und Blutdrucksenkung.

Gabapentin (verminderte Freisetzung von Glutamat und Aspartat, z. B. Neurontin®) kann in einer Tagesdosis von bis zu 3600 mg auf 3–4 Einzeldosen verteilt eingesetzt werden, es sollte einschleichend aufdosiert werden und ggf. eine Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion erfolgen. Nebenwirkungen umfassen Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit und selten eine akute Pankreatitis.

Für MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik, die nicht angemessen auf eine antispastische Arzneimitteltherapie ansprechen, steht seit 2010 Sativex®, ein in die Mundhöhle zu applizierendes Spray, das aus Extrakten von Cannabis sativa besteht und im Wesentlichen Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol enthält, zur Verfügung. Die individuelle optimale Dosis wird in einer Titrationsphase bestimmt. Nebenwirkungen umfassen Schwindel, Müdigkeit, Herabsetzung des Reaktionsvermögens.

Intramuskuläre Injektionen von Botulinumtoxin sind v. a. bei lokalen Spastiken (z. B. Adduktorenspastik) sinnvoll (Off-label-Therapie).

Intrathekales Baclofen (als Pumpe, Lioresal® intrathekal) kann bei therapierefraktärer Spastik v. a. der Beine eingesetzt werden. Zunächst sollte durch eine oder mehrere intrathekale Testdosen von 25–100 µg Baclofen der Effekt unter Kontrolle von Atmung, Blutdruck und Puls getestet werden. Ein Effekt ist innerhalb weniger Stunden zu erwarten. Bei überzeugender Wirkung kann die Implantation einer Baclofenpumpe erfolgen. Die Tagesdosen liegen in der Regel zwischen 300 und 800 µg Baclofen.

Die intrathekale Gabe von Triamcinolon (Volon® A Kristallsuspension) stellt ebenfalls eine Alternative für schwere Paraspastiken dar, die oral nicht befriedigend zu therapieren sind. Dosierungen und Applikationsintervalle variieren sehr, z. B. kann eine zweimalige intrathekale Gabe von je 40 mg Triamcinolon im Abstand von 2–3 Tagen zyklisch alle 3 Monate gegeben werden. Nebenwirkungen umfassen die der Steroidtherapie sowie lokale Infektionen und Arachnopathien.

■ ■ Blasenfunktionsstörungen

Bei MS-Patienten können folgende neurogenen Blasenfunktionsstörungen auftreten, die symptomatisch behandelt werden können:

- Bei der Detrusor-Hyperreaktivität steht der imperative Harndrang im Vordergrund mit häufigem Wasserlassen bis hin zur Dranginkontinenz.
- Bei der Blasen-Hypokontraktilität kommt es zu einer Blasenentleerungsstörung mit verzögerter Miktion, inkompletter Blasenentleerung und der Gefahr von Restharnbildung.
- Bei der Kombinationsstörung (Sphinkter-Detrusor-Dyssynergie) kommt es zu Harndrang, Starthemmung, unterbrochenem Harnstrahl, häufigen Entleerungen und Restharn.

Die Erstdiagnostik einer neurogenen Blasenfunktionsstörung sollte in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Urologen erfolgen und neben dem Führen eines Miktionstagebuches und Ausschluss von Infektionen Restharnbestimmung und Urodynamik beinhalten.

In der symptomatischen medikamentösen Therapie werden für die Detrusor-Hyperreaktivität Anticholinergika (z. B. Oxybutinin, Tolterodin, Darfenacin, Trospiumchlorid, Propiverin) eingesetzt. Bei sozialen Aktivitäten und zur Verringerung der Nykturie kann Desmopressin als Nasenspray eingesetzt werden (CAVE: Missbrauchsgefahr!). Zur Verbesserung der Blasenentleerung werden alpha-Blocker (Phenoxybenzamin, Prazosin) oder Antispastika (s. oben) angewendet. Bei Restharn und rezidivierenden Harnwegsinfekten ist eine Ansäuerung des Harns mit Methionin (500–1000 mg 3-mal tägl.) hilfreich.

■ ■ Schmerz

Schmerzsyndrome sind bei MS-Erkrankten häufig (bis zu 86 % der Patienten geben Schmerzen an). Zu unterscheiden sind Schmerzen als direkte und indirekte Folge der MS.

Zu den Schmerzen als direkte Folge der MS gehören Schmerzen bei akuter Optikusneuritis, paroxysmale Syndrome wie Trigemino- oder Glossopharyngeusneuralgien

oder paroxysmale Dyskinesien mit schmerzhaften Muskelverspannungen, pseudoradikuläre Schmerzen und zentral neuropathische Schmerzsyndrome mit Dys- und Parästhesien.

Für die paroxysmalen Syndrome kommen Carbamazepin (bis 1200 mg/Tag), Gabapentin (bis 3600 mg/Tag), Lamotrigin (bis 200 mg/Tag) und Phenytoin (bis 300 mg/Tag) zum Einsatz.

Für die Behandlung des chronischen zentral neuropathischen Schmerzes werden Amitriptylin (bis 150 mg/Tag), Carbamazepin (bis 2400 mg/Tag), Pregabalin (bis 300 mg/Tag), Gabapentin (bis 3600 mg/Tag) und ggf. auch Lamotrigin (bis 200 mg/Tag) verwendet. Einzelfallberichte legen auch eine positive Wirkung von synthetisch hergestellten Cannabinoiden nahe. Eine entsprechende Therapiestudie, die den Einsatz eines synthetischen Cannabinoids bei zentral neuropathischem Schmerz untersucht hat, zeigte allerdings keinen Unterschied gegenüber der Placebogruppe. Sativex® ist ein synthetisches Cannabinoidspray, welches in Kanada und Großbritannien erhältlich ist. Eine Zulassung von Sativex® zur Behandlung der Spastik wurde in Europa 2011 erteilt, allerdings nicht für die Behandlung des Schmerzes.

Zu den indirekt verursachten Schmerzen zählen v. a. fehlerhaltungsbedingte Überlastungen von Gelenken oder Muskeln. Entsprechend steht eine konsequente Physiotherapie im Vordergrund, ergänzt durch eine medikamentöse klassische Schmerztherapie mit NSAR und ggf. Opioiden.

■ Zukünftige Therapien – aktuelle Studien

■■ Orale Therapeutika

Laquinimod Laquinimod gehört zu der Substanzgruppe der Chinoline, die früher gegen Malaria eingesetzt wurden. Laquinimod ist die Nachfolgesubstanz von Linomid und soll seine Wirkung durch Modulation des Zytokinsekretionsmusters von T-Zellen entfalten. Phase-II-Studiendaten konnten

vielversprechend zeigen, dass die Gabe von 0,6 mg/Tag Laquinimod zu einer signifikanten Reduktion neuer aktiver Läsionen in der MRT im Vergleich zu Placebo geführt hat. Phase-III-Studien (ALLEGRO: gegen Placebo; BRAVO: gegen Interferon- β -1a) konnten dann allerdings keine eindeutige Signifikanz im primären Endpunkt (jährliche Schubrate) zugunsten von Laquinimod zeigen, sodass zunächst keine Zulassungsempfehlung ausgesprochen werden konnte. Laquinimod wird aktuell in einer dritten Phase-III-Studie bei schubförmiger MS getestet, in der höhere Dosierungen (0,6 oder 1,2 mg/Tag) getestet werden (CONCERTO-Studie). Als primärer Endpunkt wurde die bestätigte Behinderungsprogression geplant. Laquinimod wurde in einer Phase-II-Studie auch bei primär progredienten Patienten (ARPEGGIO-Studie) geprüft. Ergebnisse sind ausstehend.

Siponimod, Ponesimod Siponimod (BAF312) ist ein selektiver Sphingosin-1-Rezeptor-Modulator. Die Wirkung wird ähnlich postuliert wie für Fingolimod, allerdings zeigt Siponimod andere pharmakokinetische Eigenschaften, z. B. schnellere Elimination. In einer Phase-III-Studie bei Patienten mit einer sekundär progredienten MS konnte durch Siponimod das Risiko einer Behinderungsprogression signifikant gegenüber Placebo reduziert werden (EXPAND-Studie). Dies stellt eine interessante Ergänzung des therapeutischen Spektrums der Sphingosin-1-Rezeptor-Modulatoren dar.

Ein weiterer selektiver Sphingosin-1-Rezeptor-Modulator, Ponesimod, befindet sich ebenfalls in klinischen Studien.

■■ Neuroprotektion

Angeichts des bereits früh im Rahmen der MS entstehenden axonalen Schadens, der für das Ausmaß der körperlichen Behinderung maßgebend ist, ist der Bedarf an neuroprotektiven Therapiestrategien hoch.

Da eine partielle Blockade der axonalen Natriumkanäle als neuroprotektiv betrachtet wird, sind Kanalblocker, wie z. B. Lamotrigin, Phenytoin, Riluzol oder Topiram, attraktive Kandidaten für eine neuroprotektive Therapie der MS. In einer Phase-II-Studie mit Patienten mit einer sekundär chronisch-progredienten MS hat die Behandlung mit Lamotrigin bezüglich MRT-Parameter kein signifikantes Ergebnis gezeigt. Phenytoin zeigte dahingegen Hinweise auf neuroprotektive Effekte in einer Studie an 86 Patienten mit einer akuten Optikusneuritis. Die Dicke der retinalen Nervenscheide (RNFL, OCT-Messparameter) konnte durch die Gabe von Phenytoin signifikant erhalten bleiben. Andere therapeutische Ansätze umfassen AMPA-Rezeptor-Blocker oder das Antibiotikum Minozyklin, welche jeweils in Tierversuchen hoffnungsvolle Ergebnisse gezeigt haben.

Erythropoietin (EPO) als Teil des intrinsischen neuroprotektiven Repertoires zeigte zwar keine Effekte in einer kleinen explorativen Studie bei progredienter MS, dafür konnten protektive Effekte bei akuten Optikusneuritiden gesehen werden. Eine entsprechende randomisierte Studie (TONE-Studie) bei Optikusneuritiden ist abzuwarten.

Neben der Neuroprotektion ist die Unterstützung der intrinsischen Reparaturmechanismen ein weiterer therapeutischer Ansatz. In den letzten Jahren ist unser Verständnis der Mechanismen, welche zur Remyelinisierung führen, gewachsen. Hierbei wurden Faktoren identifiziert, die die Remyelinisierung hemmen (z. B. LINGO-1, PSA-NCAM, Notch1).

Ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen LINGO-1 (Opicinumab) hat im Tiermodell der MS, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) als auch in anderen toxischen De- und Remyelinisierungsmodellen (Cuprizone, Lysolecithin) erfolgreich zu einer verbesserten Remyelinisierung geführt. Zwei Phase-II-Studien wurden initiiert, um den

neuroprotektiven Effekt von Opicinumab bei der MS zu prüfen. In der RENEW-Studie wurden Patienten mit einer Optikusneuritis untersucht. Beim primären Endpunkt, dem VEP, konnte eine signifikante Verkürzung der Remissionszeit bei Gabe von Opicinumab gefunden werden. Sekundäre Endpunkte wie Visus und OCT-Parameter verblieben ohne Signifikanz. In der SYNERGY-Studie wurden Patienten mit einer schubförmigen MS untersucht. Der primäre kombinierte Endpunkt aus mehreren Parametern (Gehstrecke, Armfunktion, kognitive Funktionen und EDSS) konnte keinen neuroprotektiven Effekt von Opicinumab zeigen (► <http://media.biogen.com/press-release/investor-relations/biogen-reports-top-line-results-phase-2-study-opicinumab-anti-lingo>; abgerufen am 04.08.2016). Das weitere Studienprogramm gilt es hier abzuwarten.

■ ■ Vitamin D

Zunehmende Hinweise aus experimentellen, epidemiologischen und klinischen Studien unterstützen den Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin-D-Spiegel und dem Risiko, eine Multiple Sklerose zu entwickeln bzw. einen negativen Einfluss auf den Verlauf der MS zu haben. Eine Rolle scheint hier die direkte Modulation des Immunsystems durch Vitamin D zu spielen. Beobachtungen, die auch auf andere Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Typ-I-Diabetes, Lupus erythematoses) zutreffen. Die regelmäßige (biannuale) Bestimmung des Vitamin-D-Spiegels bei allen MS-Patienten und ggf. orale Substitution bei Werten des 25(OH)D3 unter 50 nmol/l scheint sinnvoll. Vitamin-D-Substitution kann entweder täglich (z. B. mit 1000–2000 IE Cholecalciferol), wöchentlich (z. B. Gabe von 10.000–20.000 IE) oder auch monatlich (bis zu 100.000 IE) erfolgen. Inwiefern eine zusätzliche Gabe des Vitamin D über die Substitution hinaus positive immunmodulatorische Effekte auf den Verlauf der MS hat, gilt es zu klären.


1.2 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Corinna Trebst


1.2.1 Einleitung

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) sind seltene immunvermittelte, chronisch entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems. Der Anteil der NMOSD an Fällen nicht erregerbedingter entzündlich demyelinisierender Erkrankungen des ZNS in der westlichen Welt wird mit unter 1 % beziffert. Die Klassifikation der NMO als Subtyp der Multiplen Sklerose (MS) wurde mit der Entdeckung eines spezifischen Autoantikörpers (Aquaporin-4-Antikörper, AQP4-Ak) im Serum von NMO-Patienten in 2004 obsolet. Die Bedeutung der AQP4-Ak als pathogenetisch relevant und hochspezifisch konnte in Tierversuchen gezeigt werden. Durch die Charakterisierung größerer Kohorten von Patienten mit Nachweis von AQP4-Ak wurde klar, dass nicht nur die Sehnerven und das Myelon betroffen sind und dass der Begriff NMO erweitert werden muss. Man spricht daher heute von NMO-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD). Es kommt selten zu bilateralen und simultanen Optikusneuritiden mit Myelitiden, wie bei den initial von Eugene Devic beschriebenen Patienten in 1894. Neben den Sehnerven und dem Rückenmark können andere Bereiche des ZNS ebenso betroffen sein, und vor allem ein Area-postrema-Syndrom mit unstillbarem Schluckauf und/oder Übelkeit/Erbrechen ist als typisch für die NMO anzusehen. Auch andere Hirnstammaffektionen oder ein dienzephalies Syndrom mit einer symptomatischen Narkolepsie gehören zum NMO-Spektrum.

Entsprechend dem Expressionsmuster von AQP4 im ZNS werden bei der NMOSD im MRT Läsionen im N. opticus, angrenzend an die Seitenventrikelhinterhörner, entlang des Aquaeductus mesencephali, an der Wand des 4. Ventrikels und am Obex der Medulla oblongata sowie spinal gefunden. Spinale Läsionen sind dabei typischerweise von longitudinaler

Ausdehnung über mehrere Wirbelkörpersegmente, können aber auch monosegmental auftreten. Für die NMOSD typische MRT-Läsionen sind in  Abb. 1.10 dargestellt.

Frauen sind erheblich viel häufiger betroffen als Männer (bis zu 9 : 1 gegenüber 3 : 1 bei MS). Der Altersgipfel liegt bei 39 Jahren, allerdings sind auch Fälle mit Erstmanifestation im Kindes- bzw. höheren Erwachsenenalter beschrieben. NMOSD zeigen eine gegenüber der MS höhere Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen. Die NMOSD verläuft mehrheitlich in Schüben, selten auch monophasisch, progrediente Verläufe sind nicht beschrieben.

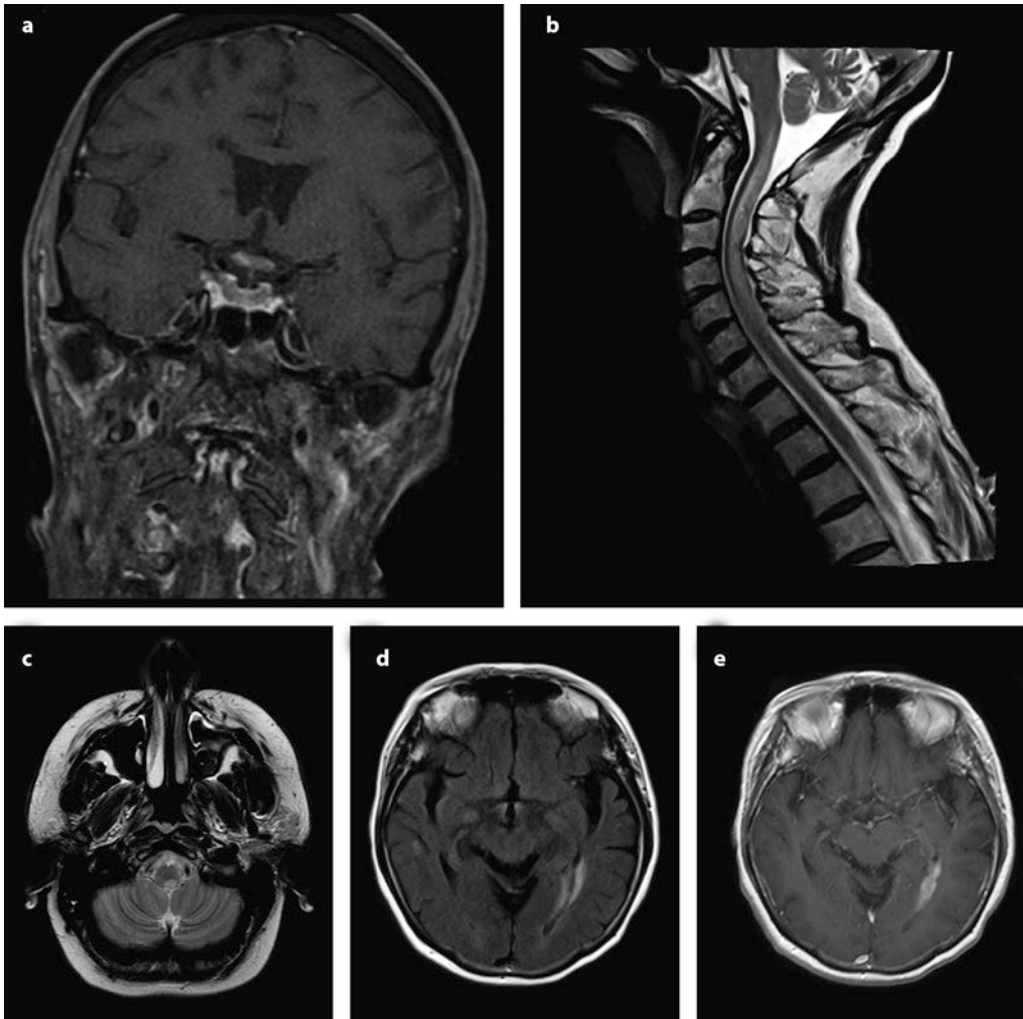
Zur Erfassung möglichst vieler NMOSD-Patienten in Deutschland, Österreich und der Schweiz und zur Optimierung der Betreuung bei diesem seltenen Erkrankungsbild ist eine Meldung an das NEMOS(Neuromyelitis optica Studiengruppe)-Netzwerk wünschenswert bzw. eine (Mit-)Betreuung durch eines der NEMOS-Zentren anzuregen ( www.nemos-net.de).

1.2.2 Diagnose der NMOSD im Erwachsenenalter

Die Diagnose der NMOSD basiert auf den typischen klinischen Manifestationen (Kardinalsymptomen), der Analyse des AQP4-Status und bildgebenden Befunden. Darüber hinaus ist eine sorgfältige differenzialdiagnostische Aufarbeitung und der Ausschluss anderer erklärender Erkrankungen wichtig.

Gemäß den aktuellen Diagnosekriterien des „international panel for NMO diagnosis“ (IPND) werden folgende klinische Kardinalsymptome definiert:

- Optikusneuritis
- Myelitis
- Area-postrema-Syndrom
- Hirnstammsyndrom
- symptomatische Narkolepsie oder akutes dienzephalies Syndrom (mit MRT-Läsionen) oder symptomatische zerebrale Läsionen



■ Abb. 1.10 Typische MRT-Veränderungen bei der NMOSD

Bei Patienten mit positivem AQP4-Nachweis reicht das Auftreten eines einzelnen klinischen Kardinalsymptoms aus, um die Diagnose einer NMOSD zu stellen. Somit ist in dieser Patientengruppe die Diagnose mit dem ersten klinischen Ereignis gesichert.

Bei AQP4-negativen Patienten müssen mindestens zwei klinische Kardinalsymptome folgenden Kriterien entsprechen:

- mindestens ein Kardinalsymptom entspricht einer Optikusneuritis, einer langstreckigen Myelitis oder einem Area-postrema-Syndrom
 - Dissemination im Ort (zwei oder mehr unterschiedliche Kardinalsymptome)
 - weitere MRT-Kriterien (■ Tab. 1.21)
- **Vorgehen bei Verdacht auf eine NMO-Spektrumerkrankung**

Die NMOSD sollte in der Differenzialdiagnose bei Patienten, die sich mit einer isolierten Optikusneuritis, demyelinisierenden Ereignissen, die schlecht auf eine Akuttherapie ansprechen, langstreckiger Myelonläsion oder ungewöhnlichen Mittellinien- und ventrikelnahen Läsionen präsentieren, erwogen

Tab. 1.21 Zusätzliche MRT-Kriterien bei AQP4-negativen Patienten. (Nach Wingerchuk et al. 2015)

Optikusneuritis	Kraniales MRT mit Normalbefund oder nur unspezifische Marklagerläsionen ODER MRT des Sehnerven mit entweder T2-Hyperintensität oder KM-Anreicherung (jeweils mindestens die Hälfte des Optikus einnehmend oder das Chiasma betreffend)
Myelitis	Spinales MRT mit intramedullärer Läsion, die sich über mindestens drei Segmente erstreckt ODER fokale Rückenmarksatrophie, die sich über mindestens drei Segmente erstreckt
Area-postrema-Syndrom	Nachweis einer Läsion in der dorsalen Medulla oblongata (Area postrema)
Akutes Hirnstammsyndrom	Nachweis einer periependymalen Hirnstammläsion
Diencephales Syndrom oder Narkolepsie	Läsionen mit Beteiligung des Hypothalamus, Thalamus oder periependymaler Areale des dritten Ventrikels
Zerebrales Syndrom	Große, konfluierende, einseitige oder beidseitige Läsionen, subkortikal oder im Marklager gelegen; langstreckige (mindestens die Hälfte des Corpus callosum umfassende), diffuse, heterogene oder ödematöse Corpus-callosum-Läsionen; langstreckige Läsionen entlang des Kortikospinaltrakts – ein- oder beidseitig – unter Beteiligung der Capsula interna und Kleinhirnschenkel; ausgedehnte periependymale Hirnläsionen, häufig mit Schrankenstörung

werden. Der Ausschluss alternativer Diagnosen ist wesentlich. Bei Verdacht auf eine NMOSD ist zudem die Antikörpertestung auf AQP4-Ak im Serum und auch auf MOG-Ak (s. unten) zu ergänzen. Bei fehlendem Nachweis der Antikörper und weiterem klinischen Verdacht einer NMOSD empfehlen sich die Re-Testung im Verlauf und auch der Gebrauch unterschiedlicher Testverfahren. Zellbasierte Testungen sind hierbei zu bevorzugen.

Im Gegensatz zur MS sind bei der NMO der Nachweis von OKB im Liquor in nur 15–30 % positiv. In der Liquorzytologie finden sich auch Granulozyten und nicht selten eine mittelgradige Pleozytose (mit Zellzahlen > 50/μl).

Die Bildgebung sollte neben dem kranialen MRT auch ein MRT der gesamten spinalen Achse umfassen. Bei der Initialdiagnose sollte die Gabe eines gadoliniumhaltigen nichtlinearen Kontrastmittels erfolgen (Tab. 1.22).

1.2.3 Therapie

Da sich Schübe bei der NMOSD häufig schlecht zurückbilden, kann sich rasch Behinderung bei NMOSD-Patienten aufbauen, sodass die früh zu beginnende langfristige Immuntherapie von großer Bedeutung ist. Prospektive randomisierte placebokontrollierte Therapiestudien zur NMOSD stehen für Therapieempfehlungen aufgrund der Seltenheit und des häufig schweren Verlaufes der Erkrankung nicht zur Verfügung. Die Empfehlungen zur Behandlung der NMOSD basieren daher auf wenigen prospektiven und retrospektiven Fallserien sowie Fallberichten mit lediglich geringer Evidenzklasse.

■ Behandlung des akuten Erkrankungsschubes

Schübe bei der NMOSD sind häufig schwer und zeigen trotz intensiver Schubtherapie häufig eine schlechte Rückbildungstendenz.

Tab. 1.22 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf NMOSD

Bildgebung	Labor
Obligat: Kraniales MRT: axiale T2-gewichtete TSE axiale FLAIR axiale T1 prä- und post Gd koronare T1 post-Gd sagittale T2 (TSE oder FSE) Spinales MRT (gesamte Achse): sagittale und axiale T2-gewichtete TSE sagittale T1 prä- und post Gd axiale T1 post Gd Röntgen-Thorax Fakultativ: FDG-PET mit der Frage hypermetaboler Lymphknoten (bei DD Neurosarkoidose)	Obligat: Differenzialblutbild Klinische Chemie mit CRP, Leber- und Nierenwerten, Glucose Rheumafaktor, ANA, ENA Screeningtest, anti-ds-DNA-Antikörper, c/pANCA, Immunfixation anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper anti-MOG-Antikörper (bei fehlendem Nachweis von AQP4-Ak) löslicher IL-2-Rezeptor Vitamin-B ₁₂ -Spiegel Eiweißelektrophorese Fakultativ: differenzierte ENA-Testung anti-Phospholipid-Antikörper HIV- und HTLV-1-Serologie Borrelien und Treponema pallidum Serologie überlangkettige Fettsäuren Holotranscobalamin, Methylmalonsäure Paraneoplastische Antikörper anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper Lipidstatus, HbA _{1c}
Elektrophysiologie	Liquor
VEP Medianus- und Tibialis SSEP	Zytologie: Zellzahl und -differenzierung Proteinanalytik: Gesamtprotein Albuminquotient IgG/IgA/IgM-Quotienten IgG-Index Oligoklonale Banden Infektiologische Diagnostik fakultativ: Spezifische PCR oder Antikörperindizes

Nur jeder zweite bis fünfte NMOSD-Schub zeigt eine komplette Remission. Besonders schlecht bilden sich bilaterale Optikusneuritiden und Myelitiden zurück. Die Behandlung eines NMOSD-Schubes sollte daher so früh wie möglich begonnen werden.

Ähnlich den Prinzipien der Schubtherapie bei der MS besteht die Initialtherapie aus einer intravenösen Behandlung mit Steroiden (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1 g Methylprednisolon/Tag i.v. unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe). Aufgrund der Schwere der Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko sollte eine orale Ausschleichphase mit Steroiden erfolgen.

Bei nicht ausreichender Besserung oder Verschlechterung der neurologischen Symptomatik sollte eine Plasmapherese (5–7 Zyklen) oder eine Immunadsorption durchgeführt werden. Der frühe Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert. Eine zweite Steroidbehandlung, z. B. bei Kontraindikation gegen eine Plasmapherese/Immunadsorption, kann mit erhöhter Dosis bis zu 5×2 g Methylprednisolon durchgeführt werden.

Grundsätzlich kann die Schubtherapie bei nicht ausreichender Remission und weiter bestehenden funktionell relevanten Einschränkungen erneut eskaliert werden, z. B.

mit einem erneuten Zyklus eines Plasmaaustauschverfahrens.

Die Apheresetherapie kann als Ersttherapie eines schweren Erkrankungsschubes erwogen werden, dies gilt insbesondere bei bekanntem gutem Ansprechen auf eine Plasmapherese/Immunadsorption bei früheren Erkrankungsschüben und bei Myelitiden. Auch AQP4-negative NMOSD-Patienten zeigen ein gutes Ansprechen auf die Apheresetherapie.

■ Intervalltherapie der NMOSD

Die Prävention von neuen Erkrankungsschüben steht im Vordergrund bei der Immuntherapie der NMOSD, insbesondere da progrediente Verläufe nicht beobachtet werden und da sich die langfristige Behinderung durch die schlechte Remission der Schübe aufbaut. Zurzeit gibt es keine eindeutigen Unterschiede zwischen AQP4-positiven und -negativen NMOSD-Patienten, sodass die Empfehlungen für beide Patientengruppen gelten. Möglicherweise sind monophasische Verläufe etwas häufiger bei den AQP4-negativen Patienten. Nichtsdestotrotz sollte in beiden Patientengruppen eine Immuntherapie unmittelbar mit der Diagnosestellung eingeleitet werden. Ansatzpunkte der Immuntherapie sind zurzeit allgemeine immunsuppressive und B-zelldepletierende Strategien. Zusätzlich wird ein IL-6-Hemmer (Tocilizumab) bei NMOSD eingesetzt. Ein Komplementmodulator (Eculizumab) befindet sich derzeit in klinischen Studien für die Therapie der NMOSD.

Vor Einleitung der Therapie sollte ein ausführliches Aufklärungsgespräch erfolgen, und die Patienten sollten über potenzielle Nebenwirkungen (u. a. schwere Infektionen, PML) umfassend informiert werden. Aktive oder chronische Infektionen gilt es auszuschließen (u. a. HIV, Hepatitiden, Tuberkulose) und auf einen ausreichenden Varizella- und ggf. Pneumokokkenschutz zu achten (Empfehlungen RKI, STIKO). Lebendimpfungen während einer Immuntherapie sollten vermieden werden. Auf den Off-label-Gebrauch sollten die Patienten hingewiesen werden.

Die Dauer der Immuntherapie richtet sich nach Wirksamkeit und Verträglichkeit. Bei erneutem Schubereignis unter einer suffizient dosierten Immuntherapie sollte ein Therapiewechsel erwogen werden, wobei derzeit keine eindeutigen Empfehlungen zu Therapiesequenzen aufgrund der begrenzten Datenlage ausgesprochen werden können. Inwieweit eine Immuntherapie nach z. B. 5-jähriger Schubfreiheit beendet werden kann, ist zurzeit ebenso nicht zu beantworten.

■ Azathioprin

Azathioprin als breites Immunsuppressivum mit Proliferationshemmung von B- und T-Zellen ist langjährig erprobt und wird häufig in der Initialtherapie eingesetzt. Mehrere retrospektive Studien mit bis zu 400 Patienten konnten übereinstimmend zeigen, dass der Einsatz von Azathioprin bei NMOSD-Patienten die jährliche Schubrate reduziert. Abhängig von möglichen Vorerkrankungen und dem Alter des Patienten sowie unter Berücksichtigung der Risiken und Nebenwirkungen sollte eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin in einer Mindestdosierung von 2 mg/kg KG/Tag per os, optimal 2,5–3 mg/kg KG/Tag durchgeführt werden. Bis zum vollen Wirkungseintritt können mehrere Monate vergehen. Daher sollte die Azathioprintherapie am Anfang in Kombination mit einer oralen Steroidtherapie erfolgen. Therapiemonitoring insbesondere in der Eindosierungsphase sollte den üblichen Empfehlungen folgen.

■ Rituximab

Rituximab als B-Zell-depletierendes biological bietet sich für die Therapie einer antikörpervermittelten Erkrankung an, wobei die Wirksamkeit auch für AQP4-negative Patienten gezeigt werden konnte. Rituximab kann bereits in der Initialtherapie eingesetzt werden. In mehreren Fallserien und größeren retrospektiven Analysen konnte eine Wirksamkeit für Rituximab bei Patienten mit NMOSD klar belegt werden, auch längere Behandlungskohorten sind beschrieben und zeigen einen positiven

Langzeittherapieeffekt. Es existieren unterschiedliche Empfehlungen zu Dosierungen. Üblicherweise werden 1–2 Gaben im Abstand von 14 Tagen alle 6 Monate gegeben. Die Dosierungen variieren von 375–1000 mg pro Gabe. Der Therapieerfolg kann über den peripheren B-Zell-Count (CD19/CD20) überwacht werden, wobei allerdings gerade die Phase der B-Zell-Rekonstitution kritisch ist und mit einer erhöhten Schubfrequenz einhergeht. Es werden daher zunehmend feste Intervalllängen von 6 Monaten zwischen den einzelnen Zyklen empfohlen, wobei wenige Patienten auch bereits früher eine B-Zell-Repopulation aufweisen können. Zur Vermeidung von infusionsbedingten Nebenwirkungen sollte vor jeder Infusion eine Prämedikation (z. B. 1 g Paracetamol, 100 mg Prednisolon, 4 mg Dimetindenmaleat i.v.) verabreicht werden und auf eine ausreichend langsame Infusionsgeschwindigkeit geachtet werden. Eine überlappende orale Steroidtherapie bei Therapiebeginn wird empfohlen, da wiederholt Schübe in den ersten 4 Wochen nach Rituximab-Therapie beobachtet wurden.

■ ■ Mycophenolat-Mofetil

Mycophenolat-Mofetil (MMF) als Lymphozyten-Proliferationshemmer gilt auch als generelles Immunsuppressivum. In bisher vier retrospektiven Fallserien mit NMOSD-Patienten konnte ein günstiger Effekt auf den Erkrankungsverlauf gezeigt werden. Falls ein schneller Wirkungseintritt erwünscht wird oder eine Unverträglichkeit/Nebenwirkungen gegenüber Azathioprin und Rituximab bestehen, kann eine Therapie mit MMF erwogen werden. Die Therapie sollte mit 2×500 mg/Tag begonnen und dann auf insgesamt 2×1 g/Tag per os (ggf. auch auf 3 g/Tag) gesteigert werden. Es sollten regelmäßige Blutbild-, Leberwert- und Nierenwertkontrollen erfolgen.

■ ■ Mitoxantron

Für Mitoxantron konnte in kleinen Fallserien eine Reduktion der Schubrate bei NMOSD-Patienten gezeigt werden. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Kardiotoxizität,

Leukämie) und der begrenzten Therapiedauer sollte Mitoxantron erst in der Eskalationstherapie und in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen. Dabei kann die Behandlung mit Mitoxantron analog zur Behandlung bei MS-Patienten durchgeführt werden.

■ ■ Orale Steroide

Orale Steroide werden häufig als Begleitmedikation bei Ersteinstellungen und Umstellungen zur Überbrückung der Latenz bis zum Wirkungseintritt der Immuntherapie gegeben. Dosierungen variieren dabei stark. Eine dauerhafte Gabe von oralen Steroiden ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils wahrscheinlich nicht zu empfehlen.

■ ■ Tocilizumab

Tocilizumab hemmt als monoklonaler Antikörper den IL-6-Rezeptor. Kleine offene Studien können eine gute Wirksamkeit bei NMOSD-Patienten zeigen. Eine prospektive multizentrische Studie mit einem IL-6-Rezeptorinhibitor ist initiiert, und die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet. Ein Off-label-Gebrauch sollte bei Patienten, die unter der Primärtherapie (insbesondere Rituximab) keine suffiziente Eindämmung der Krankheitsaktivität zeigen, erwogen werden. Die Gabe erfolgt als monatliche Infusionstherapie in einer Dosierung von 8 mg/kg KG. Nebenwirkungen umfassen Infektionen, Hypercholesterinämie, Lebertransaminasenanstieg und Leukopenie. Besondere Vorsicht ist geboten, da das C-reaktive Protein bei Infektion unter eine Tocilizumab-Therapie nicht ansteigen muss, sodass andere Parameter (z. B. Procalcitonin) herangezogen werden müssen.

■ ■ Eculizumab

Eculizumab als Komplementinhibitor hat in einer offenen Pilotstudie eine vielversprechende Reduktion der jährlichen Schubrate zeigen können. Auch hier läuft eine multizentrische prospektive Studie, und Eculizumab wäre sicher eine interessante Ergänzung der Therapieoptionen. Als häufigste Nebenwirkung werden schwere Infektionen (u. a. Meningokokken-Sepsis/Meningitis) genannt.

■ Cyclophosphamid

Berichte aus kleinen Fallserien zeigen keine überzeugende Wirkung von Cyclophosphamid bei der NMOSD. Eine Behandlung mit Cyclophosphamid sollte daher in Anbetracht weniger toxischer Alternativen nur in Ausnahmefällen bei Patienten mit einer NMOSD erwogen werden.

- ■ Interferone/Glatiramerazetat/andere MS-Therapeutika

Für Interferone und Natalizumab konnte in jüngsten retrospektiven Analysen ein häufig ungünstiger Effekt auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden. Auch zu einer Behandlung mit Glatirameracetat kann bei fehlendem Wirksamkeitsnachweis nicht geraten werden.

■ ■ Kombinationstherapien

Bei therapierefraktärer NMOSD kann in ausgewählten Fällen als Therapieeskalation eine Kombinationstherapie erwogen werden.

Hierzu gibt es nur anekdotische Berichte und Erfahrungen. Kombinationen können Immunsuppressiva (Azathioprin, MMF, Methotrexat) und Steroide sein, aber auch Rituximab oder Tocilizumab und Immunsuppressivum sein.

■ ■ Therapieempfehlungen

Der häufig schwere Verlauf der NMOSD rechtfertigt bei sicherer Diagnose die rasche Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, in erster Linie mit Azathioprin oder Rituximab je nach Ausprägung der klinischen und kernspintomographischen Befunde sowie unter Berücksichtigung des Verträglichkeits- und Nebenwirkungsprofils. Rituximab sollte vor allem bei AQP4-positiven Patienten mit initial schweren Schüben als First-line-Therapie eingesetzt werden. Bei schwer verlaufender NMOSD und Versagen der vorausgehenden Therapien sollte eine Therapieeskalation mit z. B. Tocilizumab und/oder Kombinationstherapien erwogen werden (■ Abb. 1.11).

▲ ▲ ▲ ▲ ▲ Inkomplette Remission	Apherese- therapie (Plasmapherese oder Immunadsorbtion, mind. 5 Zyklen)	Ggfs in Kombination mit IVMP	Kombinations- therapien	Tocilizumab	▲ ▲ ▲ ▲ ▲ Wiederauftreten von Schüben
	Intravenöses Methyl- prednisolon (IVMP, 5x1g plus orales tapering)	Primäre Apherese- therapie (Plasmapherese oder Immunadsorption, mind. 5 Zyklen)	Azathioprin oder Rituximab	In Kombination mit oraler Steroidtherapie	
	Schubtherapie		Immuntherapie		

Abb. 1.11 Therapieschema NMOSD

1.2.4 NMOSD im Kindesalter

Das Auftreten einer NMOSD im Kindesalter ist selten. Es wird geschätzt, dass etwa 3–5 % der NMOSD-Fälle vor dem 18. Lebensjahr auftreten. Die Erstmanifestation ist in etwa 50–75 % der Fälle eine unilaterale Optikusneuritis, in 30–50 % der Fälle eine Myelitis und in etwa 10 % der Fälle eine ADEM-like Enzephalomyelitis. Ähnlich wie bei den Erwachsenen besteht eine höhere Inzidenz mit anderen Autoimmunerkrankungen, die Manifestation nach einer Infektion, einer Immunisierung oder gar einer Knochenmarkstransplantation ist etwas häufiger als im Erwachsenenalter. Die Erkrankung nimmt in über 90 % der Fälle einen schubförmigen Verlauf. Die revidierten NMOSD-Kriterien aus 2015 können ebenso im Kindesalter Anwendung finden. Mädchen sind 7-mal häufiger betroffen als Jungen. AQP4-Antikörper werden in bis zu 80 % der pädiatrischen NMOSD-Fällen gefunden. Die Assoziation der AQP4-negativen Fälle mit MOG-Erkrankungen (s. unten) ist im Kindesalter höher mit interessanterweise ausgewogenem Geschlechtsverhältnis. Die Schubtherapie gestaltet sich im Kindesalter genauso wie im Erwachsenenalter mit Einsatz von hochdosierten Steroiden und Plasmaaustauschverfahren. In einer Studie konnte bei der Hälfte der betroffenen Kindern ein gutes Ansprechen auf intravenöse Immunglobuline im Schub beschrieben werden. Bei der schubpräventiven Langzeit-Immuntherapie kommen Azathioprin, Rituximab, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Mitoxantron zum Einsatz. Bei Kindern sollte sicher eine besondere Abwägung zwischen Nutzen und Langzeittoxizität bedacht werden, sodass in der first line Azathioprin, Rituximab und MMF empfohlen werden und bei Therapieversagen zunächst ein Wechsel in dieser Gruppe, bevor eine Kombinationstherapie erwogen werden sollte. Der Einsatz des toxischen Mitoxantrons ist schweren Verläufen vorbehalten. Inwieweit neue Therapeutika wie z. B. Tocilizumab oder Eculizumab auch im Kindesalter sichere Effektivität zeigen werden, ist abzuwarten.

Es wäre wünschenswert, wenn Kinder und Jugendliche mit NMOSD im Rahmen der ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland)-Studie zur Erfassung der Häufigkeit über die behandelnden Kinderkliniken gemeldet werden (► www.esped.uni-duesseldorf.de).

1.2.5 MOG-Antikörper-assoziierte Enzephalomyelitis

In einer Untergruppe der AQP4-Ak-negativen NMOSD-Patienten, die ansonsten die Kriterien für eine NMOSD erfüllen, können Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) gefunden werden. Der intraindividuelle Nachweis von beiden Antikörpern, AQP4 und MOG, scheint extrem selten. Der klinische Verlauf der MOG-assoziierten NMOSD-Erkrankungen scheint sich dabei von den AQP4-assoziierten NMOSD-Erkrankungen zu unterscheiden, wobei bisher nur kleine bis mittelgroße MOG-Kohorten beschrieben wurden und weitere Kohortencharakterisierungen hilfreich wären.

Nicht selten (etwa bei einem Drittel) geht bei der MOG-assoziierten NMOSD eine Infektion oder eine Immunisierung dem ersten klinischen Ereignis voraus. Die Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen scheint deutlich seltener aufzutreten als bei den AQP4-positiven NMOSD-Patienten.

MRT-Veränderungen können auch bei MOG-assoziierten NMOSD-Patienten gefunden werden, diese scheinen häufiger die weiße Substanz zu betreffen und sich großflächig darzustellen. Weitere Kohortenanalysen sind hier abzuwarten, um ein besseres Bild zu bekommen.

Der Großteil (bis zu 87 %) der MOG-positiven NMOSD-Patienten zeigt im weiteren Verlauf eine schubförmig verlaufende Erkrankung. Manifestationen der Schübe sind uni- und bilaterale Optikusneuritiden (Letztere häufiger als bei AQP4-assoziierten NMOSD), kurz- und langstreckige Myelitiden (simultane Optikusneuritis und Myelitis in bis

zu 33 %) und bei bis zu 60 % extra optiko-spinale Manifestationen. Bei etwa einem Drittel der MOG-positiven Patienten wird ein Hirnstammsyndrom mit unstillbarer Übelkeit und Erbrechen, Dysarthrie, Dysphagie, Okulomotorikstörung, anderer Hirnnervenbeteiligung bis hin zur respiratorischen Insuffizienz beschrieben. Häufig tritt die Hirnstammbeteiligung nicht isoliert, sondern zeitgleich mit einer Optikusneuritis und/oder einer Myelitis auf. Das Auftreten einer Hirnstammbeteiligung wird mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert.

Liquoranalytisch zeigt sich ein ähnliches Muster wie bei den AQP4-positiven Kohorten mit einer milden neutrophilen Pleozytose in knapp 70 %, Nachweis von oligoklonalen Banden intrathekal in nur 13 % und einer Schrankenstörung in etwa einem Drittel der untersuchten Liquores.

Die Therapie wird derzeit ähnlich gestaltet wie bei den AQP4-positiven NMOSD-Patienten. In Fallserien zeigen sich die Schübe auf hochdosierte Steroidtherapien und/oder Plasmaaustauschverfahren ansprechend. Bei der Langzeittherapie werden in den beschriebenen Kohorten ähnlich wie bei den AQP4-positiven NMOSD-Patienten Azathioprin, Rituximab und Methotrexat als Immuntherapie eingesetzt.

1.3 Antikörpervermittelte Enzephalitiden

Kurt-Wolfram Sühs, Martin Stangel

1.3.1 Einleitung

Die Inzidenz von Enzephalitiden liegt bei etwa 2–4/100.000. Dabei bilden erregbedingte Enzephalitiden mit 30–40 % und Enzephalitiden mit ungeklärter Genese (37–51 %) die größten ätiologischen Untergruppen. Eine autoimmunvermittelte Ursache lässt sich aktuell bei etwa 10–20 % der Enzephalitiden nachweisen.

Neben der akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM, ► Abschn. 1.1.4) lassen sich die autoimmunvermittelten Enzephalitiden in zwei Hauptgruppen unterteilen. Die erste definiert sich durch paraneoplastische Antikörper, die in der Regel gegen intrazelluläre neuronale Antigene gerichtet sind. In der zweiten lassen sich Antikörper gegen neuronale Oberflächenstrukturen nachweisen. Zudem gibt es Enzephalitiden, bei denen eine autoimmune Genese angenommen werden muss, von denen ein Teil wahrscheinlich durch bislang unbekannte Antikörper vermittelt wird.

Die paraneoplastische Enzephalitis ist assoziiert mit malignen Tumoren und kann der Tumormanifestation um Monate oder Jahre vorausgehen. In etwa 60 % der Fälle finden sich antineuronale Antikörper. Der Nachweis von antineuronalen Antikörpern kann für die Frühdiagnose eines okkulten Tumors richtungsweisend sein und aufgrund der Assoziation mit bestimmten Tumoren auch Hinweise auf den Primärtumor liefern. Häufig assoziierte Tumoren sind kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC), Mammakarzinome, Hodentumore, Teratome, Hodgkin-Lymphome und Thymome. Im Zusammenhang mit den paraneoplastischen Enzephalitiden gelten folgende Antikörper als „gut charakterisiert“, d. h. ausreichend verlässlich detektierbar und spezifisch: Hu-, Yo-, Ri-, (benannt nach Indexpatienten) Ma-/Ta-, CRMP5-/CV2- und Ampiphysin-Ak (benannt nach Antigenstruktur). Darüber hinaus sind weitere, weniger häufig vorkommende paraneoplastische Antikörper beschrieben. Eine ausführlichere Erläuterung der paraneoplastischen Erkrankungen findet sich in ► Kap. 12.

Die durch Antikörper gegen neuronale Oberflächenproteine vermittelten Enzephalitiden, die Inhalt dieses Kapitels sind, gewinnen aufgrund verbesserter Nachweismethoden zahlenmäßig zunehmend an Bedeutung. So lassen sich derzeit etwa 1–4 % aller Enzephalitiden auf eine Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis zurückführen. Als ausreichend verlässlich detektierbar und spezifisch gelten

in dieser Gruppe Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren, Glutamaterezeptoren vom AMPA-Typ, GABA_B- und Glycin-Rezeptoren sowie spannungsabhängige Kaliumkanäle (LGII, CASPR2).

Als gut charakterisiert werden insgesamt jene Antikörper angesehen, bei denen eine Reaktivität des Antikörpers mit dem entsprechenden Antigen nachgewiesen werden konnte und die Antikörper von unabhängigen Laboren bei einer angemessenen Zahl von Patienten mit einem gut charakterisierten neurologischen Syndrom nachgewiesen wurden. Aufgrund des Interpretationsspielraums gerade in Bezug auf die „angemessene Patientenanzahl“ können seltener Antikörper von verschiedenen Autoren unterschiedlich bezüglich ihrer Charakterisierung bewertet werden.

Innerhalb der Enzephalitiden stellt die limbische Enzephalitis (LE) als akut oder subakut auftretende autoimmun vermittelte entzündliche ZNS-Erkrankung eine Sonderform dar. Das klinische Bild ist charakterisiert durch einen neurologisch-psychopathologischen Symptomenkomplex mit der Trias amnestisches Syndrom, psychiatrische Auffälligkeiten und epileptische Anfälle. Die LE wurde erstmals in den 1960er Jahren von britischen Neuropathologen und Neurologen beschrieben. Bei einem der drei berichteten Fälle mit LE konnte bioptisch ein Tumor gesichert werden, sodass damals bereits ein Zusammenhang für denkbar gehalten wurde. In den folgenden Jahren wurden weitere Fälle von LE mit dem gleichzeitigen Auftreten von Tumoren in der Literatur beschrieben. Der Name „limbische Enzephalitis“ wurde 1968 durch Corsellis und Kollegen geprägt und basiert auf der in den Erstbeschreibungen berichteten Beteiligung von Strukturen des limbischen Systems wie Hippocampus, Amygdala, Gyrus cinguli und der Inselrinde. Mit einer limbischen Enzephalitis sind von den paraneoplastischen Antikörpern Hu-, Ma/Ta-, CV2-, und Amphiphysin-Ak und von den Oberflächenantikörpern neben NMDA-Rezeptor-, AMPA-Rezeptor-, GABA_B-Rezeptor-, LGII- und CASPR2-Antikörper assoziiert.

1.3.2 Klinisches Spektrum antikörpervermittelter Enzephalitiden

Das klinische Bild der antikörpervermittelten Enzephalitiden ist, unabhängig von dem assoziierten Antikörper, insbesondere zu Beginn häufig durch unspezifische Symptome gekennzeichnet. Charakteristisch ist eine akute bis subakute Entwicklung und Progredienz der Symptomatik über wenige Tage bis Wochen. Neben unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen treten amnestische und psychiatrische Symptome sowie epileptische Anfälle auf.

Die amnestischen Störungen können in unterschiedlicher Ausprägung Konzentrations-, Gedächtnis- und Orientierungsstörungen umfassen. Zusätzlich zeigen sich auch quantitative Bewusstseinsstörungen bis zum Koma. Die psychiatrische Symptomatik kann sehr vielfältig sein und sowohl Störungen des Affekts (Affektlabilität oder Affektinkontinenz), depressive Verstimmung, vermehrte Ängstlichkeit, emotionale Labilität, Aggressivität, Persönlichkeitsveränderungen, paranoid-halluzinatorische Psychosen, Unruhe- und Verwirrheitszustände als auch Schlafstörungen umfassen. Neben den kognitiven und psychiatrischen Symptomen gehören auch epileptische Anfälle zum Krankheitsbild der antikörpervermittelten Enzephalitiden. Diese äußern sich überwiegend durch charakteristische temporomedial zu lokalisierende Temporallappenanfälle. Es können aber auch Anfälle anderer Semiologie wie Grandmal-Anfälle auftreten.

Neben diesen gemeinsamen Symptomen gibt es je nach assoziiertem Antikörper auch spezifischere, teils klinisch wegweisende Symptome wie die brachiofazialen Anfälle, die für die anti-LGII-Enzephalitis typisch sind, oder die Neuromyotonie bei CASPR2-Antikörpern. Das mittlere Alter betroffener Patienten variiert abhängig von den assoziierten Antikörpern. So beträgt es bei einer Enzephalitis mit AMPA-Antikörpern etwa 60 Jahre und bei einer Anti-NMDA-Enzephalitis nur etwa 21 Jahre.

■ Diagnostik

Diagnostische Kriterien Diagnostisch beweisend für eine antikörpervermittelte Enzephalitis ist nach Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen die Detektion antineuronaler Antikörper. Da es sich häufig um ein akut auftretendes schweres Krankheitsbild handelt und nach bisheriger Datenlage von einem positiven Einfluss eines frühzeitigen Therapiebeginns ausgegangen werden kann, wird die Behandlung häufig bereits bei entsprechender Verdachtsdiagnose aufgenommen.

Entscheidend ist hierfür das klinische Bild mit subakut/akut (< 3 Monate) aufgetretenen (Kurzzeit-)Gedächtnisstörungen, Bewusstseinsstörungen, affektiven Störungen und Anfällen.

Zur Unterstützung der Verdachtsdiagnose in der Frühphase können EEG, cMRT und Liquor hilfreich sein. In der Regel ist zumindest ein Befund pathologisch (■ Tab. 1.23).

■ Tab. 1.23 zeigt die 2016 vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien für autoimmunvermittelte Enzephalitiden:

■ ■ EEG

Das EEG hat hinsichtlich der Diagnosefindung eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität: Bei fast allen Patienten mit antikörpervermittelten Enzephalitiden finden sich EEG-Veränderungen, meistens jedoch unspezifische Allgemeinveränderungen mit Verlangsamung, temporale Herdbefunde oder

■ Tab. 1.23 Diagnostische Kriterien. (Nach Graus 2016)

<p>Mögliche autoimmunvermittelte Enzephalitis Die Diagnose kann gestellt werden, wenn alle drei Kriterien erfüllt sind</p>	<p>1. Subakuter Beginn Rasche Verschlechterung in weniger als 3 Monaten von Arbeitsgedächtnis (Kurzzeit-Gedächtnisverlust), mentaler Verfassung (Bewusstseinsstörung, Lethargie oder Persönlichkeitsveränderung) oder psychiatrischen Symptomen</p> <p>2. Zumindest eins der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – neue fokale ZNS Defizite – neue Anfälle, die nicht durch eine vorbestehende Anfallserkrankung erklärt werden können – Liquorpleozytose (mehr als 5 Leukozyten/μl) – MRT-Veränderungen, die den Verdacht auf eine Enzephalitis ergeben <p>3. Angemessener Ausschluss anderer Erkrankungen</p>
<p>Definitive autoimmunvermittelte limbische Enzephalitis Die Diagnose kann gestellt werden, wenn alle vier* Kriterien erfüllt sind.</p>	<p>1. Subakuter Beginn Rasche Verschlechterung in weniger als 3 Monaten von Arbeitsgedächtnis (Kurzzeit-Gedächtnisverlust), Anfälle oder psychiatrische Symptome, die hinweisend für eine Beteiligung des limbischen Systems sind</p> <p>2. In der cMRT Beidseitige, auf den medialen Temporallappen beschränkte Auffälligkeiten in T2-gewichteten FLAIR-Aufnahmen, alternativ im 18Fluorodeoxyglucose(18F-FDG)-PET vermehrte FDG-Aufnahme im medialen Temporallappen</p> <p>3. Zumindest eins der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liquorpleozytose (mehr als 5 Leukozyten/μl) – EEG mit epilepsietypischer oder Aktivität oder langsamen Wellen im Bereich der Temporallappen <p>4. Angemessener Ausschluss anderer Erkrankungen</p>

*Wenn eins der drei ersten Kriterien nicht erfüllt ist, kann die Diagnose alleine aufgrund des Antikörpernachweises gegen Oberflächenproteine, synaptische Strukturen oder onkoneuronale Proteine gestellt werden.

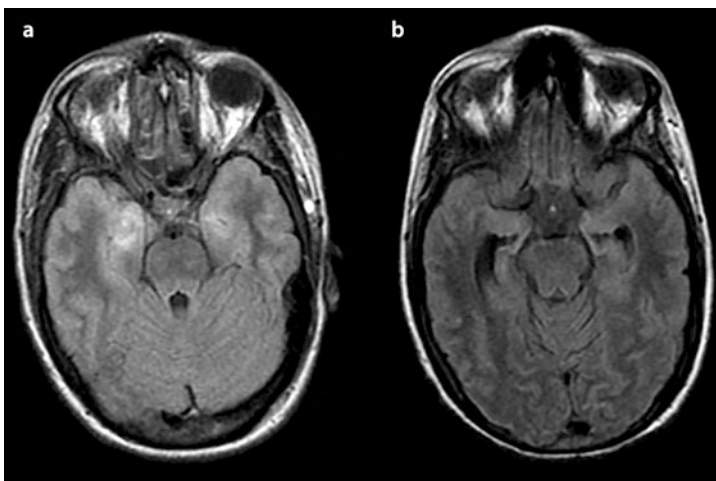
seltener epilepsietypische Potenziale. Ein charakteristischer EEG-Befund in Form eines „extreme delta brush“ lässt sich lediglich bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis bei etwa 30 % der Patienten finden. Hierbei zeigt sich eine rhythmische Deltaaktivität mit auf die Deltawellen aufgesetzten 20–30 Hz Beta-Wellen. Das EEG kann jedoch zusätzlich diagnostisch hilfreich sein, um bei wechselnder Vigilanz oder Verhaltensauffälligkeiten zwischen klinisch nicht immer zu differenzierenden Veränderungen der Bewusstseinslage und Temporallappenanfällen zu unterscheiden.

■ ■ Bildgebung

Die Bildgebung hat im Vergleich zum EEG eine höhere Spezifität bei niedrigerer Sensitivität. Abhängig vom assoziierten Antikörper zeigen sich vor allem bei antikörpervermittelten limbischen Enzephalitiden in etwa 60 % der Fälle in den ersten Wochen und Monaten im MRT Temporallappen-Veränderungen in Form von Hyperintensität und hippocampaler Schwellung in den T2-gewichteten Sequenzen und der FLAIR-Sequenz. In den T1-gewichteten Sequenzen können die betroffenen Regionen hypointens und atroph erscheinen, und in einigen Fällen findet sich ein KM-Enhancement.

Diese Veränderungen finden sich häufiger bilateral als nur einseitig und können über Monate oder Jahre persistieren. Vorwiegend finden sich Auffälligkeiten im mesialen Temporallappen, es werden darüber hinaus aber auch Veränderungen im Hippocampus und den Corpora amygdala beschrieben, seltener auch im Gyrus cinguli, im insulären und frontobasalen Cortex sowie den Basalganglien, Cerebellum und im Diencephalon. Ob die hyperintensiven Veränderungen und die Schwellung Ausdruck der Inflammation selbst oder Folge der häufigen (auch subklinisch auftretenden) Temporallappen-Anfälle sind, ist nicht hinreichend geklärt (■ Abb. 1.12).

Im ^{18}F -FDG-PET kann in verschiedenen Bereichen des Gehirns wie Frontal-, Temporal-, Occipitallappen und Striatum ein Hyper- oder Hypometabolismus nachgewiesen werden. Am häufigsten zeigen sich hierbei Veränderungen im Temporallappen, wobei möglicherweise die Erkrankungsschwere mit den metabolischen Veränderungen korreliert, was vielversprechend im Hinblick auf die Einschätzung des Therapieansprechens sein könnte. Zudem gibt es aus einigen Studien Hinweise, dass die Sensitivität der PET im Vergleich zur cMRT leicht erhöht sein könnte, sodass die



■ **Abb. 1.12** Bildgebung bei limbischer Enzephalitis. **a** Die axialen T2-gewichteten Sequenzen zeigen beidseits temporomesial hyperintense Veränderungen und Verplumpung. **b** zeigt 14 Monate später im Verlauf eine temporomesiale Atrophie

^{18}F -FDG-PET-Veränderungen als Alternative zu den cMRT-Veränderungen mit in die diagnostischen Kriterien aufgenommen wurden. Neben den Veränderungen durch die Enzephalitis selbst dient das ^{18}F -FDG-PET auch der Detektion eines möglicherweise vorliegenden und (noch) nicht bekannten Malignoms als Trigger für die Enzephalitis (s. unten).

■ Liquordiagnostik

Entzündliche Veränderungen im Liquor finden sich abhängig vom Antikörper bei den autoimmunvermittelten Enzephalitiden in bis zu 95 % der Fälle in Form von leichter bis mäßiger Pleozytose, leichter Schrankenstörung, Proteinerhöhung, intrathekalen IgG-Synthese, und in etwa der Hälfte der Fälle finden sich oligoklonale Banden. Antineuronale Antikörper lassen sich in der Regel sowohl im Liquor als auch Serum nachweisen. Ausnahme ist die Anti-NMDA-R-Enzephalitis, bei der sich der Antikörper bei etwa 15 % der Fälle nur isoliert im Liquor nachweisen lässt. Im Gegensatz dazu lassen sich bei der LGI-1-Enzephalitis nur selten Liquorveränderungen finden, und die Antikörperkonzentration im Serum liegt 10- bis 100-fach höher als im Liquor. Für LGI-1 und CASPR2 sind vereinzelt isoliert serumpositive Patienten beschrieben. Da diese Antikörper jedoch bislang die Ausnahme darstellen, sollte nach Möglichkeit immer eine Diagnostik in Serum und Liquor erfolgen.

Pathologische Zellen finden sich im Liquor nicht. Dies ist wichtig für die Differenzialdiagnose einer Meningeosis, bei welcher bildgebend, anders als bei der antikörpervermittelten Enzephalitis, zudem auch ein meningeales Enhancement zu erwarten wäre.

■ Antineuronale Antikörper

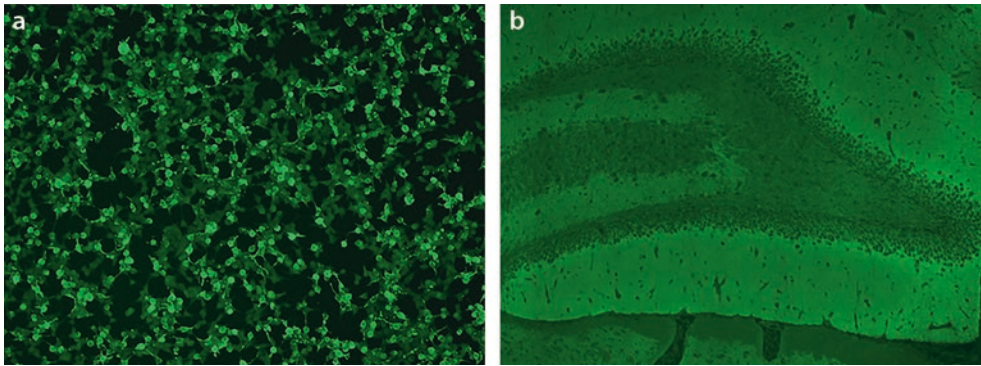
Während paraneoplastische Antikörper gegen intrazelluläre Antigene wie beispielsweise Hu-Antikörper bereits 1985 beschrieben wurden, wurden Antikörper gegen neuronale Oberflächenstrukturen erst nach 2000 in Zusammenhang mit Enzephalitiden erkannt. 2001 wurde in der Literatur erstmals über Patienten mit

limbischer Enzephalitis ohne Tumornachweis, aber dem positiven Nachweis von VGKC-Antikörpern berichtet. Nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass die VGKC-Antikörper nicht gegen die Kv1-Untereinheit dieser spannungsabhängigen Kaliumkanäle selbst, sondern gegen zwei mit den VGKC eng assoziierten Zelloberflächenproteinen im Hirngewebe, LGI1 und CASPR2, gerichtet waren. In den Folgejahren wuchs das Wissen um diese Antikörper rasch an und immer weitere Antikörper gegen neuronale Oberflächenproteine ließen sich verlässlich in Zusammenhang mit autoimmunvermittelten Enzephalitiden bringen. Als ausreichend verlässlich detektierbar und spezifisch gelten derzeit Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren, Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ, GABAB- und Glycin-Rezeptoren sowie spannungsabhängige Kaliumkanäle (LGI1, CASPR2).

Zahlenmäßig spielt aktuell bei den antikörpervermittelten Enzephalitiden die Anti-NMDA-R-Enzephalitis die größte Rolle, da auf sie etwa die Hälfte der Fälle entfällt. Darauf folgen Enzephalitiden mit Antikörpern gegen LGI1, die sich etwa bei einem Drittel der antikörpervermittelten Enzephalitiden finden lassen. Es folgen CASPR2- und GABAB-Antikörper mit je etwa 5–10 % der Fälle. Die übrigen Antikörper machen bei den antikörpervermittelten Enzephalitiden nur jeweils 5 % oder weniger aus.

Wie beschrieben sollten die Antikörperbestimmungen in Serum und Liquor erfolgen. Eine für die Routine etablierbare größtmögliche diagnostische Sicherheit bietet die Bestimmung mit Hilfe von kommerziell erhältlichen transfizierten HEK-Zellen auf Biochips, kombiniert mit der Bestimmung auf tierischen Gehirnschnitten (Hippocampus/Kleinhirn) (■ Abb. 1.13).

Weitere Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene, denen aufgrund kleinerer Fallzahlen möglicherweise eine diagnostische Relevanz zuzuordnen ist, sind dipeptidyl-peptidase-like protein-6 (DPPX), IgLON5-, mGluR5-, mGluR1-, GABAaR- und Dopamin(D2)-R-Antikörper. Eine Sonderrolle



■ **Abb. 1.13** Antikörperdiagnostik (Immunfluoreszenz). **a** Darstellung der typischen Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörperbindung auf transfizierten HEK-Zellen. **b** Nachweis der Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper im Hippocampusgewebsschnitt der Ratte

haben Antikörper gegen GAD65, die sich beim Stiff-Person-Syndrom oder bei limbischen Enzephalitiden nachweisen lassen und wie andere paraneoplastische Antikörper gegen ein intrazelluläres Antigen gerichtet sind, jedoch findet sich keine Tumorassoziation.

Insgesamt zeigt sich bei den Antikörpern gegen neuronale Oberflächenproteine je nach Antikörper eine sehr variable Tumorassoziation, sodass diese auch als fakultativ paraneoplastisch bezeichnet werden. Eine Übersicht findet sich in ■ Tab. 1.24.

■ Tumorsuche

Bei Verdacht auf bzw. dem Nachweis einer antikörpervermittelten Enzephalitis sollte eine rasche Tumorsuche erfolgen. Spezifische Richtlinien oder Evidenz zum Umfang bzw. diagnostischen Aufwand der Tumorsuche bei der autoimmunvermittelten Enzephalitis existieren bisher nicht. Die Tumordiagnostik und Nachsorge orientiert sich an den AWMF-Leitlinien (► <http://www.awmf.org/leitlinien>). In manchen Fällen erlaubt der nachgewiesene Antikörper aufgrund der zum Teil typischen Assoziation mit bestimmten Tumortypen Hinweise auf den zugrundeliegenden okkulten Tumor. So findet sich häufig bei den antikörpervermittelten Enzephalitiden, insbesondere bei Anti-NMDA-Rezeptor Antikörpern, ein Ovarial- bzw. Hodenteratom.

Weitere assoziierte Tumore sind Lungenkarzinome, Mammakarzinome, seltener Thymome oder Hodgkin-Lymphome. Grundsätzlich kann jedoch jede Art von Tumor vorliegen.

Das Ganzkörper-FDG-PET in Verbindung mit der zeitgleichen PET-CT-Untersuchung erscheint hierbei als das sensitivste Verfahren zum Nachweis auch kleinster Tumore und ist der konventionellen radiologischen Diagnostik bei der Tumorsuche bei einem antikörperpositiven Patienten überlegen. Bei fehlendem Tumornachweis sollte aufgrund der fakultativ paraneoplastischen Genese initial nach 3–6 Monaten und anschließend in regelmäßigen (z. B. 6- bis 12-monatigen) Abständen zumindest in den nächsten 4 Jahren eine Tumorsuche erfolgen.

1.3.3 Spezifische antikörpervermittelte Syndrome

Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist ein erstmals 2007 beschriebenes, schweres, aber potenziell reversibles Erkrankungsbild, welches mehrheitlich junge Frauen betrifft (mittleres Erkrankungsalter 21 Jahre). Wie erwähnt ist dies mit etwa der Hälfte der Fälle die häufigste Form der antikörpervermittelten Enzephalitiden. Die

Tab. 1.24 Assoziierte Antikörper

Gut charakterisierte Ak	Klinisches Syndrom	Tumor-assoziation	Assoziierte Tumoren
NMDA-Rezeptor	Limische Enzephalitis Autonome Funktionsstörung	9–56 %	Ovarial-/Hodentatom, -karzinom;
LG11	Limische Enzephalitis Brachiofaziale dystone Anfälle Hyponatriämie	< 10 %	Bronchialkarzinom; Thymom
CASPR2	Morvan-Syndrom Enzephalitis Neuromyotonie	20 %	Thymom
AMPA-Rezeptor	Limische Enzephalitis	70 %	Kleinzelliges Bronchial-, Mammakarzinom, Thymom
GABA _B -Rezeptor	Limische Enzephalitis	60 %	Kleinzelliges Bronchial- karzinom
Glycin-Rezeptor $\alpha 1$	Enzephalomyelitis	ca. 10 %	
Seltener beschriebene Antikörper	Klinisches Syndrom		
mGluR5	Limische Enzephalitis		
mGluR1	Zerebelläre Ataxie		
DPPX	Hyperekplexie, zerebelläre Augenbewegungsstörungen, gastrointestinale Syndrome		
IgLON5	Schlafstörung mit abnormer Bewegung, Dysarthrie, Ataxie		
GABA _A -Rezeptor	Epileptische Anfälle, Status epilepticus		
Dopamin-2-Rezeptor	Enzephalitis, Chorea Sydenham		

Erkrankung durchläuft typischerweise verschiedene Stadien. Voran geht eine Prodromalsymptomatik mit unspezifischen Infektzeichen wie Abgeschlagenheit, Fieber und Kopfschmerzen. Darauf folgen psychiatrische Symptome sowie epileptische Anfälle. Im weiteren Krankheitsverlauf treten Bewusstseinsstörungen, Dyskinesien, respiratorische Insuffizienz und autonome Dysfunktionen (Bradykardie, Tachykardie, Blutdruckentgleisung, Hyperthermie, Hypersalivation) auf.

Bei etwa der Hälfte der Patienten findet sich eine paraneoplastische Genese, meist (~90 %) handelt es sich um Ovarialteratome. Das cMRT ist bei etwa zwei Drittel der Pati-

enten unauffällig, und bei den Übrigen finden sich unspezifische T2-Signalveränderungen insbesondere in den Temporallappen. Wenn vorhanden, ist der extreme Delta Brush im EEG charakteristisch. Liquorveränderungen finden sich bei den meisten Fällen (> 80 %). Eine Besonderheit ist das mögliche isolierte Vorkommen des Antikörpers im Liquor. Histopathologisch wurde eine Internalisation des NMDA-Rezeptors durch die Antikörperbindung gezeigt. Interessant ist zudem, dass bei einigen Patienten eine vorangegangene Herpes-Simplex-Enzephalitis als Triggerfaktor für die Bildung von Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörpern gesehen werden kann.

Faktoren wie Tumordetektion, frühzeitige Tumorresektion und frühzeitige Immuntherapie bei fehlendem Tumornachweis erscheinen prognostisch günstig. In 75 % der beschriebenen Fälle finden sich zum Therapieende keine oder nur geringe neurologische Defizite (modified Rankin Scale, mRS, 0–2), während ca. 25 % der Patienten schwere Defizite behielten oder verstarben (7 %). Bei typischer Symptomkonstellation sollte frühzeitig eine gezielte Tumorsuche (insbesondere Ausschluss eines Ovarialteratoms) erfolgen, da sie vor dem Hintergrund einer paraneoplastischen Genese die kausale Therapie der Erkrankung darstellt. Bei Nichtansprechen auf die Therapie sollte eine erneute Tumorsuche erfolgen und ggf. eine „blinde“ (Teil-)Ovariectomie angestrebt bzw. diskutiert werden. Lebensbedrohliche vegetative Entgleisungen, therapierefraktäre epileptische Anfälle und Dyskinesien erfordern eine z. T. auch längerfristige intensivmedizinische Behandlung. Auch kann eine massiv gestörte Pharmakokinetik und -dynamik bestimmter Substanzgruppen auftreten. Erkrankungsschwere und damit Dauer des Krankenhausaufenthalts variieren interindividuell sehr stark, ein mehrmonatiger Krankenhausaufenthalt ist manchmal erforderlich. Als pathophysiologisch relevant sind aktuell nur die IgG-anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper anzusehen. Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper der Klassen IgA und IgM fanden sich in den verschiedensten Erkrankungen in etwa gleicher Häufigkeit wie bei Gesunden.

Anti-LGI-1-Enzephalitis

Nach der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist dies die zweithäufigste antikörpervermittelte Enzephalitis. Im Gegensatz zur Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis sind zwei Drittel der Erkrankten Männer, und das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 60 Jahren deutlich höher. Das typische klinische Bild sind stereotype brachiofaziale dystone Anfälle. Diese äußern sich entsprechend dem Namen durch kurze (< 3 Sekunden) repetitive

Entäusserungen einer Gesichtshälfte (Augenkneifen, Grimassieren) sowie teils dystone, teils myokloniforme Armbewegungen. Unbehandelt gehen diese meist in eine limbische Enzephalitis mit häufigen Anfällen über. Eine Besonderheit ist die in mehr als der Hälfte der Fälle begleitende Hyponatriämie. MRT-Veränderungen finden sich in mehr als zwei Drittel der Fälle. Im Gegensatz dazu sind Liquorveränderungen eher selten. Vereinzelt wurden isoliert serumpositive Patienten beschrieben. Eine Tumorassoziation ist mit weniger als 10 % der Fälle eher die Ausnahme. Die Patienten sprechen in der Regel auf die Immuntherapie gut an, und etwa 80 % der Patienten werden anfallsfrei. Die Immuntherapie scheint auch für die Anfallskontrolle von entscheidender Bedeutung. Leider finden sich jedoch häufiger persistierende Gedächtnisstörungen.

Anti-CASPR2-assoziierte Enzephalitiden

Auch bei den CASPR2-vermittelten Enzephalitiden findet sich eine männliche Prädominanz und ein mittleres Erkrankungsalter von etwa 60 Jahren. Neben der limbischen Enzephalitis wurde eine Assoziation der Antikörper mit dem Morvan-Syndrom und peripheren neuronalen Übererregbarkeitssyndromen (z. B. Myokymie, Fazikulationen) beschrieben. Bei Vorliegen eines peripheren neuronalen Übererregbarkeitssyndroms lassen sich entsprechende Veränderungen mittels EMG bei allen Betroffenen nachweisen. Als Besonderheit beklagen etwas mehr als die Hälfte der Patienten neuropathische Schmerzen, vor allem in Händen und Füßen. Liquorveränderungen finden sich eher selten, vereinzelt sind isoliert serumpositive Patienten beschrieben. Im Vergleich zur LGI-1-Enzephalitis scheint die Tumorassoziation, überwiegend Thymome, mit etwa 20 % etwas höher zu sein. Hier zeichnet sich eine Häufung der Tumore bei Patienten mit peripheren neuronalen Übererregbarkeitssyndromen ab. MRT-Veränderungen finden sich in weniger

als der Hälfte der Fälle, meist beidseitige T2 Hyperintensitäten im medialen Temporallappen. Ein Rezidiv tritt bei etwa jedem vierten Patienten auf. Bei etwa 10 % der Patienten lassen sich zusätzliche Antikörper (überwiegend LGI-1) nachweisen. Das Therapieansprechen ist ähnlich gut wie bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis mit etwa 70 % der Fälle ohne oder nur geringen neurologischen Defiziten (mRS 0–2).

Anti-GABAB-Rezeptor-assoziierte Enzephalitiden

Klinisch dominiert das Bild einer limbischen Enzephalitis mit rezidivierenden, teils therapierefraktären Krampfanfällen. Zudem wurden Fälle mit zerebellärer Ataxie, Oploklonus-Myoklonus-Syndrom und progressiver Enzephalomyelopathie beschrieben. Bei ähnlicher Altersverteilung im Vergleich zur Anti-LGI-1-Enzephalitis scheint keine Geschlechterprädominanz zu bestehen. Liquorveränderungen sind die Regel. MRT-Veränderungen und eine Tumorassoziation, insbesondere mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen, fand sich bislang in der Mehrzahl der Fälle. Im Vergleich mit der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis zeichnet sich bislang eine höhere Sterblichkeit mit etwa einem Drittel der Fälle ab. Bei etwa jedem dritten Patienten lassen sich zusätzlich onkoneuronale Antikörper (z. B. Sox-1) nachweisen.

Anti-AMPA-Rezeptor-assoziierte Enzephalitiden

Aufgrund der vergleichsweise niedrigen Fallzahlen (anti-AMPA ~40 Fälle) sind ähnlich wie bei anti-Glycin-assoziierten Enzephalitiden statistisch valide Aussagen bislang nur schwer zu treffen, sodass hier nur kurz auf sich abzeichnende Besonderheiten der Erkrankungen eingegangen werden soll. Klinisch dominiert bei den anti-AMPA-assoziierten Enzephalitiden das Bild einer limbischen Enzephalitis mit ausgeprägter psychiatrischer Symptomatik. Kognitive Störungen sind praktisch immer nachweisbar, vornehmlich Gedächtnisstörungen und

Verwirrtheit. Überwiegend (> 90 %) sind Frauen betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter ähnelt dem der Anti-LGI-1-Enzephalitis. Im Vergleich finden sich sehr häufig MRT- und Liquorveränderungen. Es scheint eine hohe Tumorassoziation zu bestehen. Zudem zeichnet sich eine erhöhte Rezidivrate ab (~20 %).

Anti-Glycin-Rezeptor- α 1-assoziierte Enzephalitiden

Klinisch sind Stiff-Person-Spektrum-Erkrankungen wie das Stiff-Person-Syndrom oder die progressive Enzephalomyelitis mit Steifheit und Myoklonus (PERM) mit Anti-Glycin-Rezeptor-Antikörpern assoziiert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 46 Jahren, Frauen scheinen etwas seltener betroffen zu sein. Liquorveränderungen sowie EMG-Auffälligkeiten finden sich in etwas weniger als der Hälfte der Fälle, jedoch zeichnet sich eine erhöhte Rezidivrate ab. Im Vergleich zu Stiff-Person-Spektrum-Erkrankungen ohne Antikörpernachweis oder anderen Antikörpern (z. B. GAD65) zeigt sich ein deutlich besseres Ansprechen auf eine Immuntherapie.

1.3.4 Histopathologie

Histopathologisch zeigen sich bei den antikörpervermittelten Enzephalitiden insbesondere im mesialen Temporallappen, Hippocampus und in den Corpora amygdaloidea Zeichen einer chronischen Enzephalitis mit perivaskulären Lymphozyten- und Makrophageninfiltraten (vorwiegend T-Lymphozyten) und aktivierten Mikrogliazellen, welche sich teilweise zu mikrogialen Knötchen formen, sowie ein regionaler Neuronenuntergang mit reaktiver Gliose.

Eine elektive Hirnbiopsie zur Diagnose-sicherung bei Verdacht auf eine antikörpervermittelte Enzephalitis ist in der Regel nicht erforderlich. Allenfalls bei fehlendem spezifischen Antikörpernachweis und z. B. der Differenzialdiagnose eines Glioms in der Bildgebung ist dies in ausgewählten Ausnahmefällen sinn-

voll. Gelegentlich ergeben sich die für eine antikörpervermittelte Enzephalitis typischen Befunde als Zufallsbefund im Rahmen einer Biopsie bzw. Resektion bei Verdacht auf einen temporomedialen Tumor.

1.3.5 Differenzialdiagnosen

Die Diagnose einer antikörpervermittelten Enzephalitis kann initial schwierig sein, da die typischen Symptome (epileptische Anfälle, psychische Veränderungen) auch als Begleitsymptomatik unterschiedlicher Genese bei Tumorerkrankungen auftreten können. Als Beispiele sind hier zu nennen: Hirnmetastasen, Medikamentennebenwirkungen der Tumortheraeutika, metabolisch-toxische Enzephalopathien oder Infektionen.

Bei der Herpesenzephalitis (HE) können sich im Anfangsstadium bildgebend ähnliche Befunde wie bei der LE finden. Meist entwickelt sich jedoch bei der HE ein deutlicheres und raumforderndes Ödem der mediobasalen Temporallappen, des basalen Frontallappens und des Gyrus cinguli. Zudem können sich hämorrhagische Veränderungen finden. Die Differenzialdiagnose einer Herpesenzephalitis macht bei Liquorpleozytose vor Erhalt der Virus-PCR und des Antikörperbefunds häufig initial eine Aciclovirtherapie notwendig.

Bildgebend sind weiterhin differenzialdiagnostisch bilaterale ischämische Infarkte, eine Bestrahlungsenzephalopathie oder Gliomatosis cerebri abzugrenzen, darüber hinaus temporomesiale Gliome und Missbildungstumore. Letztgenannte Tumore überschreiten gewöhnlicherweise die anatomischen Grenzen des Hippocampus und der Amygdala. Gliome infiltrieren häufig auch die Inselrinde und den Thalamus. Missbildungstumore (Gangliogliome, dysembryoplastische neuroepitheliale Tumore) unterscheiden sich von den Enzephalitiden durch eine unregelmäßigere Struktur, mit zystischen Elementen und gelegentlicher Einlagerung von Kalk, welcher im CCT oder in T2*-Sequenzen nachgewiesen werden kann.

Differenzialdiagnostisch ist bildgebend weiterhin eine durch einen Status epilepticus oder eine Anfallsserie verursachte Hippocampusschwellung und -signalanhebung zu beachten, die im Verlauf ebenfalls in eine Hippocampussklerose übergehen kann.

Ausgeschlossen bzw. bedacht werden müssen metabolische oder toxische Enzephalopathien (hepatische, renale, hyperglykämische, medikamenten- oder drogeninduzierte), eine Wernicke-Enzephalopathie, entzündliche/infektiöse Erkrankungen (virale Enzephalitiden, Vaskulitiden, SLE, HIV, SSPE, MS), die steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmunthyreoiditis (SREAT; früher Hashimoto-Enzephalopathie), weiterhin Mitochondriopathien (MELAS und andere), Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (CJD) sowie andere neurodegenerative dementielle Erkrankungen.

1.3.6 Therapie

Für die Therapie der spezifischen antikörpervermittelten Enzephalitiden gibt es derzeit keine Leitlinie. Die Behandlung orientiert sich an den Erfahrungen anderer autoimmunvermittelter Erkrankungen und den publizierten Erfahrungen vor allem bei der zahlenmäßig häufigsten Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis.

Bei paraneoplastischer Genese stellt die Detektion und Tumorentfernung ein primäres Ziel bei den antikörpervermittelten Enzephalitiden dar. Zudem zeichnet sich bei diesen Erkrankungen wie z. B. bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ein besserer Langzeitverlauf bei frühem Therapiebeginn ab, sodass ein möglichst frühzeitiger und aggressiver Beginn einer immunmodulatorischen bzw. immunsuppressiven Therapie wichtig erscheint.

Negative Folgen für die eventuell zugrundeliegende Tumorerkrankung scheinen hierbei nicht zu bestehen, sodass diese Therapieverfahren ergänzend zur Tumorsuche/-therapie unmittelbar nach Stellung der Verdachtsdiagnose einer antikörpervermittelten Enzephalitis und Ausschluss der wichtigsten Differenzialdiagnosen eingesetzt werden können.

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (► www.dgn.org) zur Behandlung von paraneoplastischen Syndromen empfehlen, zunächst einen hochdosierten Steroid-„Stoß“ durchzuführen ($5 \times 500\text{--}1000\text{ mg i.v.}$). Bei den antikörpervermittelten Enzephalitiden gegen neuronale Oberflächenstrukturen wird, abgeleitet von den Erfahrungen mit der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, aufgrund der Immunpathogenität dieser Antikörper und des häufig akuten Verlaufs als Primärtherapie zudem eine Immunabsorption oder Plasmapherese mit z. B. 5 Zyklen oder seltener eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) in einer Dosierung von $0,4\text{ g/kg}$ Körpergewicht an fünf aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Bei fehlender klinischer Besserung nach 14 Tagen oder schwerem/progredientem Krankheitsbild kommt eine Sekundärtherapie, häufig Rituximab oder/und Cyclophosphamid, in Betracht. Rituximab entweder mit 1000 mg im Abstand von 2 Wochen (Gesamtdosis 2000 mg) oder monatlich $375\text{ mg/m}^2\text{ KOF}$ für 4 Monate. Cyclophosphamid wird in einer Dosis von $600\text{--}800\text{ mg/KOF i.v.}$ alle 4 Wochen für 6 Monate empfohlen. Bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis wird bei den überwiegend betroffenen jungen Frauen aufgrund des Nebenwirkungsprofils Rituximab bevorzugt. Für die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis zeichnet sich eine geringere Rezidivrate bei Einsatz einer Sekundärtherapie ab.

Bei Patienten mit Anti-LGI-1-Rezeptor-Antikörpern besteht häufiger ein gutes Ansprechen auf Kortikoide, sodass häufiger erneute Steroidbehandlungen als andere sekundäre Eskalationstherapien zur Anwendung kommen. Gelegentlich sind aber auch immunsuppressive Sekundärtherapien erforderlich. Neben Rituximab, das aufgrund des Wirkmechanismus sinnvoll erscheint, können auch andere Therapien wie z. B. Azathioprin eingesetzt werden.

Bislang schwer aus der Datenlage zu beurteilen ist, inwiefern eine längerfristige immunsuppressive Therapie zur Beeinflussung des Langzeitverlaufs und zur Verminderung der Rezidivrate notwendig ist. Bei den

paraneoplastischen Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitiden ist nach Tumorresektion die Rezidivrate geringer, sodass häufig von einer längerfristigen Immunsuppression abgesehen wird. Ansonsten kommen insbesondere bei den Erkrankungen mit höherer Rezidivrate z. B. Anti-AMPA-Rezeptor-Enzephalitis verschiedene Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, oder Methotrexat zum Einsatz. Ein fehlendes Ansprechen auf die Therapie oder ein Rezidiv sollte immer auch eine erneute Tumorsuche zur Folge haben.

Die symptomatische Therapie mit Antikonvulsiva, Neuroleptika und Antidepressiva richtet sich nach den begleitenden neuropsychiatrischen Symptomen bzw. epileptischen Anfällen.

Für die Prognose scheint die Art der assoziierten Antikörper richtungsweisend zu sein. Insgesamt ist sie jedoch bei Vorliegen von Antikörpern gegen neuronale Oberflächenstrukturen deutlich günstiger als bei Assoziation mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene (Hu, Ma2, CV2/CRMP) oder bei Fällen, in denen sich keine antineuronalen Ak nachweisen lassen.

Aufgrund der Seltenheit einzelner Untergruppen und teils unbekannten Antikörpern bei autoimmunvermittelten Enzephalitiden erscheint es sinnvoll, Patienten in übergeordnete Datenregister einzuschließen (für Deutschland z. B. ► <http://www.generate-net.de/>), um durch weiterführende Forschung und systematische Analysen die bestmögliche Versorgung zu ermöglichen.

1.3.7 Rasmussen-Enzephalitis

Bei der Rasmussen-Enzephalitis (RE) handelt es sich um eine sehr seltene, schwer verlaufende und überwiegend im Kindesalter beginnende, vermutlich immunvermittelte chronisch fokale Entzündung des Hirnparenchyms einer der beiden Großhirnhemisphären. Nach einem Verlauf über Monate bis Jahre führt diese Erkrankung zu einer fortschreitenden Zerstörung dieser Hemisphäre mit nachfolgender

unilateraler Atrophie. Dieses Krankheitsbild wurde erstmalig 1958 von Theodore Rasmussen und Mitarbeitern beschrieben und wurde namensgebend für diese Form der Enzephalitis. Die Inzidenz beträgt etwa 2 auf 10.000.000 pro Jahr bei Kindern und Jugendlichen.

Die RE ist als eine sporadische Erkrankung anzusehen. Von einzelnen Autoren wird eine familiäre Prädisposition diskutiert. Belege für eine genetische Komponente gibt es jedoch nicht. Es besteht keine regionale Häufung. Die betroffenen Kinder (keine Geschlechtspräferenz) sind zu Beginn der Erkrankung in 85 % der Fälle jünger als 10 Jahre, aber auch die Erstmanifestation im Adoleszenz- oder Erwachsenenalter (bis 40 Jahre) ist beschrieben und dann meist mit einem langsameren Verlauf und geringerer Schwere der Ausprägung assoziiert.

Pathophysiologisch wird von einer Autoimmunerkrankung ausgegangen, da sich hirnbioptisch gegen Neurone und Astrozyten gerichtete zytotoxische CD8-positive T-Lymphozyten finden. In einem Teil dieser T-Zellen findet sich das Protein Granzym B, welches in den Zielzellen der zytotoxischen T-Zellen eine Apoptose auslöst. Wodurch diese Reaktion initial getriggert wird und welche Antigene hierbei erkannt werden, bleibt unklar. Daneben wird aufgrund von Berichten über den DNA-Nachweis von CMV, EBV, Entero- und Flaviviren auch eine chronische Virusinfektion als Ursache diskutiert.

Der Krankheitsbeginn, der mit einem fieberhaften Infekt assoziiert sein kann, ist charakterisiert durch fokale oder generalisierte epileptische Anfälle, die im Verlauf an Frequenz zunehmen. Charakteristisch sind medikamentös schwer beeinflussbare oder pharmakoresistente epileptische Anfälle, oft in Form von einfach-fokalen Anfällen wie einer Epilepsia partialis continua, welche sich bei etwa der Hälfte der Betroffenen entwickelt, aber auch sekundär generalisierten Anfällen.

Klinisch finden sich eine langsam progrediente Hemiparese, Hemianopsie, kognitive Störungen, Myoklonien und bei Befall der sprachdominanten Hemisphäre eine Aphasie.

Eine kontralaterale Atrophie kann manchmal gefunden werden, ein bilateraler entzündlicher Befall ist in der Literatur nur sehr selten beschrieben worden. Bei etwa 10 % der Patienten können sich weitere Abnormitäten wie eine kortikale Dysplasie, Gefäßmissbildung oder tuberöse Sklerose finden.

■ Diagnostik der RE

Diagnosekriterien ■ Tab. 1.25 zeigt die von einer europäischen Konsensusgruppe vorgeschlagenen weiterhin gültigen diagnostischen Kriterien für die Rasmussen-Enzephalitis, welche klinische, elektroenzephalographische, neuroradiologische und histopathologische Aspekte umfasst. Die Diagnose einer RE kann gestellt werden, wenn entweder alle drei Kriterien des Teils A (charakteristische Kombination von Befunden) oder zwei Kriterien des Teils B (Nachweis der Progredienz der Erkrankung) erfüllt sind, wobei die Punkte des Teils B erst geprüft werden sollen, wenn die Punkte des Teils A nicht erfüllt sind. Falls anhand aller Kriterien des Teils A und der Punkte 1 und 2 des Teils B die Diagnose einer RE weiterhin nicht gestellt werden kann, ist die Indikation einer Hirnbiopsie zur Diagnosesicherung gegeben.

Im Liquor findet sich bei 50 % der Patienten ein unauffälliger Befund für Zellzahl und Proteingehalt. Bei den übrigen Patienten kann eine moderate Pleozytose (16–70/μl) mit überwiegend Lymphozyten nachgewiesen werden und eine Schrankenstörung mit leichter Proteinerhöhung auftreten. Eine intrathekale IgG-Synthese bzw. oligoklonale Banden fanden sich bei bis zu 67 % der Patienten.

Bildmorphologisch finden sich im MRT eine charakteristische unilaterale hemisphärische fokale Atrophie mit hyperintensiven Veränderungen in der grauen oder weißen Substanz der betroffenen Hemisphäre in der T2-/FLAIR-Wichtung. Oft finden sich zu Beginn eine Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume mit Akzentuierung im Bereich der insulären, periinsulären und frontalen Regionen sowie eine Atrophie des ipsilateralen Kaudatuskopfes.

Tab. 1.25 Diagnostische Kriterien für die Rasmussen-Enzephalitis. (Nach Bien 2005)

Teil A	
1. Klinische Zeichen	Fokale Anfälle (mit oder ohne Epilepsia partialis continua) <i>und</i> unilaterale kortikale Defizite
2. EEG	Unihemisphärische Verlangsamung mit oder ohne epileptiforme Aktivität <i>und</i> unilateraler Anfallsbeginn
3. Hirn-MRT	Unihemisphärische fokale kortikale Atrophie und mindestens einer der beiden folgenden Punkte: – Hyperintensens T2/FLAIR-Signal in der grauen oder weißen Substanz – Hyperintensens Signal oder Atrophie des ipsilateralen Kaudatuskopfes
Teil B	
1. Klinische Zeichen	Epilepsia partialis continua <i>oder</i> progredientes* unilaterales kortikales Defizit
2. Hirn-MRT	Progrediente* unihemisphärische fokale kortikale Atrophie
3. Histopathologie	T-Zell-dominierte Enzephalitis mit aktivierten Mikrogliazellen (typischer-, aber nicht notwendigerweise mit Formierung von Mikroglia Knötchen) Zahlreiche parenchymatöse Makrophagen B-Zellen oder Plasmazellen oder virale Einschlusskörperchen schließen die Diagnose RE aus

*„Progredient“ bedeutet, dass mindestens zwei sequenzielle klinische oder MR-tomographische Untersuchungen nötig sind, um die entsprechenden Kriterien erfüllen zu können. Eine klinische Progredienz ist dann gegeben, wenn jede der Untersuchungen ein neurologisches Defizit zeigt und dieses über die Zeit zunimmt. Eine progrediente Hemiatrophie liegt vor, wenn jedes der MRT eine Hemiatrophie zeigt und diese über die Zeit zunimmt.

Im EEG können sich eine diffuse fokale Verlangsamung über der betroffenen Hemisphäre mit polymorphen Theta- und Delta-Wellen sowie Spike-wave-Aktivität zeigen, mit Akzentuierung über den temporalen und zentralen Ableitungen. Jedoch können auch über der gesunden Hemisphäre eine Verlangsamung der Grundaktivität und epileptische Potenziale gefunden werden.

Da eine frühzeitige Diagnosestellung von großer Bedeutung ist, um einen langfristigen Immuntherapie zu beginnen und irreversiblen Untergang von Gehirngewebe und -funktion zu verhindern, kann bei Nichterfüllen der diagnostischen Kriterien eine Hirnbiopsie indiziert sein (s. oben). Empfohlen wird eine offene Biopsie von Meningen, grauer und weißer Substanz in einem MR-morphologisch betroffenen Areal, vorzugsweise frontal oder temporal.

Histopathologisch finden sich im aktiven Stadium Mikroglia Knötchen, perivenöse,

überwiegend CD8-positive T-Lymphozyteninfiltrate, welche Granzym B-Partikel (GrB) enthalten können, Neuronophagie und Gliafaserreaktion, in späteren Stadien Neuronenverlust, Gliose, einzelne Lymphozyteninfiltrate und Atrophie der betroffenen Hemisphäre.

■ Therapie

Ziel ist die Verhinderung eines weiteren Gewebeunterganges und die Verminderung der Anfallsfrequenz. Daher sind eine frühe Diagnosestellung und der damit verbundene Beginn einer Immuntherapie von großer Bedeutung, um einen irreversiblen Untergang von Gehirngewebe und -funktion zu verhindern.

Aufgrund der Seltenheit der RE existieren keine evidenzbasierten Empfehlungen. Grundsätzlich bestehen bei der RE operative, immunmodulatorische/immunsuppressive und symptomatische Behandlungsansätze.

Bei progredientem chronisch-entzündlichem Prozess der RE bestehen für folgende Immuntherapien erfolgreiche Fallberichte hinsichtlich einer langfristigen Verbesserung des Outcomes und Verhinderung eines weiter fortschreitenden Gewebe- und Funktionsverlustes:

- (Langzeit-)Kortikosteroide: Beginn mit hochdosierter i.v. Stoßtherapie und anschließender langsamer Reduktion p.o. auf eine Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle. Diese Bolusbehandlung kann auch beim Durchbrechen eines Status epilepticus erfolgreich sein.
- I.v. Immunglobuline: Beginn mit 0,4 g/kg KG/d über 3–5 Tage, Fortführung 0,4–2,0 g/kg KG in monatlichen Intervallen. Eine Kombination mit Steroiden ist bei unzureichendem Therapieerfolg möglich. Laut der Literatur insbesondere bei Auftreten der RE im Erwachsenenalter mit gutem Ansprechen verbunden.
- Plasmapherese/Immunadsorption: 3–6 Zyklen an aufeinanderfolgenden oder alternierenden Tagen, Wiederholung alle 2–8 Wochen. Bei der selektiven Immunadsorption mit Protein A wurden Therapieerfolge bei Auftreten der RE im Erwachsenenalter beschrieben.
- Tacrolimus p.o.: In einer Behandlungsserie von 7 Patienten konnte ein Therapieerfolg hinsichtlich neurologischer Funktionen und Progressionsrate der Hemiatrophie erzielt werden, ohne jedoch das Outcome der epileptischen Anfälle zu beeinflussen. Relevante Nebenwirkungen von Tacrolimus wurden bei diesen Patienten nicht beobachtet.

Der Effekt der jeweiligen Immuntherapie sollte regelmäßig (alle 6–12 Monate) überprüft werden und bei einem (klinisch und bildmorphologisch) weiteren Fortschreiten gewechselt werden. Auch für die Behandlungsdauer existieren aufgrund der Seltenheit der RE keine Richtlinien, sodass bei einem Sistieren der Krankheitsaktivität die

Fortführung dieser Immuntherapie für weitere 2–3 Jahre überlegt werden sollte, bevor ein Reduktionsversuch erfolgt.

Antikonvulsiva sind in den meisten Fällen refraktär hinsichtlich der Epilepsia partialis continua, während die einfach fokalen und sekundär generalisierten Anfälle pharmakologisch besser zu beeinflussen sind.

Eine operative Hemisphärektomie oder Hemisphärotomie sollte zur Anfallsbehandlung nur durchgeführt werden, wenn keine relevante Verschlechterung der neurologischen und sprachlichen Funktionen zu erwarten ist, also eher später im Verlauf bei hochgradiger Hemiparese/-plegie oder nach gründlichem Abwägen des zu erwartenden Nutzen gegenüber den Defiziten. Unter diesen Voraussetzungen ist die Wirksamkeit der Operation unumstritten. Bei Teilresektionen wird meist nur eine kurzfristige Anfallsreduktion erreicht. Eine Anfallsfreiheit kann nach Literaturangaben in 62,5–85 % der Fälle erreicht werden. Die neurologischen Defizite bessern sich durch eine Operation nicht.

■ Verlauf

Ohne Behandlung ist der Verlauf der RE charakterisiert durch eine progrediente Atrophie der betroffenen Hemisphäre und dem damit verbundenen Verlust der hier repräsentierten Funktionen. Entsprechend der Lokalisation können sich eine hochgradige Hemiparese, Hemianopsie, kognitive Defizite und bei Befall der sprachdominanten Hemisphäre eine Aphasie entwickeln. Auch letale Verläufe sind beschrieben. Eine frühzeitige immunsuppressive oder immunmodulatorische Behandlung kann diesen Verlauf verlangsamen oder sogar stoppen. Patienten, bei denen die (schwer behandelbaren) epileptischen Anfälle im Vordergrund stehen, scheinen weniger von diesen Behandlungsoptionen zu profitieren, da die Epilepsie kaum durch die Immuntherapie zu beeinflussen ist. Bei diesen Patienten ist die funktionelle Hemisphärektomie das Behandlungsverfahren der ersten Wahl mit einer hohen Chance auf eine dauerhafte Anfallsfreiheit.

■ Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch sind folgende Erkrankungen relevant: einseitige Dysplasien/Malformationen, Schlaganfall, Gliomatosis cerebri, Tumoren, Immunvaskulitiden, chronische Virusenzephalitiden, paraneoplastische und nichtparaneoplastische (limbische) Enzephalitiden, Sarkoidose, HIV, andere ZNS-Entzündungen, CJD, Tumore, metabolische Störungen, Mitochondriopathien.

Literatur

Literatur zu Abschn. 1.1

- Alusi SH, Worthington J, Glickman S, Bain PG (2001) A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain* 124:720–730
- Ascherio A, Munger KL (2016) Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention – an update. *Semin Neurol* 36(2):103–114
- Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH (2008) Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler* 14:1127–1130
- Capello E, Mancardi GL (2004) Marburg type and Balo's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 25(Suppl 4):361–363
- Chiaravalloti ND, DeLuca J (2008) Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7:1139–1151
- Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A (2010) Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 9:438–446
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, and Kappos L (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362:402–415
- Coles AJ, Compston DA, Selma J, Lake SL, Moran S, Margolin DH, Norris K, Tandon PK (2008) Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 359:1786–1801
- Comi G, De SN, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitendhaag BM et al (2012) Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11 (1): 33–41
- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, and Filippi M (2009) Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 374: 1503–1511
- Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, Gold R, Havrdova E, Komoly S, Selma J, Sharrack B, and Filippi M (2008) Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 371: 2085–2092
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T (1998) Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med* 339:285–291
- Cree BA (2014) Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol* 122:193–209
- Dippel FW, Mäurer M, Schinzel S, Müller-Bohn T, Larisch K (2015) Krankenversicherungsdaten bestätigen hohe Prävalenz der Multiplen Sklerose. *Akt Neurol* 42(4):191–196
- Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, Gallo A, Tedeschi G (2017) The role of diet in multiple sclerosis: a review. *Nutr Neurosci* 24:1–14
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O et al (2016) MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 15:292–303
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M et al (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367 (12): 1087–1097
- Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S (2005) The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 4:111–121
- Garren H, Robinson WH, Krasulova E, Havrdova E, Nadj C, Selma J, Losy J, Nadj I, Radue EW, Kidd BA, Giannetti J, Tersini K, Utz PJ, Valone F, Steinman L (2008) Phase 2 trial of a DNA vaccine encoding myelin basic protein for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 63: 611–620
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg SP, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ (2010) A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362: 416–426
- Gold R et al (2012) Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, ► www.dgn.org
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selma J et al (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367 (12): 1098–1107
- Hartung HP, Aktas O, Menge T, Kieseier BC (2014) Immune regulation of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 122:3–14
- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T (2002)

- Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 360: 2018–2025
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B et al (2017) Ocrelizumab versus Interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 376 (3): 221–234
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH (2008) B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 358: 676–688
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser SL, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH (2009) Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 66: 460–471
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG (2017) What is new in symptomatic MS treatment: Part 1-introduction and methodical approach, ataxia and tremor. *Nervenarzt* 88 (12): 1421–1427
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG (2017) What is new in symptomatic MS treatment: Part 2-gait disorder and spasticity. *Nervenarzt* 88 (12): 1428–1434
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG (2018) What is new in symptomatic MS treatment: Part 3-bladder dysfunction. *Nervenarzt* 89 (2): 184–192
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG (2018) New aspects of symptomatic MS treatment: Part 4-sexual dysfunction and eye movement disorders. *Nervenarzt* 89 (2): 193–197
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG (2017) New aspects of symptomatic MS treatment: Part 5 – fatigue. *Nervenarzt*. <https://10.1007/s00115-017-0442-8>
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P, Seidel D, Albrecht H, Starck M, Meuth SG (2017) New aspects of symptomatic MS treatment: Part 6 – cognitive dysfunction and rehabilitation. *Nervenarzt*. <https://10.1007/s00115-017-0443-7>
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschield CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, and Sandrock AW (2000) Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 343: 898–904
- Jörg S, Grohme DA, Erzler M, Binsfeld M, Haghikia A, Müller DN, Linker RA, Kleinewietfeld M (2016) Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis. *Cell Mol Life Sci* 73(24):4611–4622
- Kapoor R, Furby J, Hayton T, Smith KJ, Altmann DR, Brenner R, Chataway J, Hughes RA, and Miller DH (2010) Lamotrigine for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 9: 681–688
- Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalban X, Hartung HP, Hemmer B et al (2016) The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology* 87 (10): 978–987
- Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F et al (2011) Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 378 (9805): 1779–1787
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, and Burtin P (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362: 387–401
- Kleinschnitz C, Meuth SG, Kieseier BC, Wiendl H (2007) Update on pathophysiologic and immunotherapeutic approaches for the treatment of multiple sclerosis. *Nervenarzt* 78:883–911
- Klotz L, Berthele A, Brück W, Chan A, Flachenecker P, Gold R, Haghikia A, Hellwig K, Hemmer B, Hohlfeld R, Korn T, Kümpef T, Lang M, Limmroth V, Linker RA, Meier U, Meuth SG, Paul F, Salmen A, Stangel M, Tackenberg B, Tumani H, Warnke C, Weber MS, Ziemssen T, Zipp F, Wiendl H (2016) Monitoring of blood parameters under course-modified MS therapy : Substance-specific relevance and current recommendations for action. *Nervenarzt* 87 (6): 645–659
- Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J (2008) Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 49:948–953
- Kolber P, Luessi F, Meuth SG, Klotz L, Korn T, Trebst C, Tackenberg B, Kieseier B, Kümpef T, Fleischer V, Tumani H, Wildemann B, Lang M, Flachenecker P, Meier U, Brück W, Limmroth V, Haghikia A, Hartung HP, Stangel M, Hohlfeld R, Hemmer B, Gold R, Wiendl H, Zipp F (2015) [Current aspects of therapy conversion for multiple sclerosis]. *Nervenarzt* 86 (10): 1236–1247
- Leake JA, Albani S, Kao AS et al (2004) Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 23:756–764
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83:1–9
- McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazib-rada G, Molyneux P, Nicholas R, Palace J, Pearson OR, Rog D, Young CA (2016) Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87 (2): 117–125

- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F (2018)ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 24 (2): 96–120
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G et al (2017) Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 376 (3): 209–220
- Moore P, Harding KE, Clarkson H, Pickersgill TP, Wardle M, Robertson NP (2013) Demographic and clinical factors associated with changes in employment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 19(12):1647–1654
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG (2000) Multiple sclerosis. *New Engl J Med* 343:938–952
- O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard JP et al (2016) Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 86 (10): 920–930
- Pearce JM (2007) Balo's encephalitis periaxialis concentrica. *Eur Neurol* 57:59–61
- Pender MP, Burrows SR (2014) Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. *Clin Transl Immunology* 3(10):e27
- Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D (2014) Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. *Nervenarzt* 85:990–998
- Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC (2017) Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Mult Scler Relat Disord* 14:35–45
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, and Sandrock AW (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354: 899–910
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the „McDonald Criteria“ *Ann Neurol* 69:292–302
- Poser CM, Goutieres F, Carpentier MA, Aicardi J (1986) Schilder's myelinoclastic diffuse sclerosis. *Pediatrics* 77:107–112
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F (1991) Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41:685–691
- Rolak LA, Fleming JO (2007) The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist* 13:57–72
- Rovira A, Wattjes MP, Tintore M et al (2015) Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol* 11:471–482
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW (2006) Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354:911–923
- Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC (2013) Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 81:184–192
- Selmaj K, Li DK, Hartung HP, Hemmer B, Kappos L, Freedman MS et al (2013) Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol* 12 (8): 756–767
- Selter RC, Hemmer B (2013) Update on immunopathogenesis and immunotherapy in multiple sclerosis. *Immunotargets Ther* 2:21–30
- Seze J de, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, and Vermersch P (2004) Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler* 10: 596–597
- Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, Zhang A, Pellegrini F, Wiendl H, Belachew S, Hyde R, Verheul F, Lugaresi A, Havrdova E, Horáková D, Grammond P, Duquette P, Prat A, Iuliano G, Terzi M, Izquierdo G, Hupperts RM, Boz C, Pucci E, Giuliani G, Sola P, Spitaleri DL, Lechner-Scott J, Bergamaschi R, Grand'Maison F, Granella F, Kappos L, Trojano M, Butzkueven H (2016) Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN- β or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract* 6 (2): 102–115
- Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, Zhang A, Pellegrini F, Wiendl H, Belachew S, Hyde R, Verheul F, Lugaresi A, Havrdova E, Horáková D, Grammond P, Duquette P, Prat A, Iuliano G, Terzi M, Izquierdo G, Hupperts RM, Boz C, Pucci E, Giuliani G, Sola P, Spitaleri DL, Lechner-Scott J, Bergamaschi R, Grand'Maison F, Granella F, Kappos L, Trojano M, Butzkueven H (2016) Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN- β or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract* 6 (2): 102–115
- Seze J de, Chapelotte M, Delalande S, Ferriby D, Stojkovic T, and Vermersch P (2004) Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Mult Scler* 10: 596–597
- Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC (2015) Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 8 (1): 3–13
- Swingler RJ, Compston DA (1992) The morbidity of multiple sclerosis. *Q J Med* 83:325–337
- Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS (2007) Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 68:23–36
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17:162–73

- The optic neuritis study group (2008) Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 65:727–732
- Tranchant C, Bhatia KP, Marsden CD (1995) Movement disorders in multiple sclerosis. *Mov Disord* 10:418–423
- Williamson EML, Berger JR (2017) Diagnosis and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple sclerosis therapies. *Neurotherapeutics* 14 (4): 961–973
- Xia L, Lin S, Wang ZC et al (2009) Tumefactive demyelinating lesions: nine cases and a review of the literature. *Neurosurg Rev* 32:171–179
- Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S (2015) Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 28(3):206–219
- Zimmermann C, Hohlfeld R (1999) 'Fatigue' in multiple sclerosis. *Nervenarzt* 70:566–574

Literatur zu Abschn. 1.2

- Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M et al (2014) Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology* 82(15):1302–1306
- Ayzenberg I, Schollhammer J, Hoepner R, Hellwig K, Ringelstein M, Aktas O et al (2016) Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *J Neurol* 263(3):575–582
- Bichuetti DB, Oliveira EM, Boulos FC, Gabbai AA (2012) Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients. *Arch Neurol* 69(7):938–939
- Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A et al (2009) Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 256(11):1891–1898
- Chitnis T, Ness J, Krupp L, Waubant E, Hunt T, Olsen CS et al (2016) Clinical features of neuromyelitis optica in children: US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology* 86(3):245–252
- Elsone L, Kitley J, Luppe S, Lythgoe D, Mutch K, Jacob S et al (2014) Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler* 20(11):1533–1540
- Huh SY, Kim SH, Hyun JW, Joung AR, Park MS, Kim BJ et al (2014) Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2014 71(11):1372–1378
- Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E et al (2009) Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 66(9):1128–1133
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C et al (2012) Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 9:14
- Jeong IH, Park B, Kim SH, Hyun JW, Joo J, Kim HJ (2016) Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler* 22(3):329–339
- Kim SH, Kim W, Li XF, Jung JJ, Kim HJ (2011) Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol* 68(11):1412–1420
- Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ (2013) A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 70(9):1110–1117
- Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, Joung A, Jo HJ, Hwang SH et al (2015) Treatment outcomes with rituximab in 100 patients with neuromyelitis optica: influence of FCGR3A polymorphisms on the therapeutic response to rituximab. *JAMA Neurol* 72(9):989–995
- Kim SM, Woodhall MR, Kim JS, Kim SJ, Park KS, Vincent A et al (2015) Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2(6):e163
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kumpfel T, Linker RA, Hartung HP et al (2012) Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 69(2):239–245
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B et al (2016) Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 79(2):206–216
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K et al (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364(9451):2106–2112
- Lin J, Xue B, Chen Z, Huang X, Pang W, Quan W et al (2016) Effects of early using azathioprine in the acute phase in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Int J Neurosci* 4:1–8
- Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M (2014) Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol* 71(3):324–330
- Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdies LA, Havla J et al (2011) Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 76(15):1310–1315
- Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF et al (2013) Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica

- spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 12(6):554–562
- Qiu W, Kermod AG, Li R, Dai Y, Wang Y, Wang J et al (2015) Azathioprine plus corticosteroid treatment in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* 22(7):1178–1182
- Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stogbauer F et al (2015) Long-term therapy with Interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 72(7):756–763
- Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, Ertl-Wagner B, Thaler FS, Schuh E et al (2016) Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 3(5):e257
- Tenembaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M et al (2016) Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 87(9 Suppl 2): 59–66
- Trebst C, Berthele A, Jarius S, Kumpfel T, Schippling S, Wildemann B et al (2011a) Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica : consensus recommendations of the neuromyelitis optica study group. *Nervenarzt* 82:768–777
- Trebst C, Raab P, Voss EV, Rommer P, Abu-Mugheisib M, Zettl UK et al (2011b) Longitudinal extensive transverse myelitis – it's not all neuromyelitis optica. *Nat Rev Neurol* 7(12):688–698
- Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B et al (2014) Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 261(1):1–16
- Wandinger KP, Stangel M, Witte T, Venables P, Charles P, Jarius S et al (2010) Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 62(4):1198–2000
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW et al (1999) A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46(6):878–886
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al (2015) International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85(2):177–189
- Wingerchuk DM (2007) Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist* 13(1):2–11
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG (2008) Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 10(1):55–66
- Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I, Nishimura H, Yashima-Yamada M, Nakamura M et al (2013) Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Intern Med* 52(9):969–972
- ### Literatur zu Abschn. 1.3
- Armangue T, Leypoldt F, Malaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C et al (2014) Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 75:317–323
- Bauer J, Elger CE, Hans VH, Schramm J, Urbach H, Lassmann H, Bien CG (2007) Astrocytes are a specific immunological target in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 62(1):67–80
- Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, Urbach H, Helmstaedter C, Grunwald T, Schaller C, Elger CE (2000) Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 55(12):1823–1828
- Bien CG, Gleissner U, Sassen R, Widman G, Urbach H, Elger CE (2004) An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 62(11):2106–2109
- Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, Lassmann H, Mantegazza R, Villemure JG, Spreafico R, Elger CE (2005) Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain* 128(Pt 3):454–471
- Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S (1960) Subacute encephalitis of later adult life mainly affecting the limbic areas. *Brain* 83:357–368
- Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, Vincent A (2001) Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 50(1):73–78
- Chinchilla D, Dulac O, Robain O, Plouin P, Ponsot G, Pinel JF, Graber D (1994) Reappraisal of Rasmussen's syndrome with special emphasis on treatment with high doses of steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(11):1325–1333
- Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR (1968) „Limbic encephalitis“ and its association with carcinoma. *Brain* 91(3):481–496
- Dalmau J (2008) Limbic encephalitis and variants related to neuronal cell membrane autoantigens. *Rinsho Shinkeigaku* 48(11):871–874
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7(12):1091–1098
- Dogan OM, Deuretzbacher D, Haensch CA, Hagedorn HJ, Halve S, Isenmann S et al (2015) Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:965–972
- Gold M, Pul R, Bach JP, Stangel M, Dodel R (2012) Pathogenic and physiological autoantibodies in the central nervous system. *Immunol Rev* 248:68–86
- Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G, Mantegazza R, Giordano L, Villani F, Capovilla G, Vigeveno F, Bernardina BD, Spreafico R, Antozzi C

- (2003a) Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 61(12):1807–1810
- Granata T, Gobbi G, Spreafico R, Vigeveno F, Capovilla G, Ragona F, Freri E, Chiapparini L, Bernasconi P, Giordano L, Bertani G, Casazza M, Dalla Bernardina B, Fusco L (2003b) Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis. *Neurology* 60(3):422–425
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D et al (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 10:835–844
- Graus F, Saiz A, Lai M, Bruna J, López F, Sabater L, Blanco Y, Rey MJ, Ribalta T, Dalmau J (2008) Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology* 71(12):930–936
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T et al (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15:391–404
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J (2000) Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123(Pt 7):1481–1494
- Hart YM, Cortez M, Andermann F, Hwang P, Fish DR, Dulac O, Silver K, Fejerman N, Cross H, Sherwin A et al (1994) Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids or immunoglobulins in 19 patients. *Neurology* 44(6):1030–1036
- Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A (2010) Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 133(9):2734–2748
- Jeffery OJ, Lennon VA, Pittock SJ, Gregory JK, Britton JW, McKeon A (2013) GABAB receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. *Neurology* 81:882–887
- Johnson N, Henry C, Fessler AJ, Dalmau J (2010) Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 75(16):1480–1482
- Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen MB, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Iizuka T, Guzman M, Graus F, Moss SJ, Balice-Gordon R, Dalmau J (2010) Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 9(1):67–76
- Leypoldt F, Wandinger KP (2014) Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol* 175:336–348
- Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J (2015) Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci* 1338:94–114
- Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, Baruzzi A, Carey T, Gambetti P, Lugaresi E, Montagna P (2001) Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 124(Pt 12):2417–2426
- Linke R, Schroeder M, Helmberger T, Voltz R (2004) Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis. *Neurology* 63(2):282–286
- Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG (2010) Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 67(4):470–478
- Mantegazza R, Bernasconi P, Baggi F, Spreafico R, Ragona F, Antozzi C, Bernardi G, Granata T (2002) Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures. *J Neuroimmunol* 131(1–2):179–185
- Martinez-Hernandez E, Arino H, McKeon A, Iizuka T, Titulaer MJ, Simabukuro MM et al (2016) Clinical and immunologic investigations in patients with Stiff-Person spectrum disorder. *JAMA Neurol* 73:714–720
- Matà S, Muscas GC, Naldi I, Rosati E, Paladini S, Cruciatti B, Bisulli F, Paganini M, Mazzi G, Sorbi S, Tinuper PJ (2008) Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Neuroimmunol* 199(1–2):155–159
- Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M, Kanesaka T, Ogata T, Hattori T (2002) Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 201(1–2):85–88
- Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB (1992) The syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. A study based on the MNI series of 48 cases. *Adv Neurol* 57:419–433
- Parpia AS, Li Y, Chen C, Dhar B, Crowcroft NS (2016) Encephalitis, Ontario, Canada, 2002–2013. *Emerg Infect Dis* 22
- Quartuccio N, Caobelli F, Evangelista L, Alongi P, Kirienko M, De BV et al (2015) The role of PET/CT in the evaluation of patients affected by limbic encephalitis: a systematic review of the literature. *J Neuroimmunol* 284:44–48
- Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J (2007) A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol* 3(5):291–296
- Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D (2012) Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 79:1094–1100

- Sonderen A van, Arino H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Kortvelyessy P, Wandinger KP et al (2016) The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology* 87(5):521–528
- Tobias SM, Robitaille Y, Hickey WF, Rhodes CH, Nordgren R, Andermann F (2003) Bilateral Rasmussen encephalitis: postmortem documentation in a five-year-old. *Epilepsia* 44(1):127–130
- Urbach H, Sassen R, Soeder BM, Flacke S, Becker A, Bien CG (2006a) Serial MRI in patients with acquired hippocampal sclerosis. *Clin Neuroradiol* 16:47–52
- Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG (2006b) Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology* 48(6):380–386
- Villani F, Pincherle A, Antozzi C, Chiapparini L, Granata T, Michelucci R, Rubboli G, Simone I, Bellomo R, Spreafico R (2006) Adult-onset Rasmussen's encephalitis: anatomical-electrographic-clinical features of 7 Italian cases. *Epilepsia* 47(Suppl 5):41–46
- Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J (2004) Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127(Pt 3):701–712
- Watson R, Jiang Y, Bermudez I, Houlihan L, Clover L, McKnight K, Cross JH, Hart IK, Roubertie A, Valmier J, Hart Y, Palace J, Beeson D, Vincent A, Lang B (2004) Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 63(1):43–50
- Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, Antoine JC, Tronc F, Cottin V, Ternamian PJ, Trouillas P, Honnorat J (2004) FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *Brain* 127(Pt 10):2331–2338
- Zuliani L, Saiz A, Tavalato B, Giometto B, Vincent A, Graus F (2007) Paraneoplastic limbic encephalitis associated with potassium channel antibodies: value of anti-glial nuclear antibodies in identifying the tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(2):204–205



Immunneuropathien

*Mathias Mäurer, Reinhard Kiefer, Hermann Müller-Vahl
und Carsten Wessig*

- 2.1 Akute immunvermittelte Neuropathien – 106**
 - 2.1.1 Immunpathogenese – 106
 - 2.1.2 Guillain-Barré-Syndrom – 106
 - 2.1.3 Weitere klinische Varianten – 115
- 2.2 Chronische Immunneuropathien – 116**
 - 2.2.1 Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie – 116
 - 2.2.2 Paraproteinämische Polyneuropathie – 119
 - 2.2.3 Multifokale motorische Neuropathie (MMN) – 122
- 2.3 Neuralgische Amyotrophie – 125**
- 2.4 Neuropathologie entzündlicher Neuropathien – 129**
 - Literatur – 136**

2.1 Akute immunvermittelte Neuropathien

Mathias Mäurer

Zu den akuten immunvermittelten Neuropathien zählen das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) mit seinen axonalen Subtypen, das Miller-Fisher-Syndrom (MFS), die Polyneuritis cranialis und die sehr seltene akute Pandysautonomie. Diese akut bis subakut verlaufenden Neuropathien entwickeln sich häufig im Gefolge einer Infektion und erreichen im Gegensatz zu chronischen immunvermittelten Neuropathien ihre maximale klinische Ausprägung innerhalb von 4 Wochen. Das wesentliche pathogenetische Prinzip akuter immunvermittelter Neuropathien ist – v. a. in unseren Breiten – eine Autoimmunreaktion gegen Bestandteile des peripheren Myelins mit daraus resultierender Demyelinisierung und einer in diesem Zusammenhang auftretenden sekundären axonalen Schädigung.

2.1.1 Immunpathogenese

Die meisten Erkenntnisse zur Immunpathogenese autoimmuner Neuropathien sind mit Hilfe des Tiermodells der experimentellen autoimmunen Neuritis (EAN) gewonnen worden. Aber im Gegensatz zu der gezielten Immunisierung mit Myelinproteinen im Tiermodell ist das Ereignis, das zur Entstehung autoreaktiver neuritogener Immunzellen führt, weiterhin nicht vollständig geklärt. Für einen Teil der GBS-Fälle existieren allerdings überzeugende Argumente, dass es sich um eine infektiinduzierte Fehlreaktion des Immunsystems handelt, wie z. B. beim postinfektiösen GBS nach Infektion mit *Campylobacter jejuni*. In Analogie zur Immunpathogenese der Multiplen Sklerose ist davon auszugehen, dass die Entstehung neuritogener T-Zellen in den peripheren lymphatischen Organen stattfindet. Hier werden durch antigenpräsentierende Zellen (APC) Epitope im Kontext von MHC-II-Molekülen präsentiert, was eine Aktivierung und klonale

Expansion naiver T-Zellen zur Folge hat. Wenn die präsentierten (Fremd-)Epitope Ähnlichkeiten mit körpereigenen Strukturen des peripheren Nervensystems (PNS) aufweisen, kann sich aus einer primär auf die Infektabwehr gerichteten T-Zell-Antwort eine autoimmune Entzündung entwickeln. Diesen Mechanismus der fehlgeleiteten Erkennung von Fremdan antigenen nennt man „molecular mimicry“.

Bei ungefähr der Hälfte aller GBS-Patienten werden Antikörper gegen Ganglioside gefunden. Ganglioside sind Sphingolipide, die über ihren Lipidanteil in der Zellmembran verankert sind. Sie sind in speziellen Domänen der Zellmembran in sog. „lipid rafts“ organisiert und spielen im Nervensystem für die Strukturhaltung und Informationsübertragung eine wichtige Rolle. Interessanterweise zeigte sich, dass bestimmte Antikörper gegen Ganglioside für bestimmte Subtypen des GBS spezifisch sind. So werden Antikörper gegen GM1, GM1b, GD1a und GAlNAc-GD1 bei der rein motorischen axonalen Variante des GBS (AMAN) gefunden, wohingegen Antikörper gegen GD3, GT1a und GQ1b beim seltenen Miller-Fisher-Syndrom gefunden werden. Trotz dieser Befunde ist die pathogenetische Relevanz der Antigangliosidantikörper noch nicht abschließend geklärt, zumal auch Antikörper gegen andere Glykolipide und auch gegen Myelinproteine beim GBS nachgewiesen werden können. Insgesamt ist somit die wesentliche Zielstruktur der Autoimmunreaktion nach wie vor nicht geklärt, insbesondere bei der in Europa vorherrschenden GBS-Variante, der akuten inflammatorischen demyelinisierenden Neuropathie (AIDP).

2.1.2 Guillain-Barré-Syndrom

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akute Polyradikuloneuritis, die durch aufsteigende schlaffe Paresen, Reflexverlust und autonome Funktionsstörungen gekennzeichnet ist. Die Erkrankung wurde 1916 erstmals von den französischen Neurologen Georges Guillain,

Jean-Alexandre Barré und Andre Strohl an zwei Soldaten beschrieben, die eine akute periphere Lähmung mit spontaner Restitution zeigten. Ein wichtiger Befund zur Abgrenzung von der damals häufigen Poliomyelitis war der Nachweis einer erhöhten Einweißkonzentration im Liquor cerebrospinalis bei normaler Zellzahl. Dieser Befund ist unter dem Begriff der zytoalbuminären Dissoziation in die Literatur eingegangen. Obwohl das klinische Krankheitsbild der rasch aufsteigenden schlaffen Parese bereits 1859 von Jean Landry beschrieben wurde, ist die Kombination der charakteristischen klinischen (aufsteigende schlaffe Parese) und laborchemischen Befunde (zytoalbuminäre Dissoziation) unter dem Namen Guillain-Barré-Syndrom bekannt.

■ Epidemiologie

Das Guillain-Barré-Syndrom kommt weltweit vor. Die Inzidenz in Europa wird in der Literatur mit ca. 1,2–1,9 Fälle pro 100.000 angegeben, die weltweite Inzidenz der Erkrankung rangiert von 0,6–4 Fälle pro 100.000. Ein lineares Ansteigen der Inzidenz mit steigendem Lebensalter ist zu beobachten, Männer sind um den Faktor 1,5 häufiger betroffen als Frauen.

Seit seiner Erstbeschreibung hat sich gezeigt, dass es sich beim Guillain-Barré-Syndrom um ein heterogenes Krankheitsbild handelt, dem zwar der gleiche klinische Phänotyp und der Liquorbefund einer zytoalbuminären Dissoziation gemeinsam sind, das aber eindeutige neuropathologische Unterschiede aufweist. In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedene Subtypen des Guillain-Barré-Syndroms identifiziert. Die in den westlichen Ländern häufigste Form ist die akute entzündliche demyelinisierende Neuropathie (AIDP – acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy), die dem „klassischen GBS“ entspricht und in unseren Breiten für ca. 60–90 % der Fälle verantwortlich sein dürfte. Darüber hinaus sind axonale Subtypen beschrieben worden, die als akute axonale motorische Neuropathie (AMAN) und akute axonale motorische und sensible Neuropathie (AMSAN) bezeichnet werden. Die AMAN ist eine rein motorische

Neuropathie mit rasch aufsteigenden Paresen und Areflexie, während die AMSAN sowohl durch motorische als auch durch sensible Symptome gekennzeichnet ist. In Asien sowie in Süd- und Mittelamerika machen die axonalen Subtypen des GBS zwischen 30 und 47 % der Fälle aus, während in Europa und Nordamerika dem GBS nur in ca. 5–10 % der Fälle eine axonale Neuropathie zugrunde liegt.

In ungefähr zwei Drittel der Fälle geht dem GBS eine Infektion voraus. Meistens handelt es sich dabei um eine Atemwegsinfektion oder eine Gastroenteritis innerhalb von 6 Wochen vor Symptombeginn der akuten Immunneuropathie. Auch wenn in vielen Fällen kein Erreger identifiziert werden kann, so wurde das Epstein-Barr-Virus (EBV) in 8 %, das Cytomegalievirus (CMV) in 15 %, *Mycoplasma pneumoniae* in 10 % und *Campylobacter jejuni* in 38 % der Fälle als infektiöses Agens nachgewiesen. Insbesondere zwischen dem epidemiologischen Auftreten der axonalen rein motorischen Form (AMAN) in China im Sommer 1991 und 1992 und einer vorangegangenen Infektion mit *Campylobacter jejuni* konnte ein Zusammenhang hergestellt werden. Beim Ausbruch der Zika-Virus-Epidemie in Brasilien im Jahr 2015 war das postinfektiöse GBS eine der häufigsten neurologischen Komplikationen. Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)-assoziierte Guillain-Barré-Syndrom wird seit den 1980er Jahren beschrieben. Typischerweise tritt die Immunneuropathie früh nach der HIV-Infektion vor der Entwicklung eines erworbenen Immundefizienzsyndroms (AIDS) auf. Es sind Fälle im Rahmen der Serokonversion beschrieben, wohingegen GBS-Fälle bei schwerer Immundefizienz (Lymphozyten $< 50/\mu\text{l}$) eher auf sekundäre Infektionen, z. B. mit CMV, zurückgeführt werden.

Neben vorausgegangenen Infektionen wurde das GBS auch nach Operationen und Verletzungen, v. a. bei Schädel-Hirn-Trauma, beobachtet. Der Mechanismus hierfür ist allerdings unklar. Plausibler erscheint aus immunologischer Sicht der ebenfalls in der Literatur beobachtete Zusammenhang zwischen GBS und Impfungen, der auch immer

wieder von Gegnern saisonaler Impfungen ins Feld geführt wird. Erstmals wurde in den 1970er Jahren über einen Zusammenhang zwischen saisonaler Influenzaimpfung und GBS berichtet. In der Folgezeit konnte jedoch nur ein marginales, statistisch nicht signifikantes Risiko für ein GBS nach Influenzaimpfung gefunden werden. Auf der Basis neuerer Daten kann daher zusammenfassend festgestellt werden, dass das Auftreten eines GBS nach Immunisierung nicht häufiger ist als die generelle Inzidenz der Erkrankung und somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen GBS und Impfung derzeit nicht postuliert werden kann.

■ Klinische Präsentation

Wie oben schon erwähnt ist das Vollbild der Erkrankung durch relativ symmetrisch ausgeprägte schlaffe Paresen gekennzeichnet. Typischerweise beginnen die Paresen distal an der unteren Extremität und steigen im weiteren Verlauf auf. Hierbei werden dann sukzessive auch die obere Extremität sowie das Zwerchfell und die Atemhilfsmuskulatur mit einbezogen. Dies kann bei bis zu 30 % der Patienten zu einer Ateminsuffizienz mit dem Bedarf der maschinellen Beatmung führen. Dies ist generell mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Bei einem Drittel der Patienten kann ein in etwa zeitgleicher Befall von unterer und oberer Extremität beobachtet werden. In ca. 10 % der Fälle beginnt die Schwäche an der oberen Extremität.

Praxistipp

Ausgefallene Reflexe sind ein wesentliches diagnostisches Kriterium für ein GBS, aber nicht obligat. Bei ca. 10 % finden sich normal auslösbare Muskeleigenreflexe.

Die Patienten zeigen verminderte oder fehlende Muskeleigenreflexe, häufig generalisiert, in jedem Fall aber an den betroffenen Extremitäten. Daher ist die Areflexie auch ein wichtiges diagnostisches Kriterium des GBS. In diesem Zusammenhang sei aber auch erwähnt, dass eine Studie aus dem Jahr 2012 an mehr

als 200 GBS-Patienten zeigen konnte, dass ca. 10 % erhaltene oder sogar angehobene Muskeleigenreflexe zeigten und dieser Befund häufiger im Zusammenhang mit dem Nachweis von Gangliosidantikörpern und einer axonalen GBS-Variante (AMAN) gefunden wurde. Grundsätzlich sollte die Möglichkeit eines normalen Reflexbefundes somit in Betracht gezogen werden, um die Diagnose eines GBS nicht zu verzögern. Eine Beteiligung der Hirnnerven ist beim GBS nicht selten, ungefähr die Hälfte aller Patienten zeigt eine periphere Fazialisparese, häufig auch bilateral.

Praxistipp

Bei bilateraler Fazialisparese an eine akute Polyneuroradikulitis (GBS) denken.

Auch wenn als frühe Symptome häufig Missempfindungen und Taubheitsgefühl an den Akren berichtet werden, stehen sensible Symptome beim klassischen GBS klinisch eher im Hintergrund. Es lassen sich allerdings bei bis zu zwei Dritteln der Patienten Sensibilitätsstörungen objektivieren, wobei Vibration und Lagesinn stärker betroffen sind als Schmerz und Temperatur, was damit zusammenhängen dürfte, dass erstere Qualitäten von myelinisierten Fasern geleitet werden. Die Aussage, dass sensible Symptome im Hintergrund stehen, gilt nicht für den Schmerz. Klinische Studien konnten zeigen, dass Schmerzen in 36 % der Fälle den motorischen Symptomen vorausgehen und dass 66 % der Patienten Schmerzen in der Akutphase (in den ersten 3 Wochen) angeben, wobei die Schmerzintensität schwer war. Bis zu 38 % der Patienten berichteten noch nach einem Jahr über Schmerzen.

Praxistipp

Mitbefall autonomer Fasern bedingt häufig lebensbedrohliche autonome Fehlfunktionen.

Weiterhin ist das Guillain-Barré-Syndrom klinisch durch den Mitbefall autonomer Nervenfasern charakterisiert. Dieser autonome Mitbefall ist die Ursache für eine Vielzahl, zum Teil lebensbedrohlicher Störungen, die bei bis zu zwei Drittel aller Patienten auftreten. Diese Störungen beruhen entweder auf verminderter oder überschießender sympathischer bzw. parasympathischer Aktivität. So kann es zu fixierten Sinustachykardien, Blutdruckschwankungen, Hyperhidrose oder Harnretention kommen. Auch Störungen der gastrointestinalen Mobilität bis hin zum Ileus werden häufig beobachtet. Gefürchtet sind vagal vermittelte Bradykardien, aus denen sich bei zusätzlicher Vagusstimulation (z. B. Absaugen beim beatmeten Patienten) eine Asystolie als lebensbedrohliche Komplikation entwickeln kann. Auch Asystolien auf dem Boden eines Kammerflimmerns sind möglich. Als Ursache für die kardiovaskulären Störungen wird v. a. eine sympathische Dysfunktion mit Erniedrigung des peripheren Gefäßtonus

angenommen. Hieraus kann eine signifikante orthostatische Dysfunktion resultieren. Darüber hinaus dürfte diese autonome Fehlfunktion neben den peripheren Paresen dafür verantwortlich sein, dass GBS-Patienten durch tiefe Beinvenenthrombosen und daraus resultierenden Lungenembolien besonders gefährdet sind.

Die klinische Präsentation der axonalen GBS-Subtypen (AMAN, AMSAN) unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der des klassischen GBS (AIDP). Dennoch können einige Unterschiede ausgemacht werden. So zeigen die axonalen GBS-Typen einen rascheren und schwereren klinischen Verlauf mit häufiger Beteiligung der Atemmuskulatur und Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung. Hirnnerven sind häufig beteiligt, hingegen ist Beteiligung des autonomen Nervensystems eher geringer ausgeprägt als bei der AIDP. Die AMSAN ist darüber hinaus durch die mehr im Vordergrund stehende sensible Beteiligung charakterisiert (■ Tab. 2.1).

■ Tab. 2.1 Klinische und elektrophysiologische Charakteristika der GBS-Varianten

	AIDP	AMAN	AMSAN
Klinik			
Motorische Defizite	++	+++	+++
Sensible Defizite	+	–	+++
Muskeleigenreflexe	–	–	–
Neurographie			
Distale Latenz	Verlängert	Normal	Normal
F-Wellen Latenz	Verlängert	Normal	Normal
Motorische NLG	Verlangsamt	Bis 10 % unterhalb der Norm	Normal
Amplitude MSAP	Vermindert	Deutlich reduziert	Deutlich reduziert
Sensible NLG	Häufig verlangsamt	Normal	Normal
Amplitude SNAP	Vermindert	Normal	Deutlich vermindert, nicht auslösbar

+ = vorhanden, ++ = ausgeprägt, +++ = deutlich ausgeprägt, – = nicht vorhanden
NLG Nevenleitgeschwindigkeit, MSAP Muskelsummenaktionspotential, SNAP sensibles Nervenaktionspotential

Das GBS zeigt eine rasche Krankheitsprogression. Innerhalb von 2–4 Wochen nach Symptombeginn ist der Nadir erreicht. Nach einer Plateauphase, die unterschiedlich lange andauert, bilden sich die Krankheitssymptome über Wochen und Monate langsam zurück. Obwohl das GBS eine monophasische Erkrankung ist, zeigen ca. 10 % der Patienten eine erneute Symptomverschlechterung nach Beginn der Restitutionsphase. Auch wenn eine erneute Verschlechterung beim GBS vorkommen kann, ist es wichtig, in solchen Fällen differenzialdiagnostisch an eine akut (wie ein GBS) beginnende chronische Polyneuritis (CIDP) zu denken. Diese chronische immunvermittelte Neuropathie grenzt sich in der Regel vom GBS durch eine langsame Krankheitsprogression von mehr als 8 Wochen ab (► Abschn. 2.2 chronische Immuneuropathien). In 1–3 % der Fälle gibt es auch echte Rezidive eines GBS. Nach einer kürzlich publizierten Studie haben v. a. jüngere Patienten (< 30 Jahren) mit milden GBS-Verläufen bzw. einem Miller-Fisher-Syndrom (MFS) ein höheres Risiko, ein späteres Rezidiv zu erleiden.

Praxistipp

Ungefähr 70 % der GBS-Patienten erholen sich vollständig. Hohes Lebensalter, eine vorangegangene Durchfallerkrankung, eine rasche Progredienz der Erkrankung und/oder Beatmungspflichtigkeit sowie ein ausgeprägter axonaler Schaden im EMG sind mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Auch wenn sich die meisten Patienten (ca. 70 %) im weiteren Verlauf funktionell vollständig erholen, bleiben bei ca. 10–20 % der Patienten zum Teil schwere motorische Behinderungen zurück. Nicht selten ist bei den Patienten (in ca. 50 % der Fälle) nach einem GBS eine langfristige Minderung der allgemeinen Belastbarkeit, die sich auf den Arbeitsplatz

und die sozialen Aktivitäten erstreckt, auszumachen. Die Letalität der Erkrankung konnte in den letzten Jahrzehnten durch die neurologische Intensivmedizin drastisch gesenkt werden und liegt in spezialisierten Behandlungszentren bei ca. 3 %. Aus dem Jahr 2011 datiert eine prospektive Studie an 397 GBS-Patienten, die prognostische Faktoren im Hinblick auf die Gehfähigkeit nach 4 Wochen, 3 Monaten und 6 Monaten identifiziert hat. Dabei zeigte sich, dass hohes Lebensalter bei Krankheitsbeginn (> 50 Jahre), eine vorangegangene Durchfallerkrankung und niedrige MRC-Kraftgrade bei Aufnahme und nach 1 Woche unabhängig mit dem Verlust der Gehfähigkeit assoziiert sind.

Aber auch eine rasche Progredienz der Erkrankung (Nadir < 7 Tage nach Beginn) und/oder Beatmungspflichtigkeit sowie ein ausgeprägter axonaler Schaden bei der elektrophysiologischen Testung sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Darüber hinaus gilt auch die Infektion mit *Campylobacter jejuni* und CMV als prognostisch ungünstig.

■ Diagnostik

Bei der typischen klinischen Konstellation einer aufsteigenden Parese mit Hypo- oder Areflexie sollte immer auch an ein GBS gedacht werden. Trotzdem ist die Diagnose des GBS angesichts der Vielzahl von möglichen Differenzialdiagnosen (■ Tab. 2.2) eine Herausforderung und benötigt eine sorgfältige medizinische Aufarbeitung, um andere Erkrankungen auszuschließen. Die Elektrophysiologie und die Labordiagnostik, in erster Linie die des Liquor cerebrospinalis, sind hierfür unverzichtbare Maßnahmen.

Praxistipp

Bei der Liquordiagnostik wird eine zytoalbuminäre Dissoziation gefunden. Eine Liquorpleozytose von bis zu 50 Zellen ist mit einem GBS vereinbar.

■ **Tab. 2.2** Differenzialdiagnose einer schlaffen Lähmung mit akutem Beginn

Erkrankungen des peripheren Nervensystems	– Vaskulitische Neuropathie
	– Toxische Neuropathie bei Diphtherie
	– Akute intermittierende Porphyrrie
	– Schwermetallvergiftungen (Blei, Arsen, Thallium)
	– Critical-illness-Neuropathie
Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte	– Myasthenia gravis
	– Lambert-Eaton-Syndrom
	– Organophosphatvergiftungen
Muskelerkrankungen	– Myositiden
	– Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypophosphatämie)
	– Toxische Myopathien
Erkrankungen des ZNS	– Hirnstammenzephalitis
	– Rückenmarkskompression, transverse Myelitis (hoch cervical)
	– Akute Motoneuronerkrankungen (z. B. Poliomyelitis, FSME)

Bei der Liquordiagnostik wird klassischerweise eine zytoalbuminäre Dissoziation im Liquor gefunden. Das heißt, bei normaler Zellzahl (< 5 Leukozyten/ μl), wird eine erhöhte Proteinkonzentration (> 50 mg/dl) gefunden, die aus einer Störung der Blut-Hirn-Schranke im Bereich der entzündeten Nervenwurzeln resultiert. Eine Liquorpleozytose von bis zu 50 Zellen ist noch mit einem GBS vereinbar, es sollte aber an andere differenzialdiagnostisch mögliche Erkrankungen gedacht werden. Insbesondere sollte eine milde Pleozytose im Liquor cerebrospinalis auch an eine HIV-Infektion denken lassen. Die typischen Liquorveränderungen bei GBS finden sich häufig nicht in der ersten Erkrankungswoche, daher sind bei begründetem Verdacht wiederholte Punktionen sinnvoll. Es sollten ergänzend früh und im weiteren Verlauf die elektrophysiologischen Methoden der Elektroneurographie (ENG) und Elektromyographie (EMG) eingesetzt werden. Mit der Elektrophysiologie können zum einen wichtige diagnostische Hinweise für das Vorliegen eines GBS gesammelt werden, zum anderen kann mit der Elektrophysiologie eine Zuordnung zu den verschiedenen

GBS-Subtypen (demyelinisierend vs. axonal) vorgenommen werden (■ Tab. 2.1).

Die ersten neurophysiologischen Befunde in der Frühphase des klassischen GBS sind eine Verzögerung bzw. ein Verlust der F-Wellen und eine Verzögerung der distal motorischen Latenz bei der motorischen Neurographie. Auch A-Wellen können früh im Krankheitsverlauf gefunden werden. Im weiteren Verlauf zeigt sich bei der motorischen Neurographie eine deutliche Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), die Reduktion liegt nicht selten 70–80 % unterhalb der Normwerte. Häufig können auch Leitungsblöcke nachgewiesen werden (■ Abb. 2.1). Die Amplituden der Muskelsummenaktionspotenziale sind erniedrigt, bei proximaler Stimulation findet sich zudem häufig eine ausgeprägte temporale Dispersion des Muskelsummenaktionspotenzials. Auch wenn die sensiblen Symptome klinisch im Hintergrund stehen, zeigt die sensible Neurographie häufig eine Reduktion der Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotenzials und eine verminderte sensible Nervenleitgeschwindigkeit. Im weiteren Verlauf kann mit Hilfe der

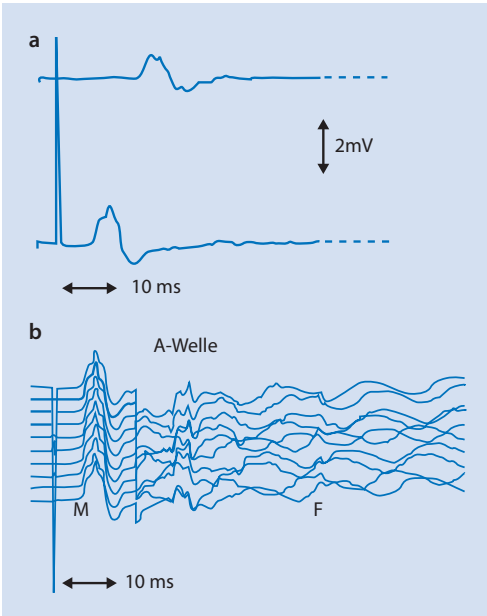


Abb. 2.1 Frühe elektrophysiologische Veränderungen beim GBS. Dargestellt ist die motorische Neurographie des N. tibialis mit F-Wellen einer 72-jährigen Patientin, die ca. 2 Wochen nach einem gastrointestinalen Infekt eine aufsteigende Lähmung der unteren Extremität bemerkte. Die Messung erfolgte 2 Tage nach Beginn der ersten Symptome. Es zeigt sich eine Verlängerung der distal-motorischen Latenz auf 6,6 ms (a) sowie Verlust der F-Wellen mit Nachweis von A-Wellen (b)

Elektromyographie durch den Nachweis von Denervierungspotenzialen das Ausmaß des axonalen Schadens festgelegt werden. Dies ist insbesondere für die Prognoseabschätzung von Bedeutung.

Der Stellenwert der Antikörperbestimmung ist noch nicht sicher geklärt und somit für die Routinediagnostik verzichtbar. Lediglich beim Miller-Fisher-Syndrom ist der Nachweis von Antikörpern gegen das Gangliosid GQ1b eine wichtige diagnostische Hilfe. Der Nachweis von Anti-GM1-Ak kann beim AMAN jedoch auch bei der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) gelingen und ist somit nicht spezifisch. Anti-GD1b-Ak können beim AMSAN gefunden werden. Der Nachweis von vorausgegangenen Infektionen mit *Campylobacter jejuni* (Penner Serumgruppe 19) kann die Verdachtsdiagnose eines akuten GBS unterstützen und kann für die Prognoseabschätzung von Bedeutung sein. **Tab. 2.3** fasst die wesentlichen diagnostischen Kriterien des Guillain-Barré-Syndroms zusammen.

Therapie

Für die Immuntherapie des Guillain-Barré-Syndroms stehen der Plasmaaustausch (PE) und die intravenösen Immunglobuline (IVIG) zur Verfügung. Erstmals konnte Mitte der

Tab. 2.3 Diagnosekriterien des Guillain-Barré-Syndroms

Obligate Kriterien	– Progressive Schwäche mehr als einer Extremität mit variabler Ausprägung bis hin zur Tetraparese
	– Areflexie oder distale Areflexie mit proximaler Hyporeflexie (s. auch Text)
Unterstützende Kriterien	– Progression über Tage bis zu 4 Wochen
	– Relative Symmetrie der Muskelschwäche
	– Milde sensible Ausfälle
	– Hirnnervenbeteiligung
	– Autonome Dysfunktion
	– Fehlen von Fieber bei Erkrankungsbeginn
Laborbefunde	– Zytoalbuminäre Dissoziation (häufig erst nach 1–2 Wochen)
	– Verzögerte Nervenleitung oder Leitungsblock

1980er Jahre gezeigt werden, dass mit Hilfe der Plasmapherese die Phase der Behinderung im Gegensatz zu unbehandelten Patienten im Mittel um einen Monat verkürzt werden konnte. Diese positiven Ergebnisse wurden durch eine große französische Studie bestätigt. Die Plasmapherese war wirksam, wenn sie innerhalb der ersten 4 Wochen nach Symptombeginn angewendet wurde, jedoch wurde der größte Therapieeffekt beobachtet, wenn mit der Maßnahme früh, also innerhalb der ersten 2 Wochen nach Symptombeginn begonnen wurde. Das übliche Schema beim GBS umfasst fünf Austauschbehandlungen innerhalb von 2 Wochen, mit dem Ziel, ca. fünf Plasmavolumen auszutauschen.

IVIG sind ebenfalls in der Lage, bei Patienten, die innerhalb der ersten 2 Wochen nach Erkrankungsbeginn gehunfähig werden, die Krankheitsdauer und Schwere vergleichbar zur Plasmapherese zu mildern. Die Gleichwertigkeit von IVIG und Plasmapherese wurde mittlerweile durch mehrere kontrollierte Studien an fast 600 Patienten bestätigt. Die empirische IVIG-Standarddosis liegt bei 0,4 g/kg KG an fünf aufeinander folgenden Tagen. Letztlich existiert aber keine formale Dosisfindungsstudie, die zeigt, dass die Therapie mit 0,4 g/kg KG über 3–5 Tage wirklich optimal ist. Aufgrund ihrer leichteren Verfügbarkeit und Handhabbarkeit sowie ihrer geringeren Nebenwirkungsrate v. a. bei autonom instabilen Patienten gelten IVIG derzeit als Behandlungsmaßnahme der ersten Wahl. Für einen signifikanten Vorteil einer Kombinationsbehandlung von Plasmapherese und IVIG konnte innerhalb einer großen, kontrollierten Studie keine Evidenz gefunden werden. Ebenso gibt es keine Evidenz für die Wirksamkeit eines Folgezyklus mit IVIG, auch wenn ein solches Procedere bei mangelndem Ansprechen und frühen Rückfällen nach initialer Behandlung häufig angewendet wird.

Obwohl es sich beim GBS um eine immunvermittelte Erkrankung handelt, konnte mit der Anwendung von Kortikosteroiden überraschenderweise keine signifikante Wirksamkeit

erzielt werden. Dies gilt sowohl für die intravenöse als auch für die orale Anwendung von Kortikosteroiden. Diese fehlende Wirkung von Kortikosteroiden wurde auch kürzlich noch einmal durch eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2016 betätigt. Auch die anfänglich positiven Berichte über eine verbesserte Erholung der Patienten bei einer Kombinationsbehandlung von IVIG und Cortison konnten innerhalb einer kontrollierten Studie nicht bestätigt werden. Die Kombination von IVIG mit intravenösem Methylprednisolon war nicht effektiver als die Behandlung mit IVIG alleine. Auch die zusätzliche Gabe von zweimal 1000 mg Mycophenolat-Mofetil über einen Zeitraum von 6 Wochen hatte keinen zusätzlichen Effekt. Die gleiche Aussage gilt auch für den zusätzlichen Einsatz von Interferon-beta 1a beim GBS. Derzeit gibt es somit keine positive Evidenz für den Einsatz von Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva/Immunmodulatoren beim Guillain-Barré-Syndrom. Eine Erklärung für dieses Phänomen könnte die partielle Hemmung der Makrophagenfunktion sein, die in einer verminderten Clearance von Myelinabbauprodukten resultiert, was seinerseits die Nervenregeneration behindert.

Praxistipp

IVIG und Plasmaaustauschbehandlung sind gleichwertige Alternativen bei der Akutbehandlung des GBS. Kortikosteroide – alleine oder als Kombinationsbehandlung – haben keine Wirksamkeit.

In der klinischen Praxis können somit Plasmapherese und IVIG als gleichwertige Alternativen betrachtet werden. Die Auswahl richtet sich somit nach Verfügbarkeit der jeweiligen Therapien, ökonomischen Gesichtspunkten und Gegenanzeigen für eine bestimmte Behandlungsform. So ist z. B. bei zusätzlicher Sepsis, Problemen mit zentralnervösen Zugängen oder bei der Behandlung von Kindern den Immunglobulinen der Vorzug zu geben.

Die Therapie sollte in jedem Fall bei einer signifikanten Einschränkung der Gehfähigkeit (< 10 m) bzw. einem signifikanten Abfall der Vitalkapazität ($m > 1,5$ l, $w > 1,2$ l) initiiert werden. Fraglich ist, ob auch Patienten mit einem „milden“ GBS eine Therapie angeboten werden sollte, wobei der Begriff „mild“ unscharf definiert ist und im Wesentlichen Patienten beschreibt, die ohne Hilfe noch gehfähig sind. Retrospektive Studien konnten nachweisen, dass auch „mild“ betroffene Patienten unter residuellen Defiziten leiden. Anhand einer Studie mit 139 Patienten berichten van Koningsveld et al., dass 14 % der GBS-Fälle einen milden Verlauf nehmen, dass aber bei 38 % dieser milden Verlaufsformen behindernde Einschränkungen der Handfunktion und beim Laufen noch nach 3–6 Monaten bestanden. Eine randomisierte kontrollierte Studie hat den Effekt der Plasmapherese bei Patienten untersucht, die durch die Immuneuropathie zwar noch laufen, aber nicht mehr rennen konnten. Es zeigte sich, dass sich die motorischen Symptome bei Patienten, die zwei Plasmaaustauschbehandlungen erhielten, rascher zurückbildeten als bei Patienten, die nicht behandelt wurden. Diese Studie bildet die Grundlage für die Empfehlung, auch weniger betroffenen GBS-Patienten eine Behandlung zukommen zu lassen.

Praxistipp

Auch milder betroffene Patienten profitieren von einer Immunbehandlung.

Wie bereits oben erwähnt gibt es bei fehlendem Ansprechen der Primärtherapie keine wissenschaftliche Evidenz, die Primärtherapie zu wiederholen oder eine alternative Behandlungsmethode zu beginnen. Trotzdem wird man bei schweren Verläufen in der Praxis vor dieser Frage stehen und überlegen, alternative Behandlungsmethoden einzusetzen. Hier gilt es zu bedenken, dass die Anwendung von Plasmaaustauschbehandlungen nach IVIG-Gabe dazu führen könnte, Immunglobuline

wieder auszuwaschen, bzw. dass die kombinierte Anwendung von IVIG und PE in kontrollierten Studien keinen Effekt gezeigt hatte. Auf der anderen Seite unterstützen experimentelle Ergebnisse zum Wirkmechanismus von IVIG eine Wiederholung bzw. einen Wechsel auf IVIG. ■ Abb. 2.2 fasst das praktische therapeutische Vorgehen beim akuten GBS zusammen.

Ähnlich wichtig wie die Immuntherapie ist die symptomatische Therapie des GBS. Hier spielt insbesondere eine engmaschige Überwachung der Atemfunktion eine Rolle. Die maschinelle Beatmung ist in Betracht zu ziehen, wenn die Vitalkapazität 12–15 ml/kg KG unterschreitet bzw. die Blutgase sich verschlechtern ($paO_2 < 80$ mmHg, $paCO_2 > 45$ mmHg). Darüber hinaus ist es wichtig, autonome Fehlfunktionen, Schmerzen, psychische Komplikationen, Thrombembolien, Infekte und Folgen langfristiger Immobilisation frühzeitig zu verhindern bzw. zu behandeln. Zur Vorbeugung lebensbedrohlicher thrombembolischer Komplikationen sollte eine Heparinisierung erfolgen. Bei nachgewiesenen autonomen Funktionsstörungen des Herzens durch Herzfrequenzvarianzanalyse, Bulbusdruckversuch oder Valsalva-Manöver sollte die Anlage eines externen Schrittmachers zur Verhinderung lebensbedrohlicher Arrhythmien erfolgen. Generell sollte beim funktionell denervierten Herzen zurückhaltend mit Antiarrhythmika therapiert werden. Auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr

- Gehfähigkeit < 10 m oder
- VK 1,5/1,2 l (m/w)

IVIG (+Steroide?)
5 • 0,4 g/kg KG

=

Plasmapherese
5 • 50 ml/kg KG

klinische
Besserung

keine Wirkung?
Frührezidiv?
DD CIDP beachten

Wiederholung der Primärtherapie

■ Abb. 2.2 Immuntherapie beim GBS

hingegen ist zu achten. Insbesondere bei intensivbehandelten Patienten sind psychische Veränderungen häufig. Bei bis zu 25 % der Patienten sind sogar produktiv-psychotische Episoden zu beobachten. Generell sollte daher die Indikationsschwelle für Psychopharmaka niedrig gesetzt werden, um subjektives Leiden zu vermeiden. Eine große Bedeutung hat zudem die physikalische Therapie, die Bronchialtoilette, passive Bewegung, Lagerung, Hautpflege und Kraftübungen einschließt.

Allgemeine Behandlungsempfehlungen bei GBS

- Häufiges Lagern (2-stündlich)
- Krankengymnastik (2×/d)
- Therapeutische Heparinisierung
- Großzügige Indikationsstellung für passageren Schrittmacher (extern)
- Zurückhaltung von Katecholaminen und Antiarrhythmika
- Assistierte Beatmungsverfahren
- Vorzugsweise transnasale Intubation
- Frühzeitige Entscheidung zur Anlage eines Tracheostoma
- Intensive Pneumonie und Dekubitusprophylaxe
- Großzügige Anwendung von Psychopharmaka
- Intensive Kommunikation
- Obstipationsprophylaxe
- Ausreichende Analgesie

2.1.3 Weitere klinische Varianten

Das **Miller-Fisher Syndrom (MFS)** ist eine seltene demyelinisierende Neuropathie, die ca. 5 % der akuten Immunneuropathien ausmacht. Es wurde im Jahr 1956 durch den kanadischen Neurologen Charles Miller-Fisher beschrieben und ist klinisch durch die Symptomtrias Ophthalmoplegie (einschließlich nicht reagibler Pupillen), Ataxie und Areflexie gekennzeichnet. Als Ursache

für die Ataxie wird keine zentralnervöse Störung angenommen, sondern eine Störung des propriozeptiven Inputs durch die dick myelinisierten Fasern der Muskelspindeln. Im Gegensatz zum Guillain-Barré-Syndrom stehen Lähmungen der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur nicht im Vordergrund. In 95 % der Fälle werden bei Patienten mit MFS Antikörper gegen das Gangliosid GQ1b gefunden. Im Falle eines klinischen Verdachtes auf MFS kann somit die Bestimmung von Antigangliosid-AK wegweisend sein. Was die Therapie des MFS betrifft, so wird eine eindeutige Stellungnahme dadurch erschwert, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine kontrollierten Studien gibt, die die Wirkung von IVIG oder Plasmapherese untersucht haben. Das gilt im Übrigen auch für die weiteren in diesem Abschnitt vorgestellten akuten Immunneuropathien. Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass die Prognose des MFS grundsätzlich gut ist. Es zeigte sich zwar, dass die Gabe von IVIG in der Lage ist, die Verbesserung von Ophthalmoplegie und Ataxie zu beschleunigen, hinsichtlich des langfristigen Outcomes ergab sich jedoch kein eindeutiger Vorteil der Immuntherapie, was mit dem grundsätzlich gutartigen Verlauf der Erkrankung zusammenhängen könnte. Dennoch sollte bei Patienten, bei denen über die klassische Symptomtrias hinaus weitere Symptome wie Schluckbeschwerden oder Schwäche an den Extremitäten, im Sinne einer Überlappung zwischen MFS und GBS, gefunden werden, nicht gezögert werden, immuntherapeutisch zu intervenieren. Die **Polyneuritis cranialis**, bei der es zu einem raschen Auftreten multipler Hirnnervenlähmungen, insbesondere einer bilateralen Fazialisparese kommt, wird von einigen Autoren als „forme fruste“ des MFS angesehen. Schließlich ist die **akute Pandysautonomie** ein Krankheitsbild, das durch einen Ausfall des autonomen Nervensystems (Sympathikus und Parasympathikus) ohne begleitende motorische oder sensible Ausfälle gekennzeichnet ist. Die Patienten entwickeln eine schwere orthostatische Hypotension, eine fixierte Herzfrequenz,

eine Anhidrose, Blasen- und Darmstörungen sowie trockene Augen und einen trockenen Mund. Wie bereits oben erwähnt gibt es aufgrund der Seltenheit der Syndrome keine kontrollierten Therapiestudien. Bei schweren klinischen Ausprägungen wird man jedoch aufgrund der Verwandtschaft bzw. der klinischen Überlappung mit dem GBS die oben aufgeführten therapeutischen Strategien in der klinischen Praxis anwenden.

2.2 Chronische Immunneuropathien

Reinhard Kiefer

2.2.1 Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie

■ Klinik

Die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine chronische Polyneuroradikulopathie, die klinisch durch proximal betonte, symmetrische Paresen der Arme und Beine sowie durch distale sensible Störung charakterisiert ist. Auch eine Hirnnervenbeteiligung kann vorkommen, insbesondere eine Beteiligung des N. facialis. Die Prävalenz liegt je nach Region und Kriterienkatalog bei bis zu 8,9/100.000. Die Erkrankung verläuft bei etwa zwei Drittel der Fälle chronisch-progredient und bei einem Drittel schubförmig. Die CIDP kann akut oder subakut beginnen und anfänglich dann mit einem Guillain-Barré-Syndrom verwechselt werden. Laut Definition liegt eine CIDP dann vor, wenn die Erkrankung für mehr als 2 Monate fortschreitet. In der Abgrenzung zwischen einem fluktuierenden Verlauf eines Guillain-Barré-Syndroms und einer CIDP weisen drei oder mehr Rezidive, eine geringe Hirnnervenbeteiligung und ein etwas weniger schwerer Verlauf auf eine CIDP hin.

Praxistipp

Eine CIDP kann akut/subakut wie ein GBS beginnen. Nach Definition liegt eine CIDP vor, wenn die Erkrankung für mehr als 2 Monate progredient ist.

Neben diesem klassischen Phänotyp gibt es eine Reihe klinischer Varianten der CIDP. Bei fast einem Viertel der Fälle kommt es zu einer rein sensiblen Polyneuroradikulitis und bei 15,2 % der Fälle zu einer multifokalen sensomotorischen Beteiligung einzelner Nerven, die als Lewis-Sumner-Syndrom oder als multifokale erworbene demyelinisierende sensible und motorische Neuropathie (MADSAM-Neuropathie) bezeichnet wird. Weitere Varianten sind eine distale symmetrische Neuropathie mit demyelinisierenden neurophysiologischen Merkmalen, die als distale erworbene demyelinisierende symmetrische Neuropathie (DADS-Neuropathie) bezeichnet wird, eine Variante mit einem regionalen Verteilungstyp etwa nur der Arme, eine rein motorische demyelinisierende Neuropathie sowie äußerst selten ein Krankheitsbeginn im autonomen Nervensystem. Ob eine rein axonale Variante ähnlich der akuten motorischen axonalen Neuropathie vorliegen kann, ist umstritten. Die multifokale motorische Neuropathie gilt nicht als Variante einer CIDP. Selten kann die CIDP mit zentralen demyelinisierenden Läsionen einhergehen.

Die CIDP kann im Kontext zahlreicher anderer Immunkrankheiten auftreten. Hierzu gehören insbesondere Lymphome, entzündliche Darmerkrankungen, eine HIV-Infektion im Stadium der Serokonversion, ein systemischer Lupus erythematodes, eine Hepatitis B und C, aber auch Organtransplantationen und insbesondere eine allogene Knochenmarktransplantation. Eine CIDP mit begleitender IgG- oder IgA-Paraproteinämie ohne ursächliche hämatologische Neoplasie oder andere Ursache (monoklonale Gammopathie ungeklärter Signifikanz, MGUS) unterscheidet sich nicht von einer CIDP ohne eine

solche Paraproteinämie. Bei den paraproteinämischen Polyneuropathien mit IgM-Paraproteinämie und bei anderen spezifischen Paraproteinämien handelt es sich um eigenständige Krankheitsbilder.

Praxistipp

Eine CIDP mit IgG oder IgA Paraprotein unterscheidet sich nicht von einer CIDP ohne Paraprotein. Paraproteinämische Polyneuropathien mit IgM Paraprotein gelten hingegen als eigenständige Krankheitsbilder.

Neben der Assoziation mit anderen Immunkrankheiten gibt es eine besondere Häufung einer CIDP bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie.

■ Diagnostik

Praxistipp

Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der CIDP sind intravenöse Immunglobuline (IVIG) und Glukokortikoide, bei rasch progredienten Verläufen auch die Plasmapherese.

Die Labordiagnostik dient im Wesentlichen dem Ausschluss anderer Ursachen der Polyneuropathie sowie von Begleiterkrankungen. Ein HIV-Test ist insbesondere bei Risikogruppen nützlich. Eine Immunfixation zur Aufdeckung einer Paraproteinämie dient der Abgrenzung gegenüber einer paraproteinämischen Polyneuropathie. Wegen der überzufällig häufigen Koinzidenz einer CIDP mit einer diabetischen Polyneuropathie sollte ein Diabetes mellitus ausgeschlossen werden. In Einzelfällen kann zur Abgrenzung die Bestimmung von Gangliosidantikörpern sinnvoll sein. Ob in neuester Zeit beschriebene IgG4-Autoantikörper gegen paranodale Antigene wie Contactin-1 und Neurofascin-155

diagnostische Bedeutung erlangen werden, ist derzeit offen. Ebenso kann in Einzelfällen die Bestimmung von Vaskulitis-Parametern sinnvoll sein, insbesondere bei der MADSAM-Variante der CIDP mit dem Phänotyp einer Mononeuropathia multiplex.

Der Liquorbefund zeigt in typischer Weise eine zytoalbuminische Dissoziation mit Nachweis einer oft ausgeprägten Schrankenstörung ohne wesentliche Zellzahlerhöhung. Allerdings ist ein pathologischer Liquorbefund für die Diagnose nicht obligat.

Praxistipp

Der Nachweis einer zytoalbuminischen Dissoziation im Liquor ist für die Diagnose einer CIDP nicht obligat. Ein Normalbefund schließt eine CIDP somit nicht aus.

Wesentlicher Baustein der Diagnose einer CIDP ist die neurophysiologische Diagnostik. Charakteristisch sind die neurophysiologischen Zeichen einer diskontinuierlichen oder kontinuierlichen Demyelinisierung in mehreren motorischen Nerven. Hierfür gibt es mehrere Kriterienkataloge, die die Anzahl der zu untersuchenden motorischen Nerven sowie Grenzwerte für das Ausmaß der demyelinisierenden Merkmale in Abhängigkeit der verbleibenden Amplitude des Muskelsummenaktionspotenzials definieren. Zusammenfassend werden in wenigstens drei von vier untersuchten motorischen Nerven zweifelsfrei Zeichen einer kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Entmarkung gefordert. Die Untersuchung zusätzlicher motorischer Nerven sowie sensibler Nerven und der somatosensibel evozierten Potenziale erhöhen die Sensitivität zur Aufdeckung demyelinisierender Läsionen.

Als Ergänzung sind in besonderen Situationen MRT-Untersuchungen des Plexus lumbalis und des Plexus brachialis hilfreich, die bei floriden Entzündungen eine Verdickung der Nervenwurzeln oder von Plexusanteilen

mit pathologischer Kontrastmittelaufnahme zeigen können. In neuerer Zeit hat die hochauflösende Ultraschalldiagnostik peripherer Nerven einen Platz in der Diagnostik der CIDP eingenommen. Man findet generalisierte oder fokale Nervenverdickungen, die sich mit erfolgreicher Therapie bessern können.

Praxistipp

Eine Nervenbiopsie ist häufig entbehrlich, sie kann nützlich zur Differenzierung gegen andere Erkrankungen sein.

Eine Nervenbiopsie ist bei typischen Konstellationen entbehrlich. In Ausnahmefällen kann eine Nervenbiopsie zur sicheren Diagnosestellung und Differenzierung gegen andere Erkrankungen jedoch nützlich sein. Man findet dann typischerweise die histologischen Zeichen einer akuten und chronischen Demyelinisierung und Remyelinisierung sowie Entzündungszeichen mit endoneuralem Ödem, T-Zell-Infiltraten, Komplementablagerung und Makrophagenaktivierung.

Der aktuelle Kriterienkatalog der European Federation of Neurological Societies und der Peripheral Nerve Society umfasst klinische, neurophysiologische und supportive Kriterien. Zu den klinischen Kriterien gehören das Vorliegen einer typischen CIDP wie oben beschrieben oder einer der atypischen Varianten sowie der Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen. Hierzu zählen eine Neuroborreliose, die Diphtherie, eine toxische demyelinisierende Neuropathie, eine hereditäre demyelinisierende Neuropathie, eine multifokale motorische Neuropathie, eine paraproteinämische Neuropathie mit IgM-Paraprotein und Antikörpern gegen myelinassoziertes Glykoprotein, ein POEMS-Syndrom, ein osteosklerotisches Myelom, die diabetische und nichtdiabetische lumbosakrale Radikuloplexoneuropathie, ein Lymphom des PNS und eine Amyloidose. Ebenso schließt eine wesentliche Störung der Sphinkterfunktion eine CIDP aus. Zu den supportiven

Kriterien gehören der Nachweis einer zytoalbuminischen Dissoziation im Liquor, typische MR-Befunde, pathologische Befunde in der sensiblen Neurophysiologie, typische nervenbiopsische Befunde sowie das Ansprechen auf eine immunmodulatorische Therapie.

Therapie

Die CIDP kann mit verschiedenen Immuntherapeutika wirksam behandelt werden. Mittel der ersten Wahl sind intravenöse Immunglobuline (IVIG), Glukokortikoide und Plasmapherese. In der bislang größten Therapiestudie bei der CIDP, der ICE-Studie, wurde in einem randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studienprotokoll die Wirksamkeit von IVIG im Vergleich zu Placebo über 24 Wochen nachgewiesen.

Hierbei wurde eine 10%ige IVIG-Präparation angewendet, die durch Caprylat-Fraktionierung und nachfolgende Chromatographie gereinigt wurde. Verabreicht wurden 2 g/kg KG über 2–4 Tage, gefolgt von 1 g/kg KG über 1–2 Tage alle 3 Wochen. Auch eine nachfolgende Metaanalyse aus insgesamt vier Studien mit zusammen 235 Patienten belegte die Wirksamkeit von IVIG mit einer Wirkdauer von durchschnittlich 2–6 Wochen.

Pragmatisch sollten IVIG zunächst in der Dosis von 2 g/kg KG über 2–5 Tage verabreicht und der Therapieeffekt abgewartet werden. Auch wenn sich zunächst kein überzeugender Therapieeffekt einstellt, ist noch ein nachfolgender Behandlungszyklus mit 1 g/kg KG angezeigt. Daran anschließend können bei nachgewiesener Wirksamkeit Dosierungsintervalle und IVIG-Dosis individuell angepasst werden, um für die Dauertherapie die niedrigste notwendige Dosis oder das längste wirksame Intervall für einen bestmöglichen Therapieeffekt und dauerhafte Stabilität zu finden.

Ebenfalls wirksam sind Glukokortikoide, die im Allgemeinen in einer Dosis von 60 mg Prednisolon für mehrere Wochen bis zu wenigen Monaten und mit nachfolgender Dosisreduktion verabreicht werden. Die Wirksamkeit von Glukokortikoiden ist in qualitativ hochwertigen Studien weniger gut belegt, gilt

jedoch als unumstritten. Eine Ausnahme ist die rein motorische Verlaufsform der CIDP, die ähnlich wie die multifokale motorische Neuropathie nicht auf Steroide anspricht oder sich sogar verschlechtern kann. Gleiches gilt für multifokale Varianten. Hochdosierte gepulste Steroide sind im Vergleich mit einer kontinuierlichen Standarddosis von Prednison nicht wirksamer.

Nur bei rasch progredienten Verläufen kann als Alternative zu Immunglobulinen und Glukokortikoiden ein Plasmapheresezyklus angewendet werden, dessen Wirksamkeit ebenfalls in kleinen randomisierten Studien sowie weiteren Fallserien belegt ist. Qualitativ hochwertige Vergleichsstudien zwischen den drei Therapieverfahren der ersten Wahl liegen nicht vor.

Ergänzend können in therapierefraktären Fällen oder zur Steroidersparnis zahlreiche weitere Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren eingesetzt werden, über deren Wirksamkeit jedoch lediglich Fallserien und persönliche Erfahrungen vorliegen. Hierzu zählen Azathioprin, Ciclosporin und Cyclophosphamid. Methotrexat dagegen hat sich in einer neueren randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie als unwirksam erwiesen. Weitere Berichte liegen für Etanercept, Rituximab, Alemtuzumab, Interferon alpha und Interferon beta-1a, Mycophenolat-Mofetil und autologe Knochenmarktransplantation nach myeloablativer Hochdosis-Chemotherapie vor.

Dauer und Intensität der Behandlung müssen individuell in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere und des Rezidivrisikos festgelegt werden. In der Extensionsphase der ICE-Studie blieben immerhin 15 von 26 Patienten unter Placebo für 24 Wochen schubfrei. Andererseits verbleiben auch bei günstigen Verläufen oft langfristig neuropathische Schmerzen und eine Fatigue. Auf das erste Therapieverfahren aus der Gruppe der Therapeutika der ersten Wahl sprechen bis zu 60 % aller Patienten an, bis zu 85 % sprechen überhaupt auf eine immunmodulatorische Therapie an.

Ist es in der Vergangenheit bereits zu einer ungünstigen Entwicklung mit Rezidiven

gekommen, sollte eine dauerhafte immunsuppressive Therapie implementiert werden. Für die langfristige Prognose entscheidend ist die Erkrankungsschwere, das anfängliche Ansprechen auf die Therapie und das Ausmaß des axonalen Schadens.

2.2.2 Paraproteinämische Polyneuropathie

■ Klinik

Die paraproteinämischen Neuropathien bilden eine heterogene Gruppe von Polyneuropathien, die mit dem Vorliegen einer Paraproteinämie assoziiert sind. Nicht immer ist die Paraproteinämie dann allerdings kausal für die Polyneuropathie. Bei 1,2–1,7 % der über Fünfzigjährigen und bei 3 % der über Siebzigjährigen findet sich eine Paraproteinämie, und 10 % aller Patienten mit einer Polyneuropathie haben gleichzeitig eine Paraproteinämie. Allerdings findet sich bei Polyneuropathiepatienten eine besondere Häufung für das Vorliegen einer IgM-Paraproteinämie. Der Nachweis eines Paraproteins geht in etwa einem Drittel der Fälle mit einer hämatologischen Neoplasie der B-Zell-Linie oder einer anderen paraproteinämischen Systemerkrankung einher. In zwei Drittel der Fälle liegt eine monoklonale Gammopathie ungeklärter Signifikanz vor.

Praxistipp

Der Nachweis eines Paraproteins geht in etwa einem Drittel der Fälle mit einer hämatologischen Systemerkrankung einher.

Die klinischen Merkmale der paraproteinämischen Polyneuropathie hängen von der Art des Paraproteins und den klinischen Begleitumständen ab. Wohl der charakteristischste Phänotyp einer paraproteinämischen Polyneuropathie findet sich bei Vorliegen einer IgM-Paraproteinämie mit und ohne

Antikörper gegen myelinassoziertes Glykoprotein. Bei etwa 50 % der Patienten mit IgM-Paraproteinämie werden solche Antikörper gefunden.

Praxistipp

Bei etwa 50 % der Patienten mit Polyneuropathie und IgM-Paraproteinämie finden sich Antikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG).

Diese Erkrankung betrifft vorwiegend ältere Menschen und führt zu einer sensibel betonen, längenabhängigen Polyneuropathie, die über viele Jahre langsam fortschreitet. Es kann dabei zu ausgeprägten Störungen der epikritischen Sensibilität mit Verlust des Lage- und Vibrationssinnes sowie einer sensiblen Ataxie und Tremor kommen. Paresen sind seltener, können jedoch bei etwa 20 % der Fälle auch ausgeprägt sein. Allerdings gibt es eine beträchtliche Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes selbst bei der Subgruppe der Patienten mit Antikörpern gegen myelinassoziertes Glykoprotein.

Ein weiteres charakteristisches Krankheitsbild ist das POEMS-Syndrom, das durch eine Polyneuropathie, eine Organomegalie (Leber, Lymphknoten, Milz, Herz), eine Endokrinopathie (Diabetes mellitus, Hypothyreose, Gynäkomastie, Impotenz, Amenorrhö), eine monoklonale Gammopathie sowie Hautveränderungen charakterisiert ist. Zu den Hautveränderungen können Hypertrichose, Hyperpigmentation, Hämangiome, Nagelbettveränderungen, Trommelschlägelfinger sowie eine Hautverdickung und Ödeme gehören. Klinisch findet man eine CIDP-ähnliche Polyneuropathie mit distalen und proximalen Paresen sowie sensiblen Störungen mit Betonung der epikritischen Sensibilität. Das autonome Nervensystem und die Hirnnerven sind meistens nicht beteiligt.

Weniger charakteristisch sind die Polyneuropathien, die im Kontext von IgG- und IgA-Paraproteinämien ohne sonstige typische Begleiterscheinungen auftreten. Die CIDP mit und ohne Vorliegen einer IgG- oder IgA-Paraproteinämie unterscheidet sich klinisch nicht. Bei Vorliegen einer längenabhängigen axonalen Polyneuropathie im Kontext einer IgG- oder IgA-Paraproteinämie handelt es sich sehr wahrscheinlich um eine Koinzidenz, wenn nicht eine begleitende hämatologische Neoplasie vorliegt. Bei Vorliegen eines multiplen Myeloms kann es jedoch zu CIDP-ähnlichen Krankheitsbildern kommen, bei denen eine Ursächlichkeit der Paraproteinämie angenommen wird.

Ebenso ist die Paraproteinämie im Kontext einer Amyloidose ursächlich für die resultierende Polyneuropathie. Im Falle einer gemischten Kryoglobulinämie infolge einer Hepatitis C kommt es zu einer Polyneuropathia multiplex, die sehr schmerzhaft verlaufen kann.

■ Diagnostik

Die Immunfixation ist die Methode der Wahl zur Aufdeckung einer Paraproteinämie. Aufgrund häufiger Assoziationen einer Paraproteinämie mit einer Polyneuropathie gehört die Immunfixation regelmäßiger zur Diagnostik anderweitig nicht geklärter Polyneuropathien. Zur Bestimmung von Kryoglobulinen muss die Serumprobe warm ins Labor gebracht und dort sofort weiterverarbeitet werden. Zudem sollte Urin auf das Vorliegen von Bence-Jones-Proteinen untersucht werden.

Wird eine Paraproteinämie aufgedeckt, müssen Patienten sorgfältig bezüglich einer möglichen begleitenden hämatologischen Neoplasie oder einer anderen Ursache der Paraproteinämie anamnestiziert und untersucht werden. Labordiagnostisch sind Blutbild, Differenzialblutbild, Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Gesamteiweiß und Albumin, Immunglobuline quantitativ und freie Leichtketten im Serum einschließlich der Quotientenberechnung erforderlich, außerdem eine qualitative Testung auf Protein im Urin.

Praxistipp

Bei einer Konzentration des Paraproteins unter < 15 g/l besteht ein niedriges Risiko für hämatologische Erkrankungen im Verlauf.

Die weitere Diagnostik hängt von möglichen pathologischen Befunden sowie der Konzentration des Paraproteins ab. Liegt diese unter 15 g/l und finden sich weder klinische Hinweise auf ein multiples Myelom oder eine andere assoziierte Erkrankung noch Anämie, Hyperkalzämie und Niereninsuffizienz, ist keine weitere Diagnostik erforderlich. Anderenfalls muss weiterführende Myelomdiagnostik nach hämatologisch-onkologischer Maßgabe erfolgen. Auch die Intensität der Verlaufsuntersuchungen hängt von der Risikokonstellation ab. Ein niedriges Risiko besteht bei Patienten mit einer Konzentration des Paraproteins unter < 15 g/l, einem normalen Leichtkettenquotienten im Serum und einem IgG-Paraprotein. In solchen Fällen genügen Verlaufsuntersuchungen nach 3 und 6 Monaten, danach bei konstant niedrigen Werten alle 2–3 Jahre oder im Falle von Symptomen. Alle anderen Personengruppen müssen lebenslang in jährlichen Abständen nachuntersucht werden. Da die Transformationsrate einer monoklonen Gammopathie ungeklärter Signifikanz in eine maligne Erkrankung bei Patienten mit einer Polyneuropathie mit 2,7 % pro Jahr höher liegt als bei anderen Patienten, bei denen die Rate bei 1 % pro Jahr liegt, sollten im Kontext einer paraproteinämischen Polyneuropathie wahrscheinlich auch dann jährliche Kontrollen erfolgen, wenn eine IgG-Paraproteinämie vorliegt.

Bei allen Polyneuropathiepatienten mit IgM-Paraproteinämie müssen Autoantikörper gegen MAG untersucht werden. Ebenso kann weiterführende Antikörperdiagnostik dann sinnvoll sein, wenn ein anderweitiges charakteristisches Syndrom einer Neuropathie vorliegt, etwa eine multifokale motorische Neuropathie.

Neurophysiologisch hängen die Befunde von der Art des paraproteinämischen Polyneuropathie-Syndroms ab. Bei der distalen, symmetrischen, sensiblen Polyneuropathie im Kontext einer IgM-Paraproteinämie mit und ohne MAG-Antikörper findet man die Zeichen einer demyelinisierenden, sensibel betonten, sensomotorischen Polyneuropathie. Bei der kryoglobulinämischen Neuropathie sind multifokale axonale Schädigungen nachweisbar, wobei im Falle hyperakuter ischämischer Läsionen auch vorübergehend motorische Leitungsblöcke auftreten können. Bei CIDP-ähnlichen Syndromen ergeben sich die entsprechenden neurophysiologischen Befunde.

Eine Nervenbiopsie ist in der Regel entbehrlich. Wird sie doch durchgeführt, zeigt sich bei der Neuropathie mit Antikörpern gegen MAG eine charakteristische Aufweitung der Myelinlamellen. Außerdem sind CIDP-ähnliche Befunde erhoben worden. Die Liquordiagnostik kann ebenfalls ein CIDP-ähnliches Bild aufweisen, der Liquorbefund kann jedoch auch normal sein.

■ Therapie

Liegt eine hämatologische Neoplasie oder eine andere internistische Systemerkrankung mit Ausbildung einer Paraproteinämie vor, wird diese nach hämatologischer Maßgabe behandelt. Es ist allerdings nicht ungewöhnlich, dass aus onkologischer Sicht keine Behandlungsindikation besteht, die assoziierte Polyneuropathie hingegen fortschreitet und zu Behinderungen führt. In diesem Fall ergibt sich dann die Behandlungsindikation nicht aus onkologischer, sondern aus neurologischer Sicht. Die Behandlungsentscheidungen müssen dann interdisziplinär getroffen werden.

Praxistipp

Interdisziplinäre Behandlungsentscheidung, wenn die Paraprotein-assoziierte Neuropathie fortschreitet.

Die Polyneuropathie mit IgM-Paraproteinämie mit und ohne Antikörper gegen MAG spricht häufig nur schlecht auf eine Therapie an. Bei einem Teil der Patienten nimmt die Krankheitsentwicklung über Jahre oder Jahrzehnte auch ohne spezifische Therapie einen recht günstigen Verlauf, sodass die möglichen Nebenwirkungen einer aggressiven Immuntherapie besonders sorgfältig gegenüber dem Nutzen abgewogen werden müssen. Therapieoptionen sind Immunglobuline, Glukokortikoide, Plasmapherese, Cyclophosphamid, Fludarabin und Rituximab. Glukokortikoide werden meist in Dosen von 60 mg Prednisolon täglich mit nachfolgender Dosisreduktion angesetzt, häufig zusammen mit Cyclophosphamid. Für die Plasmapherese liegen einzelne positive Fallberichte vor, eine kontrollierte randomisierte Studie hat jedoch für die IgM-Paraproteinämie keinen günstigen Effekt nachweisen können. Für Fludarabin konnte prospektiv eine längerfristige Stabilisierung nachgewiesen werden. Auch für Cyclophosphamid liegen Ergebnisse aus einer randomisierten kontrollierten Studie mit 35 Patienten vor, die für eine Wirksamkeit von Cyclophosphamid sprechen. Diesem günstigen Effekt stand im Behandlungsarm bei fast 10 % eine therapiebezogene sekundäre hämatologische Neoplasie gegenüber. Für Rituximab haben sich anfängliche Hoffnungen aus einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie nicht bestätigt, nachdem eine größere Nachfolgestudie keine signifikante Wirksamkeit in ihrem primären Endpunkt nachweisen konnte und auch eine Nachbeobachtung über weitere 2 Jahre keine durchgreifende Wirksamkeit belegen konnte.

Eine Polyneuropathie infolge einer gemischten Kryoglobulinämie als Folge einer Hepatitis C wird mit Interferon alpha und Ribavirin behandelt. Eine CIDP oder eine multifokale motorische Neuropathie im Kontext einer Paraproteinämie wird nicht anders behandelt als das entsprechende Krankheitsbild ohne Paraproteinämie. Liegt eine monoklonale Gammopathie ungeklärter Signifikanz vom Typ IgG oder IgA mit längenabhängiger

axonaler sensomotorischer Polyneuropathie vor, besteht vermutlich keine Indikation für eine spezielle Immuntherapie, da hier die Kausalität nicht belegt ist. Ein POEMS-Syndrom wird mit Melphalan behandelt, häufig jedoch mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. Ein solitäres Plasmazytom kann bestrahlt oder reseziert werden. Glukokortikoide alleine sind beim POEMS-Syndrom unzureichend wirksam. Weitere Alternativen sind Thalidomid sowie ggf. Bevacizumab. Thalidomid konnte in einer kürzlichen randomisierten Studie an 25 Patienten den Spiegel des pathogenetisch und prognostisch bedeutsamen Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) signifikant senken.

2.2.3 Multifokale motorische Neuropathie (MMN)

■ Klinik

Die multifokale motorische Neuropathie (MMN) ist eine sehr seltene, mutmaßlich autoimmune Polyneuropathie, die durch rein motorische Ausfälle im Verteilungsgebiet einzelner peripherer Nerven charakterisiert ist. Die Erkrankung beginnt meistens zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr und betrifft Männer etwa 3-mal häufiger als Frauen. Die Arme sind deutlich häufiger betroffen als die Beine. In etwa 80 % der Fälle beginnt die Erkrankung in einem distalen Armnerven. Proximale Paresen kommen nur bei etwa 5 % der Patienten vor. Grundsätzlich kann jedoch jeder Nerv betroffen sein. Ist der N. phrenicus betroffen, kann dies zu einer gefährlichen Atemmuskelschwäche führen. Anfangs kann manchmal für längere Zeit nur ein einziger Nerv betroffen sein und zur Fehldiagnose einer Mononeuropathie etwa durch eine Druckläsion Anlass geben. Sind mehrere benachbarte Nerven einer Extremität betroffen, kann die Zuordnung der Paresen zu einzelnen Nerven verloren gehen und der fälschliche Eindruck einer spinalen Muskelatrophie entstehen. Dieser Fehler kann durch Erfragen der räumlichen und zeitlichen Entstehungsgeschichte

der Paresen und die Beachtung unterschiedlicher Parese- und Atrophiegrade einzelner Muskeln mit unterschiedlicher anatomischer Zuordnung umgangen werden.

Praxistipp

Charakteristisch für die MMN ist zu Beginn eine vergleichsweise gut erhaltene Muskelmasse bezogen auf das Ausmaß der Paresen.

Dies ist dadurch bedingt, dass die Leitungsblockade zwar zu einem Funktionsverlust der betroffenen Muskulatur mit Paresen führt, axonale Degeneration mit nachfolgender Muskelatrophie jedoch erst verzögert auftritt. Erst im Verlauf kommt es dann zu einer fortschreitenden muskulären Atrophie mit Faszikulationen und Krämpfen, sodass Muskelatrophien in allen publizierten Fallserien in einem sehr hohen Prozentsatz beschrieben sind.

Störend kann zudem eine erhebliche muskuläre Fatigue sein, möglicherweise bedingt durch eine belastungsabhängige Hyperpolarisation.

Sensible Störungen treten bei der MMN in der Regel nicht auf, allerdings werden minimale sensible Störungen bei bis zu 20 % der Fälle berichtet. Ein deutlich spürbares sensibles Defizit mit sensiblen neurographischen Auffälligkeiten weist auf das Vorliegen eines Lewis-Sumner-Syndroms hin.

Der Verlauf ist langsam progredient. Die Lebenserwartung ist durch die Erkrankung nicht beeinträchtigt.

■ Diagnostik

Die Diagnose basiert in erster Linie auf dem typischen klinischen Bild sowie dem Fehlen besserer Erklärungen für die neurologischen Ausfälle. Sie kann in einem Teil der Fälle durch typische neurophysiologische Befunde und pathologische Antikörperbefunde unterstützt werden.

Charakteristisch für die Erkrankung sind multifokale motorische Leitungsblöcke, die typischerweise nicht an den üblichen

Prädilektionsstellen für druckbedingte Leitungsblöcke auftreten.

Es gibt zahlreiche unterschiedliche Kriterienkataloge für die Definition multifokaler motorischer Leitungsblöcke. Je strengere Kriterien man anlegt, desto höher ist die Spezifität, desto geringer allerdings auch die Sensitivität. Allerdings treten bei 30–40 % der Patienten überhaupt keine motorischen Leitungsblöcke auf. Klinisch sind diese Patienten in allen wesentlichen Aspekten nicht von solchen mit motorischen Leitungsblöcken zu unterscheiden, sodass der Nachweis motorischer Leitungsblöcke für die Diagnose lediglich unterstützend ist. Angenommen wird, dass bei Fällen ohne nachgewiesene motorische Leitungsblöcke diese anatomisch möglicherweise so lokalisiert sind, dass sie sich dem neurophysiologischen Nachweis mit Standardtechniken entziehen. Geringfügige klinische Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Nachweis motorischer Leitungsblöcke bestehen darin, dass Patienten ohne motorische Leitungsblöcke etwas seltener eine Beteiligung des N. medianus und proximale Paresen aufweisen und bei diesen Patienten eine geringere Anzahl Nerven betroffen ist. Weitere neurophysiologische Auffälligkeiten können dispergierte motorische Antwortpotenziale, verlangsamte motorische Leitungsgeschwindigkeiten, verlängerte distale motorische Latenzen und ausgefallene oder verzögerte F-Wellen sein. Die sensible Neurographie ist normal.

Praxistipp

Etwa 50 % aller Patienten weisen IgM-Antikörper gegen das Gangliosid GM1 auf. Cave: weder die Sensitivität noch die Spezifität sind hoch.

Etwa 50 % aller Patienten weisen IgM-Antikörper gegen das Gangliosid GM1 auf, mit einer Spanne von 30–80 % in verschiedenen Studien. Gangliosidantikörper anderer Immunglobulinklassen kommen bei der MMN, anders als bei anderen

Immunneuropathien, aus ungeklärten Gründen nicht vor. Nur bei einem kleinen Anteil der Patienten treten die Antikörper im Kontext einer Paraproteinämie auf. Weniger häufig finden sich auch Antikörper gegen das Gangliosid GD1a, selten auch solche gegen GM2, GD1b und Gangliosidkomplexe. Niedrigtitrige Gangliosidantikörper können jedoch auch bei Erkrankungen der Motoneurone auftreten und sind somit nicht spezifisch für die MMN. Die pathogenetische Bedeutung dieser Antikörper ist unbekannt, neueste experimentelle Arbeiten unterstützen jedoch einen ursächlichen pathogenetischen Zusammenhang. Da das Gangliosid GM1 im Axolemma peripherer motorischer Nerven reichlich vorhanden ist, könnten analog zur Pathogenese der akuten motorischen axonalen Neuropathie (AMAN) Antikörper gegen GM1 zu einer komplementabhängigen Nervenschädigung führen und möglicherweise über eine Zerstörung der Anordnung der Natriumkanäle am Ranvier'schen Schnürring den Leitungsblock verursachen. Ein Teil der Patienten, teils auch solche ohne Nachweis von Gangliosidantikörpern, haben IgG- oder seltener IgM-Antikörper gegen Neurofascin 186 oder Gliomedin.

Inwieweit die Bestimmung der GM1-Antikörper und anderer Gangliosidantikörper klinisch nutzbringend ist, ist umstritten. Da weder die Sensitivität noch die Spezifität sehr hoch sind, ist deren Bestimmung in klinisch typischen Fällen entbehrlich. Nützlich kann der Nachweis hochtitriger GM1-Antikörper in klinisch unklaren Fällen sein und dann auf eine MMN hinweisen. Ein wesentlicher klinischer oder neurophysiologischer Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Gangliosidantikörper ist nicht erkennbar.

Die Liquordiagnostik ist in der Regel normal. Ein Liquoreiweiß über 1 g/l sollte nicht vorliegen und weist auf andere Erkrankungen hin, in erster Linie auf eine CIDP. Die Biopsiediagnostik spielt in der klinischen Routine keine Rolle.

Eine neue diagnostische Option ist die hochauflösende Ultraschalldiagnostik peripherer Nerven, die bei Patienten mit MMN

fokale Nervenverdickungen nachweisen kann, die man bei Motoneuronerkrankungen nicht findet.

Differenzialdiagnostisch müssen bei multifokalen sensomotorischen Ausfällen multiple Druckläsionen, eine erbliche Drucklähmung und ein Lewis-Sumner-Syndrom beachtet werden, ggf. auch eine Vaskulitis, die sehr selten zu Beginn der ischämischen Nervenschädigung ebenfalls Leitungsblöcke verursachen kann.

Bei rein motorischen Ausfällen muss die Erkrankung gegen eine (monomelische) spinale Muskelatrophie, eine monomelisch beginnende Motoneuronkrankheit und eine rein motorische Variante einer CIDP abgegrenzt werden.

Kommt differenzialdiagnostisch eine MMN begründet in Betracht und bleibt dennoch trotz sorgfältiger klinischer und ergänzender Diagnostik die Diagnose zweifelhaft, ist zur Diagnosesicherung ein Behandlungszyklus mit intravenösen Immunglobulinen indiziert, der analog zu Daten bei der CIDP einmalig wiederholt werden kann. Bei Wirksamkeit ist dies ein starker Indikator für die Diagnose einer MMN, wenn auch sonstige Diagnosekriterien erfüllt werden. Eine generelle Behandlung von Patienten mit asymmetrischen Syndromen des zweiten Motoneurons ist nicht indiziert.

■ Therapie

Praxistipp

Ein erfolgreicher Behandlungszyklus mit intravenösen Immunglobulinen kann zur Diagnosesicherung beitragen.

Intravenöse Immunglobuline in einer Dosis von 2 g/kg KG über 2–5 Tage sind wirksam in der Behandlung der MMN, basierend auf einer kürzlichen größeren und vier kleinen randomisierten kontrollierten Studien und zahlreichen Beobachtungsstudien. Die Wirksamkeit von Immunglobulinen wurde in einer

großen Beobachtungsstudie mit 88 Patienten eindrücklich bestätigt. Allerdings spricht nur ein sehr kleiner Teil dauerhaft auf eine einmalige Infusionsserie an. Bei den meisten Patienten tritt im Verlauf wieder eine Verschlechterung ein, meist nach 2–3 Monaten. Dosis und Zeitintervalle wiederholter Immunglobulingaben müssen individuell austitriert werden, um die niedrigste Dosis und das längste geeignete Zeitintervall für einen anhaltend günstigen klinischen Effekt zu finden.

Antikörpertiter und motorische Leitungsböcke reagieren trotz einer klinischen Besserung nicht auf Immunglobulingaben und haben auch keine prognostische Bedeutung bezüglich des Ansprechens auf die Therapie.

Trotz des günstigen Effekts kommt es in der Regel während des Verlaufs zu einer langsam fortschreitenden Verschlechterung mit progredienter axonaler Schädigung. Das Ausmaß der axonalen Schädigung ist dabei für die Prognose entscheidend.

Steroide und Plasmapherese sind in der Behandlung der MMN nicht wirksam. Weitere Therapieverfahren mit gesicherter Wirksamkeit stehen nicht zur Verfügung. Therapieoptionen anhand kleiner Studien und Fallserien sind Rituximab und Cyclophosphamid. Interferon beta-1a zeigt keine überzeugende Wirksamkeit, Mycophenolatmofetil ist unwirksam.

2.3 Neuralgische Amyotrophie

Hermann Müller-Vahl

Unter dem Begriff neuralgische Amyotrophie wird eine Gruppe schwerwiegender akuter oder subakuter fokaler peripherer Nervenschäden verstanden, denen im Einzelnen noch nicht aufgeklärte krankhafte Autoimmunvorgänge zugrunde liegen. Fortschritte in der bildgebenden Diagnostik (MR-Neurographie und Neurosonographie) haben in den letzten

Jahren das Verständnis dieser Erkrankung wesentlich erweitert. Am häufigsten sind der Plexus brachialis und seine Äste betroffen. Es kann aber gleichzeitig oder isoliert auch zu Schäden von Ästen des Plexus cervicalis, von Hirnnerven oder von Ästen des Plexus lumbosacralis kommen. Das Interesse an der neuralgischen Amyotrophie hat deutlich zugenommen, nachdem neueste Studien gezeigt haben, dass sie weitaus häufiger ist als früher angenommen. Sehr oft werden eine zeitgerechte Diagnose und damit auch die optimale Therapie versäumt.

Zahlreiche Synonyma sind geläufig. In den letzten Jahren hat sich international der Terminus neuralgische Amyotrophie durchgesetzt. Diese Bezeichnung hatten 1948 Parsonage und Turner in einer Fallserie von 136 Patienten im Hinblick auf die klinischen Kardinalsymptome geprägt (heftige Schmerzen und mit Atrophien verbundene motorische Ausfälle). Die früher gebräuchliche Diagnose Armplexusneuritis greift zu kurz, da sich die entzündlichen Veränderungen häufig nicht oder nicht allein im Armplexus abspielen. Oft wird gegenwärtig den Autoren der klassischen Arbeit zu Ehren der Begriff Parsonage-Turner-Syndrom verwandt.

■ Epidemiologie

Über viele Jahrzehnte wurde die neuralgische Amyotrophie als seltene Erkrankung verstanden. In älteren Studien wurde ihre Inzidenz mit 1–3 jährlichen Erkrankungen unter 100.000 Einwohnern angegeben. Zu einem ganz anderen Ergebnis kam eine 2015 publizierte prospektive holländische Studie, der eine Informationskampagne unter Neurologen vorgegangen war. Es wurde eine Inzidenz von etwa 1 Erkrankung unter 1000 Einwohnern pro Jahr ermittelt. Die neuralgische Amyotrophie kann in allen Altersstufen auftreten, auch bei Kindern und Säuglingen. Am häufigsten ist sie im mittleren Erwachsenenalter. Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen.

■ Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Mechanismen der neuralgischen Amyotrophie sind nur wenig aufgeklärt. Man nimmt an, dass verschiedene Faktoren zusammenkommen, eine Stimulation des Immunsystems durch unterschiedliche Reize und eine genetisch begründete Anfälligkeit, möglicherweise zusätzlich auch mechanische Faktoren. Unter den Triggermechanismen haben wahrscheinlich Infektionen, zumal Virusinfektionen, das größte Gewicht. In einigen Fällen wurde die Erkrankung nach Impfungen beobachtet. In mehreren großen Kollektiven gingen der Manifestation der neuralgischen Amyotrophie am häufigsten Verletzungen voraus, die keine räumliche Beziehung zum Ort des Nervenschadens hatten. Hierunter fanden sich auch Operationen ganz unterschiedlicher Art. Weitere Triggerfaktoren wurden in verschiedenen Publikationen postuliert.

Trigger einer neuralgischen Amyotrophie

- Infektion
- Impfung
- Verletzung
- Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett
- Immunologisch begründete Erkrankungen
 - Polyarteriitis nodosa
 - Lupus erythematoses
 - Riesenzellarteriitis
- Varia
 - Opiatabusus
 - Strahlentherapie

Bisher lässt sich nicht klären, wann tatsächlich ein Kausalzusammenhang zwischen Trigger und neuralgischer Amyotrophie besteht und wann lediglich eine zeitliche Aufeinanderfolge. Es steht auch nicht fest, welches zeitliche Intervall zwischen Trigger und Beginn der klinischen Symptome zu einer ursächlichen Verbindung passt. Die in manchen Publikationen

genannte sehr kurze Latenz von Stunden oder einigen wenigen Tagen ist mit einer ursächlichen Verbindung wohl kaum vereinbar.

Von der idiopathischen neuralgischen Amyotrophie (etwa 90 %) wird die hereditäre neuralgische Amyotrophie mit positiver Familienanamnese unterschieden. Mittlerweile wurde bei gut der Hälfte der erblichen Form ein bestimmter Gendefekt nachgewiesen (Mutation des SEPT9-Gens auf Chromosom 17q 20).

Wiederholt wurde beobachtet, dass der Manifestation der neuralgischen Amyotrophie ungewöhnlich schwere Arbeiten mit den Armen vorangegangen waren, und es wurde diskutiert, hierdurch könnten Störungen der Blut-Nerven-Schranke entstanden sein.

In Nervenbiopsien wurden epi- und endoneurale perivaskuläre lymphozytäre Entzündungen sowie Zeichen einer axonalen Degeneration festgestellt. Hierdurch kann eine Einschränkung der Gleitfähigkeit an den geschädigten Nervenabschnitten entstehen, aus denen sich mitunter schwere Veränderungen der inneren Nerventextur entwickeln, die von leichten Konstriktionen bis hin zu sanduhrförmigen Einschnürungen und Torsionen von einzelnen Faszikeln oder des ganzen Nervenquerschnitts reichen.

Die neuralgische Amyotrophie tritt nicht bevorzugt bei Diabeteskranken auf. Dies unterscheidet sie von der lumbalen Radikuloplexoneuropathie, mit der ansonsten hinsichtlich klinischer und wie auch histologischer Befunde große Ähnlichkeit besteht.

■ Klinisches Bild

In etwa $\frac{2}{3}$ aller Fälle manifestiert sich eine neuralgische Amyotrophie mit sehr charakteristischen klinischen Symptomen: Ohne Prodromi stellen sich plötzlich innerhalb von Stunden – nicht selten über Nacht – heftige Schmerzen mit Schwerpunkt in der Schulter oder im Oberarm ein. Sie sind so stark, dass ihre Intensität von den Betroffenen auf der numerischen Schmerzskala mit mindestens 7 von 10 eingestuft wird. Innerhalb von Stunden

oder Tagen kommt es zu Lähmungen und später zu Muskelatrophien, von denen bevorzugt Anteile des oberen Armplexus betroffen sind, vor allem die Nn. thoracicus longus, suprascapularis, axillaris und musculocutaneus. Es können auch alle anderen Anteile des Plexus brachialis betroffen sein. Die Lokalisation der Schmerzen stimmt oft weder mit dem Versorgungsgebiet der motorisch betroffenen Nerven überein noch mit dem Ort der ohnehin nur geringen sensiblen Ausfälle. Im klassischen Fall betreffen die Lähmungen vorrangig die Abduktion und Anteversion des Armes, und sie werden begleitet von einer Scapula alata. Die starken Schmerzen halten etwa 1–3 Wochen an und klingen dann meist deutlich ab.

Praxistipp

Charakteristisch sind medikamentös kaum beherrschbare Schmerzen. Die Diagnose wird bestätigt, wenn durch klinische, elektromyographische und/oder MR-neurographische Untersuchung eine disseminierte Verteilung der neurogenen Läsionen nachgewiesen wird.

Es gibt eine Reihe von klinischen Varianten. Mitunter entstehen gleichzeitig Schäden von Ästen des Plexus cervicalis (N. phrenicus!) oder von Hirnnerven (N. accessorius!). In etwa einem Drittel aller Fälle kommt es – meist stark asymmetrisch – zu Ausfällen auf beiden Seiten. Besondere diagnostische Schwierigkeiten entstehen dann, wenn nur ein einzelner Nerv betroffen ist, etwa der N. phrenicus oder der N. interosseus anterior. Sehr selten werden isolierte sensible Nervenschäden der neuralgischen Amyotrophie zugeordnet, am häufigsten Läsionen des sensiblen Endastes des N. musculocutaneus (N. cutaneus antebrachii lateralis). Ausnahmsweise können bei der neuralgischen Amyotrophie stärkere Schmerzen fehlen.

Die hereditäre Form der neuralgischen Amyotrophie zeichnet sich dadurch aus, dass

auch Kinder oder Jugendliche betroffen sind. Meist sind dysmorphe Zeichen nachweisbar wie Hypotelorismus, Syndaktylie, Dysmorphie der Ohren und Kleinwuchs.

■ Zusatzuntersuchungen

Untersuchungen von Blut oder Liquor liefern bei einer neuralgischen Amyotrophie keine diagnostisch relevanten Informationen, sollten aber aus differenzialdiagnostischen Überlegungen durchgeführt werden.

Unter den neurophysiologischen Untersuchungen hat die Elektromyographie die größte Bedeutung. Sie zeigt in den gelähmten Muskeln Denervationsaktivität als Ausdruck einer axonalen Läsion. Die Elektromyographie kann wesentlich zur Diagnose beitragen, indem sie mitunter in klinisch nicht eindeutig betroffenen oder klinisch unzureichend beurteilbaren Muskeln eine neurogene Läsion nachweist und auf diese Weise das Muster der neurologischen Ausfälle aufklärt. In Abhängigkeit von der Schwere der Axondegeneration kann bei der motorischen Neurographie eine Erniedrigung des motorischen Antwortpotentials nachweisbar sein.

Bildgebende Untersuchungen haben zum einen die Aufgabe, andere Ursachen auszuschließen. Neurosonographie und MR-Neurographie können aber auch die Diagnose einer neuralgischen Amyotrophie erhärten, indem sie eine disseminierte Verteilung der Nervenschäden zeigen. Typisch für eine neuralgische Amyotrophie sind umschriebene, gelegentlich auch ausgedehntere Verdickungen von Nerven und in der MR-Neurographie eine T2-Signalanhebung.

■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Eine neuralgische Amyotrophie beweisende Messmethoden, etwa immunologische Tests, existieren nicht; es handelt sich stets um eine klinische Diagnose. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass die neuralgische Amyotrophie selbst in typischen Fällen oft nicht erkannt oder die Diagnose um viele Monate verspätet gestellt wird. Die Diagnose fällt dann leicht, wenn eine disseminierte

Verteilung der Läsionen nachgewiesen werden kann, die durch eine mechanische Einwirkung nicht erklärbar ist (Beispiel: Kombination einer N.-thoracicus-longus- und N.-interos-seus-anterior-Lähmung).

Differenzialdiagnostisch ist in erster Linie an neurologische und orthopädische Erkrankungen zu denken, die mit Schulterschmerzen und einer proximalen Schwäche im linken Arm verbunden sind. Schäden zervikaler Wurzeln zeichnen sich durch ein anderes Muster der neurologischen Ausfälle und einen pathologischen Wirbelsäulenbefund aus. Bei Plexusläsionen infolge maligner Tumoren nehmen die neurologischen Ausfälle allmählich zu. Von einer lagerungsbedingten Armplexuslähmung lässt sich eine neuralgische Amyotrophie leicht unterscheiden: beim Lagerungsschaden kein zeitliches Intervall zwischen Operation und Beginn der neurologischen Ausfälle sowie keine deutlichen Schmerzen. Nicht wenige der im Rahmen einer neuralgischen Amyotrophie entstandenen Läsionen einzelner Armnerven wurden unter der Annahme eines Engpass-Syndroms operiert (am häufigsten Läsionen unter dem Bild einer Lähmung des N. interos-seus anterior oder des R. profundus des N. radialis). Bildgebende Untersuchungen zeigen, dass diesen isolierten Nervenschäden oft eine (mitunter sogar mehrere) am Oberarm gelegene faszikuläre Läsion zugrunde liegt, eine Schädigung des Faszikels von N. medianus oder N. radialis, aus denen diese Unterarmnerven hervorgehen.

Praxistipp

Bei jeder nicht durch eine offenkundige Verletzung zu erklärenden akuten oder subakuten Plexus- oder Nervenschädigung sollte eine neuralgische Amyotrophie in Betracht gezogen werden.

■ Verlauf und Prognose

Über lange Zeit wurde angenommen, eine neuralgische Amyotrophie bilde sich in aller Regel weitestgehend zurück. Neuere Untersuchungen

zeigten aber, dass gut die Hälfte aller Patienten auch nach 2 Jahren noch über beträchtliche Schmerzen und über eine Einschränkung der Bewegungen im Schultergelenk klagte, die nicht selten zu großen Problemen im Beruf führten. Es bestand eine eindeutige Korrelation von anhaltenden Beschwerden, speziell der Schmerzen, mit einer Instabilität in der Schulter.

Rezidive kommen bei der idiopathischen neuralgischen Amyotrophie in etwa 25 %, bei der hereditären Form in mehr als 75 % der Fälle vor.

■ Therapie

Selbstverständlich steht zu Beginn eine konsequente Behandlung der Schmerzen im Vordergrund. In einigen Studien hat sich eine Kombination von Opiaten mit langer Wirkdauer und nichtsteroidalen Antirheumatika bewährt. Da die neuralgische Amyotrophie durch immunologisch-entzündliche Vorgänge verursacht wird, liegt die Annahme nahe, dass sie durch Gabe von Cortison günstig beeinflusst wird. Verlässliche Daten über die Wirkung einer Cortison-Behandlung liegen noch nicht vor. Nach einigen Studien vermindert eine frühe Anwendung von Cortison (erste 3 Wochen) die Intensität und Dauer der Schmerzen und sie fördert auch die Rückbildung der neurologischen Ausfälle. In der größten Studie wurde die Gabe von täglich 60 mg Prednisolon über eine Woche mit anschließender Dosisreduzierung empfohlen. Andere Autoren empfahlen hohe Cortison-Dosen wie bei einem akuten MS-Schub. Einige anekdotische Berichte liegen vor über eine gute Wirkung von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIG), ohne dass hierüber verlässliche Aussagen möglich sind.

Praxistipp

Eine in den ersten 3 Wochen durchgeführte Cortisontherapie kann wahrscheinlich die Symptome abschwächen und den Verlauf günstig beeinflussen.

Neben der medikamentösen Behandlung kommt auch der physikalischen Therapie eine große Bedeutung zu. Am Beginn stehen passive Bewegungsübungen mit dem Ziel, Sekundärschäden an Gelenken vorzubeugen. Mit Nachlassen der Schmerzen muss mit einer intensiven aktiven physikalischen Therapie begonnen werden.

Eine operative Behandlung (Neurolyse, Resektion und Naht oder autologe Transplantation) ist indiziert, wenn eine starke Konstriktion oder Torsion des Nervs eine Remission verhindert. Dies lässt sich durch Neurosonographie und MR-Neurographie feststellen.

2.4 Neuropathologie entzündlicher Neuropathien

Carsten Wessig

Die Diagnostik von Neuropathien und ihre differenzialdiagnostische Abgrenzung beruht auf klinischer Untersuchung, Labor- und Liquordiagnostik sowie neurophysiologischen Untersuchungen. Falls damit die Diagnosestellung nicht möglich ist, kann eine Nervenbiopsie mit genauer histomorphologischer Aufarbeitung einschließlich Immunhistochemie eine diagnostische Zuordnung erlauben. In den meisten Fällen erfolgt die Biopsie des rein sensiblen N. suralis am Außenknöchel. Um die Seite der Biopsie festzulegen, wird zunächst eine Neurographie beider Nn. surales durchgeführt, wobei man sich in der Regel dafür entscheidet, die Biopsie an der stärker betroffenen Seite durchzuführen. Der N. peroneus superficialis kann am distalen Unterschenkel biopsiert werden. In Ausnahmefällen kann eine Biopsie des R. superficialis nervi radialis am Handgelenk erfolgen:

- z. B. bei sehr weit fortgeschrittenen Neuropathien, wenn von der Histomorphologie des N. suralis kein aussagekräftiges Ergebnis mehr erwartet werden kann, oder
- bei Kontraindikationen gegen eine Biopsie des N. suralis, wie ausgeprägten Ödemen oder schweren trophischen Störungen der Beine.

Auch eine faszikuläre Biopsie eines gemischten Nervs ist möglich. Bei rein motorischen Erkrankungen besteht die Möglichkeit einer Motorpunktbioptie. Dabei wird eine Muskelbiopsie an dem Ort durchgeführt, an dem ein motorischer Nervenast in den Muskel eintritt. Dort befinden sich zahlreiche neuromuskuläre Synapsen und intramuskuläre Nervenäste, sodass hier der Muskel und der terminale Abschnitt der motorischen Nervenfasern gemeinsam untersucht werden können. Um den Motorpunkt auffinden zu können, ist eine elektrische Stimulation mit einer monopolareren Elektrode hilfreich.

■ Technik der Nervenbiopsie

Die Biopsie des N. suralis erfolgt in Lokalanästhesie. Über einen Hautschnitt am Außenknöchel wird der N. suralis aufgesucht. Ein etwa 5 cm langes Stück des N. suralis wird möglichst vorsichtig, ohne starken Zug exzidiert und direkt ohne Fixierung im histologischen Labor weiterverarbeitet. Das Präparat des Nervs wird in mehrere 4–5 mm lange Nervensegmente geteilt, sodass für jede Einbettung möglichst zwei Segmente zur Verfügung stehen. Ein Teil wird frisch eingefroren, ein weiterer Teil für die Paraffineinbettung in 4%igem Paraformaldehyd in Phosphatpuffer fixiert. Der dritte Teil wird für die Plastikeinbettung in 4%igem Glutaraldehyd fixiert und nach Fixierung osmiert. Aus dem Gefriermaterial wird unmittelbar nach der Biopsie ein Schnellschnittpräparat angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Des Weiteren wird das Gefriermaterial für immunhistochemische Färbungen mit nichtparaffingängigen Antikörpern verwendet, das in Paraffin eingebettete Material für Hämatoxylin-Eosin, Elastica van Gieson, Kongorot-Färbung und Immunhistochemie mit paraffingängigen Antikörpern. Die Plastikeinbettung dient zur Herstellung von Semidünnschnitten, die mit Azurmethylenblau gefärbt werden. Mit diesen kann die Morphologie von Nervenfasern am besten beurteilt werden. Falls notwendig, können auch Ultradünnschnitte für die

Elektronenmikroskopie hergestellt werden. Folgende Färbungen sind zu empfehlen:

- Hämatoxylin-Eosin (Gefrierschnitt für erste Beurteilung)
- Hämatoxylin-Eosin (Paraffinschnitt)
- Kongorot
- Elastica van Gieson
- Semidünnschnitte
- Immunhistochemie mit T-Zell-Antikörpern
- Immunhistochemie mit Makrophagenantikörpern

Zusätzlich sind auch immunhistochemische Färbungen zur T-Zell-Differenzierung (CD4, CD8), B-Zell-Färbung und dem Nachweis von Immunglobulinen oder Komplement möglich. Es werden überwiegend Querschnitte des Nerven angefertigt. Ferner sollten kleinere Nervenanteile vorgezupft und fixiert werden, aus denen bei Bedarf Zupfpräparate von Nervenfasern gefertigt werden können.

■ Indikationen und Kontraindikationen der Nervenbiopsie

Eine Nervenbiopsie als invasive Untersuchung wird nur bei Patienten durchgeführt, deren Neuropathie durch andere Untersuchungen nicht ausreichend geklärt werden kann. Allerdings gibt es bei entzündlichen Neuropathien eine wesentliche Gruppe von Patienten, deren Krankheitsbild durch Labor-, Liquor- und neurophysiologische Untersuchungen nicht eingeordnet werden kann. Ein Guillain-Barré-Syndrom als akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie wird im Allgemeinen keine Biopsie erfordern. Bei der chronischen Polyneuritis (CIDP) hingegen wird die Diagnose oft nicht ohne Biopsie zu stellen sein. Wichtige Indikation ist auch der Verdacht auf eine vaskulitische Neuropathie, der sich gerade bei schmerzhaften Schwerpunktneuropathien ergibt. Dies gilt insbesondere für isolierte Vaskulitiden des peripheren Nervensystems (PNS). Auch bei generalisierten Vaskulitis-Syndromen kann bei einer entsprechenden Beteiligung des PNS eine Biopsie

des N. suralis sinnvoll sein, sofern Biopsien anderer Organsysteme, etwa der Lunge oder Niere, unergiebig sind. Weitere Indikationen ergeben sich in der Differenzialdiagnose einer Sarkoidose mit Manifestation am PNS und die Abgrenzung entzündlicher Neuropathien von nicht (primär-) entzündlichen Erkrankungen wie hereditären Neuropathien, diabetischer Neuropathie oder paraproteinämischer Neuropathie. Bei diesen Erkrankungen können sekundär-entzündliche Mechanismen eine erhebliche Rolle spielen, sodass ihre Unterscheidung nicht immer einfach ist. Obgleich die Krankheit immunologisch vermittelt wird, ist eine Suralisbiopsie bei der multifokalen motorischen Neuropathie nicht hilfreich, da sensible Nerven klinisch nicht betroffen sind.

Allgemeine Kontraindikationen sind insbesondere eine wirksame Antikoagulation und eine Sepsis. Bei schweren autonomen Störungen, Ulzerationen und ausgeprägten Ödemen am Unterschenkel, die Wundheilungsstörungen erwarten lassen, muss ferner eine Biopsie des N. suralis unterbleiben. Ein Thrombozytenfunktionshemmer sollte rechtzeitig, in der Regel 1 Woche vor der Biopsie abgesetzt werden.

■ Komplikationen der Nervenbiopsie

Nach der Biopsie sind leichte bis mäßige Missempfindungen an der Biopsiestelle, gelegentlich ein Elektrisieren ins Versorgungsgebiet des N. suralis und eine deutliche Hypästhesie am lateralen Fußrand zu erwarten. Gewöhnlich klingen die Reizerscheinungen über Tage bis Wochen ab, das hypästhetische Areal schrumpft. Oft besteht nach Monaten bis Jahren nur noch ein hypästhetisches Areal mit einem Durchmesser von weniger als 3 cm. Bei vielen Patienten besteht bereits zum Zeitpunkt der Biopsie eine hochgradige Hypästhesie am Fuß, sodass keine wesentliche Verschlechterung der sensiblen Störungen eintritt. Neuropathische Schmerzen als Folge der Nervenbiopsie sind nach Erfahrungen des Autors eher selten, in der Literatur finden sich dazu jedoch unterschiedliche Angaben. Einige

Patienten berichten über elektrisierende oder stechende Missempfindungen, die im Sinne eines Hoffmann-Tinel-Zeichens durch Druck im Bereich der Biopsienarbe oder distal davon ausgelöst werden. Gelegentlich ist dann ein Neurom im Bereich des Nervenstumpfes tastbar. Falls die Kontraindikationen beachtet werden, sind schwerere Wundheilungsstörungen sehr selten. Nach der Biopsie sollte das Bein geschont (Gehstützen) und möglichst oft hoch gelagert werden.

■ **Histologische Befunde bei entzündlichen Neuropathien**

Als typischer Befund bei entzündlichen Neuropathien finden sich Infiltrate von Entzündungszellen, meist mononukleärer Zellen. Im Gegensatz zu Organen, die wie Atemwege oder Magen-Darm-Trakt über eine mit Schleimhaut ausgekleidete Oberfläche engen Kontakt zur Außenwelt und damit auch zu Keimen haben, zeigen sich im normalen Nerv nur wenige Leukozyten. Das Endoneurium als eigentliches Parenchym des Nervs, das die Nervenfasern enthält, bildet durch die dichte Blut-Nervenschranke ein eigenes Kompartiment. In diesem befinden sich physiologischerweise einige residente, ruhende Makrophagen und sehr wenige T-Zellen. Im Falle einer immunologisch vermittelten Neuropathie nehmen die Anzahl und der Aktivierungsgrad dieser Zellen deutlich zu. Daneben zeigen sich die entzündlichen Schädigungen der Nervenfasern, die im Folgenden erläutert werden.

■ **Guillain-Barré-Syndrom (GBS)**

Sollte in einem schwierigen Fall eine solche notwendig sein, zeigt die Histologie des N. suralis lymphozytäre Infiltration, Entmarkung, axonale Degeneration in unterschiedlichem Ausmaß und endoneurales Ödem. Bei der häufigsten Form eines GBS, einer akuten inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (AIDP), finden sich Nervenfasern mit Myelinabbau und Makrophagen mit Myelindebris als Zeichen einer segmentalen Entmarkung. Die

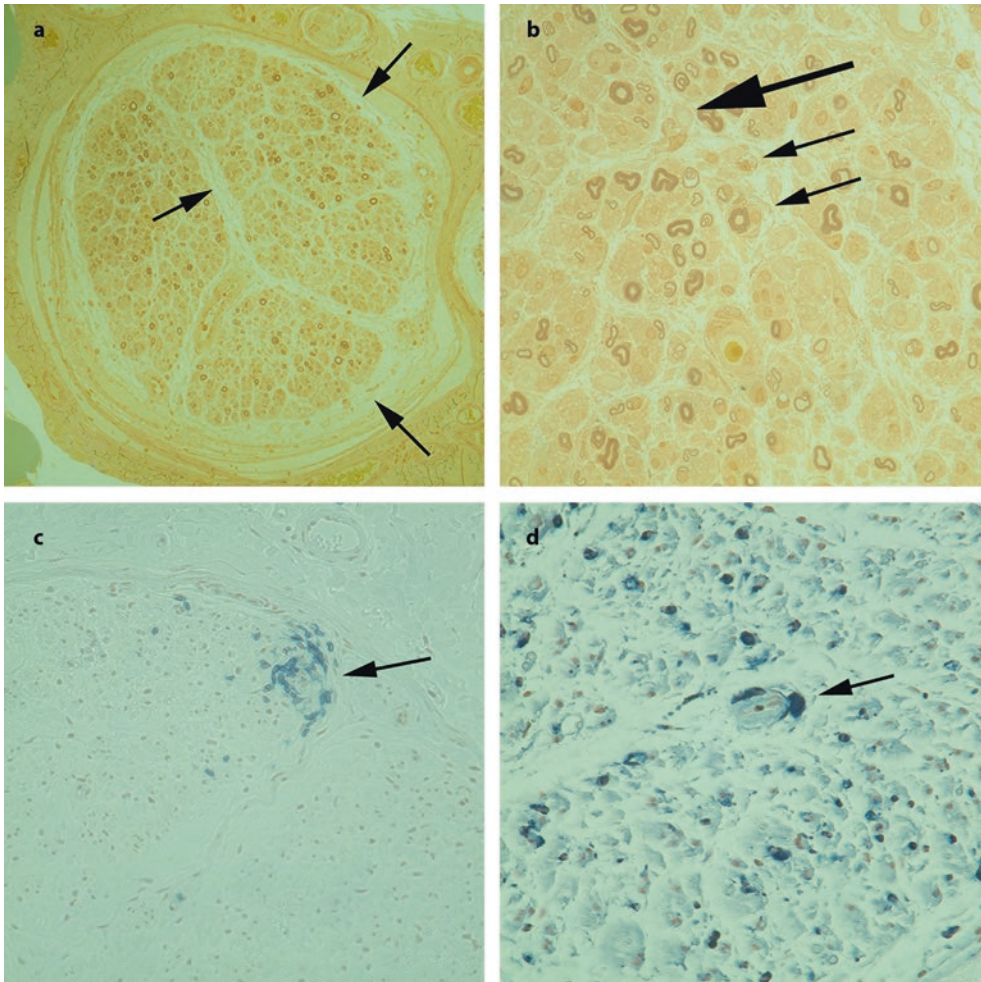
segmentale Demyelinisierung kann am besten an Zupfpräparaten beurteilt werden. Da deren Anfertigung aufwendig ist, können alternativ Semidünn- oder Ultradünnlängsschnitte (für die Elektronenmikroskopie) erfolgen. In unterschiedlichem Ausmaß kann es beim GBS zu axonalen Untergängen kommen. Die selteneren primär axonalen Formen, bei denen die axonalen Veränderungen im Vordergrund stehen, werden als akute motorische axonale (AMAN) oder akute motorisch-sensible axonale Neuropathie (AMSAN) bezeichnet. Als Ausdruck der entzündlichen Neuropathie zeigen sich bei allen GBS-Formen ausgeprägte mononukleäre Infiltrate, die v. a. T-Zellen und aktivierte, d. h. rundliche, großkalibrige Makrophagen enthalten. Diese sind meist endoneural-perikapillär lokalisiert. Im Akutstadium sind keine oder nur geringe Zeichen einer Regeneration zu erkennen, d. h., Zwiebschalenformationen als Zeichen einer Schwann-Zell-Proliferation oder Regenerationsgruppen zeigen sich meist nicht. Sollte im Verlauf aus differenzialdiagnostischen Erwägungen eine Nervenbiopsie notwendig werden, können sich Zwiebschalenformationen oder Regenerationsgruppen zeigen. Die Abgrenzung eines GBS von einer akut beginnenden chronisch-inflammatorisch demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie (CIDP) wird dann überwiegend nach klinischen Kriterien getroffen werden müssen. Die Histologie kann die entzündliche Genese der Neuropathie sichern und zumindest Hinweise auf eine akute bzw. subakute oder eine eher chronische Neuropathie geben.

■ **Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)**

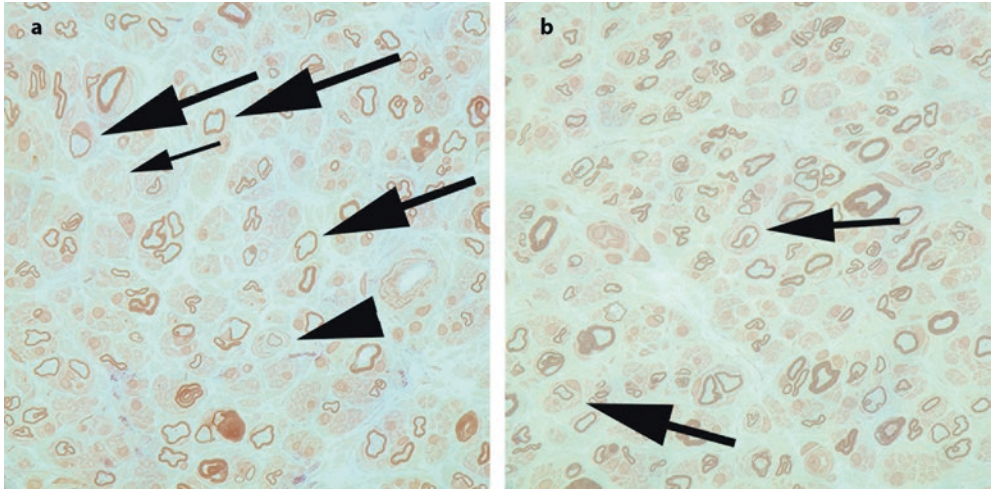
Nicht immer finden sich bei einer CIDP die typischen Liquor- und neurophysiologischen Befunde, die eine zuverlässige Diagnose erlauben. Auch wenn in der Literatur die Notwendigkeit einer Biopsie bei der CIDP kontrovers beurteilt wird, ist sie bei unklaren Fällen und zur Abgrenzung anderer Ursachen, etwa einer Vaskulitis oder einer Sarkoidose, notwendig.

Die Biopsie zeigt ein endoneurales Ödem, eine Vermehrung endoneuraler T-Zellen und T-Zell-Infiltrate um epi- oder perineurale Gefäße (■ Abb. 2.3). Besonders typisch ist die Vermehrung endoneuraler, aktivierter, d. h. großkalibriger Makrophagen, die v. a. im Bereich endoneuraler Kapillaren lokalisiert sind (sog. „clustering“). Als Zeichen der De- und Remyelinisierung finden sich

Nervenfaser mit zu dünnen Markscheiden, größere Axone ohne Myelinscheiden („nackte Fasern“), Nervenfaser mit einem Abbau von Myelin durch Makrophagen und Zwiebelschalenformationen (■ Abb. 2.3 und ■ Abb. 2.4). Letztere entstehen durch die Proliferation von Schwann-Zellen nach Demyelinisierung, die konzentrische Ringe um eine Nervenfaser mit einer meist dünnen Myelinscheide bilden



■ **Abb. 2.3** Nervenbiopsie einer 71-jährigen Patientin mit CIDP. **a, b** Semidünnschnitte. In der Übersicht (**a**) zeigt sich ein ausgeprägtes endoneurales und subperineurales Ödem (*Pfeile*). Es finden sich nackte Fasern (*großer Pfeil*) sowie Myelindebris in Makrophagen als Zeichen der Demyelinisierung (*kleine Pfeile*). **c, d** Immunhistochemische Färbungen können die entzündliche Genese belegen: In der CD3-Färbung (**c**) stellt sich ein perikapilläres T-Zell-Infiltrat im subperineuralen Endoneurium dar, in der CD68-Färbung (**d**) zahlreiche endoneurale Makrophagen mit Clustern großkalibriger Makrophagen um Kapillaren (*Pfeil*)



■ **Abb. 2.4** a Bei einem 57-jährigen Patienten mit CIDP finden sich zahlreiche zu dünn bemarkte Fasern (*große Pfeile*), eine nackte Faser (*kleiner Pfeil*) und eine Zwiebelschalenformation (*Pfeilspitze*). b Zwei Zwiebelschalenformationen, die aus überzähligen Lagen von Schwann-Zellfortsätzen um dünn bemarkte Faser bestehen (*Pfeile*), weisen auf den chronischen Prozess der De- und Remyelinisierung hin

(■ Abb. 2.4). Im Gegensatz zu hereditären Neuropathien vom demyelinisierenden Typ (Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung-Typ-1), bei denen fast nur dünn bemarkte Fasern und Zwiebelschalenformationen auftreten, ist das Bild bei einer CIDP deutlich heterogener: Es finden sich normal bemarkte Fasern, zu dünn bemarkte Fasern, Myelinabbau und einige Zwiebelschalenformationen. Eine Reduktion der Faserdichte als Zeichen axonaler Schädigung liegt in unterschiedlichem Ausmaß vor; axonale Untergänge sind selten. Insgesamt sollten die Zeichen der Entmarkung gegenüber axonalen Veränderungen im Vordergrund stehen. Zupfpräparate zeigen segmentale Entmarkungen und dünne Markscheiden.

■ CIDP bei monoklonaler Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS-CIDP)

Bei monoklonaler Gammopathie findet sich nicht selten eine Polyneuropathie. Eine deutliche Progredienz – Zeichen einer heterogenen Demyelinisierung bei der Neurophysiologie (etwa heterogene Verlangsamungen der Nervenleitgeschwindigkeit, Leitungsblöcke) – oder ein erhöhtes Liquoreiweiß weisen

darauf hin, dass (sekundär) entzündliche Prozesse im Sinne einer CIDP eine wesentliche Rolle spielen. Bei einer Biopsie finden sich dann CIDP-typische Veränderungen wie endoneurales Ödem, heterogene Entmarkungsprozesse wie Myelinabbau, dünn bemarkte oder nackte Axone, Zwiebelschalenformationen neben normal bemarkten Fasern sowie T-Zell-Infiltrate und Makrophagencluster im Endoneurium.

■ Vaskulitische Neuropathie

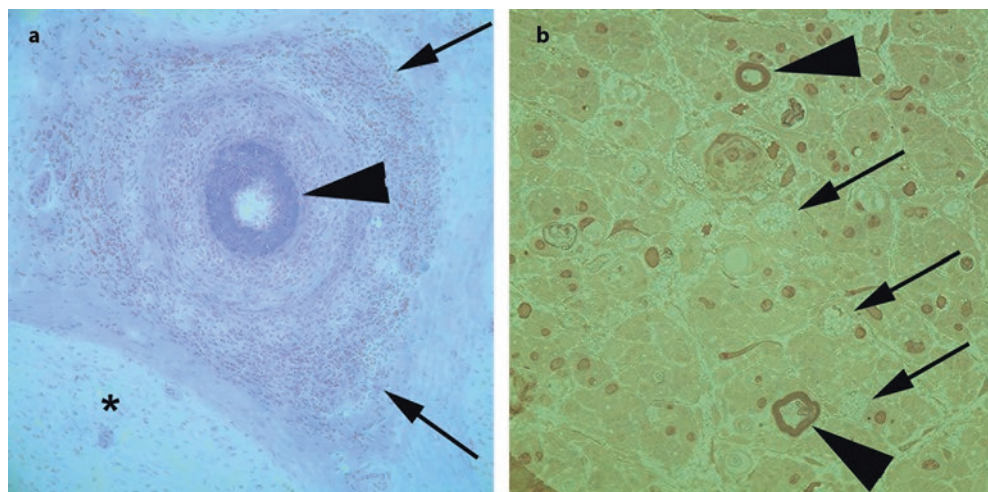
Die vaskulitische Neuropathie ist oftmals eine asymmetrische, multifokale Erkrankung. Dennoch kann bei Diagnosestellung ein eher distal-symmetrisches Bild imponieren. Im mikroskopischen Bereich sind die vaskulitischen Veränderungen häufig diskontinuierlich verteilt, sodass bei der üblichen Aufarbeitung der Biopsie die charakteristischen Veränderungen nicht immer nachgewiesen werden können. Stufenschnitte, insbesondere mit immunhistochemischen Färbungen, können hier die diagnostische Ausbeute wesentlich erhöhen, da so ein deutlich größerer Teil des Nerven mikroskopisch untersucht werden kann. Typisch für vaskulitische Neuropathien,

jedoch nicht obligat, sind Nerveninfarkte, bei denen in einem oder mehreren Faszikeln Areale zu finden sind, die keine intakten Strukturen mehr aufweisen. Dabei sind die Nervenfasern meist bereits nicht mehr als solche erkennbar. Eine fokale Häufung axonaler Untergänge und eine heterogene Reduktion der Faserdichte weisen ebenso auf eine vaskulitische Neuropathie hin. Zeichen der Entmarkung finden sich nicht oder in ganz untergeordnetem Ausmaß. Massive Infiltrate im Bereich epineuraler Gefäße, die die Gefäßwand infiltrieren, und hyaline Gefäßwandnekrosen, die sich in der Elastica-van-Gieson-Färbung darstellen (■ Abb. 2.5), sind das sichere histologische Kriterium einer vaskulitischen Neuropathie. Im Falle einer Panarteriitis nodosa finden sich dabei neben T-Zellen und Makrophagen auch neutrophile Granulozyten im Bereich der Gefäßwandinfiltrate. Nicht immer kann eine vermutete Vaskulitis histologisch sicher nachgewiesen werden. Gelegentlich finden sich nur deutliche perivaskuläre Infiltrate von T-Zellen und

Makrophagen im Endo-, Peri- und Epineurium sowie fokale betonte axonale Untergänge. Bei einer schmerzhaften Schwerpunktneuropathie unterstützt ein solcher Befund die Diagnose einer vaskulitischen Neuropathie, ohne sie jedoch sicher belegen zu können.

■ ■ Anti-MAG-IgM-Neuropathie

Bei einem IgM-Paraprotein mit Spezifität für das myelinassozierte Glykoprotein (MAG) kann es zu einer stark demyelinisierenden Neuropathie mit Betonung distaler Extremitätenabschnitte kommen. Dabei zeigen sich extrem verlängerte distal motorische Latenzen neben verlangsamten NLG. Histologisch zeigen sich Faserverlust und segmentale Entmarkungen, immunhistochemisch können IgM-Ablagerungen im Bereich der Myelinscheiden nachgewiesen werden. Eindeutiger Beweis für die Erkrankung ist das elektronenmikroskopische Bild des widely spaced myelin, bei dem Myelinlamellen einen vergrößerten, jedoch regelmäßigen Abstand zeigen.



■ **Abb. 2.5** Nervenbiopsie einer 51-jährigen Patientin mit systemischer Vaskulitis im Rahmen einer Wegener-Granulomatose. **a** Bereits im HE-gefärbten Gefrierschnitt stellt sich das massive Wandinfiltrat eines epineuralen Gefäßes (Pfeile) mit fibrinoider Nekrose der Gefäßwand (Pfeilspitze) dar. Ein Nervenfaszikel ist durch Stern (*) bezeichnet. **b** Der Semidünnschnitt zeigt, dass nur noch sehr wenige Nervenfasern (Pfeilspitzen) erhalten sind, im Bildausschnitt finden sich sehr viele Faseruntergänge mit Myelindebris (Pfeile), der meist von Makrophagen phagozytiert wurde

■ ■ Multifokale motorische Neuropathie (MMN) und multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM, Lewis-Sumner-Syndrom)

Die MMN ist eine immunvermittelte, rein motorische Erkrankung, bei der es zu asymmetrisch verteilten, meist armbetonten Paresen und Atrophien ohne Sensibilitätsstörungen kommt. Die motorischen Neurographien zeigen typischerweise Leitungsböcke außerhalb von Engpässen, die sensiblen Neurographien sind unauffällig. Entsprechend des klinischen Verteilungsmusters zeigten die wenigen Suralisbiopsien, die untersucht wurden, meist einen unauffälligen Nerv. Trotz fehlender klinischer und neurophysiologischer Zeichen einer sensiblen Beteiligung fanden sich vereinzelt zu dünn bemarkte Nervenfasern im N. suralis; entzündliche Infiltrate zeigten sich nicht. Im Gegensatz zur MMN kommt es bei der MADSAM (Lewis-Sumner-Syndrom) zu asymmetrischen Paresen und Sensibilitätsstörungen. Hier zeigten sich im N. suralis meist viele zu dünn bemarkte, großkalibrige Axone, teils kleine Zwiebelschalenformationen und ein heterogen verteilter Verlust großkalibriger Fasern. Obwohl die Erkrankung vermutlich immunologisch vermittelt wird, fanden sich keine entzündlichen oder vaskulitischen Infiltrate im N. suralis.

■ ■ Andere Formen autoimmuner Neuropathien

Andere entzündliche Neuropathien, die in der Literatur beschrieben werden, sind ausgesprochen selten und werden deshalb nicht ausführlich beschrieben. Die chronische immunvermittelte sensible Polyradikulopathie (CISP), die als CIDP-Variante betrachtet wird, führt zu einer sensiblen Ataxie. Dabei zeigen sich entzündliche Veränderungen in den Hinterwurzeln, sodass eine Suralisbiopsie keinen wesentlichen diagnostischen Beitrag leisten kann. Der Begriff der distalen erworbenen demyelinisierenden symmetrischen Neuropathie (distal acquired demyelinating symmetric

neuropathy, DADS) überlappt weitgehend mit dem der CIDP und CIDP-Varianten bei monoklonaler Gammopathie.

■ ■ Neurosarkoidose

Die Neurosarkoidose manifestiert sich oft als (bilaterale) Fazialisparese oder als andere Hirnnervenläsion; selten kommt es auch zu Läsionen im Bereich der Spinal- oder der peripheren Nerven der Extremitäten. Typische Polyneuropathien sind bei Sarkoidose selten, allerdings sind Verläufe beschrieben, die einem Guillain-Barré-Syndrom ähneln. Die Nervenbiopsie zeigt nichtverkäsende Granulome, die meist epineural-perivaskulär lokalisiert sind, mit Riesenzellen. Daneben finden sich lymphozytäre Infiltrate um Gefäße, oft auch eine Vaskulitis mit Wandinfiltration und eine Reduktion der Faserdichte als Ausdruck einer axonalen Neuropathie.

■ Abgrenzung von erregerbedingten Neuropathien

Borreliose Bei der Neuroborreliose kommt es meist einige Wochen nach dem Zeckenbiss, der oft, aber nicht immer, mit einem Erythema chronicum migrans verbunden ist, zu Kopfschmerzen, reißenden und brennenden Schmerzen an Extremitäten, Sensibilitätsstörungen und Lähmungen. Typische klinische Manifestationen sind Fazialisparesen, die oft bilateral auftreten, Meningitiden und Radikulitiden bzw. Radikuloneuritiden. Aufgrund des radikulären Befallsmusters treten meist segmental verteilte brennende Schmerzen, sensible und motorische Ausfälle auf. Bei der Biopsie finden sich, insbesondere wenn die Region des biopsierten N. suralis klinisch betroffen ist, vaskulitisähnliche histologische Veränderungen. Die Histologie zeigt axonale Untergänge und transmurale oder perivaskuläre T-Lymphozyteninfiltrate von Nerven Gefäßen. Ausgeprägter als bei einer vaskulitischen Neuropathie sind Verdickungen des Perineuriums, Gefäßneubildungen und Komplementablagerungen im Perineurium erkennbar.

■ HIV-Neuropathie

Die HIV-Neuropathie manifestiert sich meist zunächst mit Dysästhesien und brennenden Schmerzen in den Füßen, später kommt es zu Allodynie und zu einem distal symmetrischen Verlust der sensiblen Qualitäten.

Die HIV-Neuropathie muss von einer toxischen Neuropathie durch die antiretrovirale Therapie abgegrenzt werden.

Die Nervenbiopsie zeigt Faserverlust, axonale Untergänge und wenig Entmarkung; es können perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate nachweisbar sein. Bei der HIV-Infektion kann es zu GBS und CIDP kommen. Ein GBS kann zum Zeitpunkt der Serokonversion auftreten, die CIDP in späteren Stadien der HIV-Infektion. Typisch für GBS und CIDP bei HIV ist eine Pleozytose im Liquor, die sonst bei diesen entzündlichen Neuropathien nicht auftritt. Das histologische Bild des GBS oder der CIDP zeigt keine wesentlichen Besonderheiten, sodass die Diagnose oft klinisch und serologisch erfolgt.

■ Fazit

Nervenbiopsien können in vielen Fällen einen wichtigen Beitrag zur Diagnose peripherer Neuropathien leisten. Dies gilt insbesondere für entzündliche Neuropathien und ihre Abgrenzung von anderen Erkrankungen des PNS. Zunächst sollten alle nicht- oder wenig invasiven diagnostischen Verfahren ausgeschöpft sein, bevor eine Nervenbiopsie mit einer eindeutig formulierten Fragestellung durchgeführt wird. Die Patienten müssen ausführlich über die Biopsie, ihre Folgen und Verhaltensmaßregeln nach Biopsie aufgeklärt werden und ihre Zustimmung geben. Entscheidend für ein aussagekräftiges Ergebnis ist ausreichende Erfahrung bei den Ausführenden der Biopsie, im histologischen Labor und bei den Befundern. Besonders hilfreich kann dabei eine Patientenbesprechung mit klinischen und histologischen Daten sein.

Literatur

Literatur zu Abschnitt 2.1

- Berg B van den, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Doorn PA van (2014) Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 10(8):469–482
- Doorn PA van, Ruts L, Jacobs BC (2008) Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 7:939–950
- Fisher M (1956) An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 255:57–65
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome (1987) Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22:753–761
- French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome (1992) Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: one-year follow-up. *Ann Neurol* 32:94–97
- Garssen MP, Koningsveld R van, Doorn PA van, Merckies IS, Scheltens-de Boer M, Leusden JA van, Schaik IN van, Linssen WH, Visscher F, Boon AM, Faber CG, Meulstee J, Prick MJ, Berg LH van den, Franssen H, Hiel JA, Bergh PY van den, Sindic CJ (2007) Treatment of Guillain-Barré syndrome with mycophenolate mofetil: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(9):1012–1013
- Guillain G, Barré J, Strohl A (1916) Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull Soc Med Hop Paris* 28:1462–1470
- Guillain-Barre Syndrome Steroid Trial Group (1993) Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 341:586–590
- Hahn K, Hustedt IW, Arendt G für die Deutsche Neuro-AIDS-Arbeitsgemeinschaft (DNAA) (2010) HIV-associated neuropathies. *Nervenarzt* 81:409–417
- Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, Asbury AK, Blaser MJ, McKhann GM (1995) Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 118:597–605
- Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, Doorn PA van (2016) Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Oct 24;10:CD001446
- Koningsveld R van, Schmitz PI, Ang CW, Groen J, Osterhaus AD, Meche FG van der, Doorn PA van (2002) Infections and course of disease in mild forms of Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 58:610–614
- Koningsveld R van, Schmitz PI, Meché FG, Visser LH, Meulstee J, Doorn PA van, Dutch GBS study group (2004) Effect of methylprednisolone when added

- to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 363(9404):192–196
- Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, Clark S, Haber P, Stolley PD, Schonberger LB, Chen RT (1998) The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 339:1797–1802
- Meche FGA van der, Schmitz PIM, and the Dutch Guillain-Barre study group (1992) A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 326:1123–1129
- Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group (1997) Comparison of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in the treatment of Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 349:225–230
- Pritchard J, Gray IA, Idrissova ZR, Lecky BR, Sutton IJ, Swan AV, Willison HJ, Winer JB, Hughes RA (2003) A randomized controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 61:1282–1284
- Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC (2001) Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(2):235–238
- The Guillain-Barre study group (1985) Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 35:1096–1104
- Wang Y, Zhang HL, Wu X, Zhu J (2016) Complications of Guillain-Barré syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 12(4):439–448
- Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA (2016) Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 388(10045):717–727
- Literatur zu Abschnitt 2.2**
- Cats EA, Pol WL van der, Piepers S (2010) Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 75:818–825
- Dispenzieri A (2015) POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 90:951–962
- Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, Haan R de, Schaik IN van (2013) Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001797
- Hadden RD, Nobile-Orazio E, Sommer C et al (2006) European federation of neurological societies/peripheral nerve society guideline on management of paraproteinaemic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 13:809–818
- Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, IVIG in MMN Study Team, Oh M, Empson VG, Leibl H, Ngo LY, Gelmont D, Koski CL (2013) A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 18:321–330
- Hughes RA, Mehndiratta MM (2015) Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002062
- Hughes RA, Donofrio P, Bril V et al (2008) Intravenous immune globulin (10 % caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 7:136–144
- Joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society (2010) European federation of neurological societies/peripheral nerve society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European federation of neurological societies and the peripheral nerve society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 15:1–9
- Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV et al (2010) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 24:1121–1127
- Latov N (2014) Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat Rev Neurol* 10:435–446
- Léger JM, Viala K, Nicolas G, Créange A, Vallat JM, Pouget J, Clavelou P, Vial C, Steck A, Musset L, Marin B, RIMAG Study Group (France and Switzerland) (2013) Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 80:2217–2225
- Léger JM, Guimarães-Costa R, Ferfoglia RI (2015) The pathogenesis of multifocal motor neuropathy and an update on current management options. *Ther Adv Neurol Disord* 8:109–122
- Lunn MP, Nobile-Orazio E (2012) Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002827
- Nobile-Orazio E, Gallia F (2013) Multifocal motor neuropathy: current therapies and novel strategies. *Drugs* 73:397–406
- Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV Jr (2003) Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 27:117–121
- Raheja D, Specht C, Simmons Z (2015) Paraproteine-mic neuropathies. *Muscle Nerve* 51:1–13

- Schaik IN van, Bouche P, Illa I (2006) European federation of neurological societies/peripheral nerve society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 13:802–808
- Stork AC, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Notermans NC (2015) Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*:CD005376
- Vallat JM, Magy L, Ciron J, Corcia P, Le Masson G, Mathis S (2016) Therapeutic options and management of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Expert Rev Neurother* 16(9):1111–1119

Literatur zu Abschnitt 2.3

- Abraham A, Izenberg A, Dodig D, Bril V, Breiner A (2016) Peripheral nerve ultrasound imaging shows enlargement of peripheral nerves outside the brachial plexus in neuralgic amyotrophy. *J Clin Neurophysiol* 33:e31–e33
- Alfen N van, Engelen BG van (2006) The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain* 129(Pt 2):438–450
- Alfen N van, Eijk JJ van, Ennik T, Flynn SO, Nobacht IE, Groothuis JT, Pillen S, Laar FA van de (2015) Incidence of neuralgic amyotrophy (Parsonage Turner syndrome) in a primary care setting – a prospective cohort study. *PLoS One* 10(5):e0128361. ► <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128361>. eCollection 2015
- Arányi Z, Csillik A, Dévay K, Rosero M, Barsi P, Böhm J, Schelle T (2015) Ultrasonographic identification of nerve pathology in neuralgic amyotrophy: enlargement, constriction, fascicular entwinement, and torsion. *Muscle Nerve* 52:503–511
- Bäumer P, Kele H, Xia A, Weiler M, Schwarz D, Bendszus M, Pham M (2016) Posterior interosseous neuropathy: supinator syndrome vs fascicular radial neuropathy. *Neurology* 87:1884–1891
- Cup EH, Ijspeert J, Janssen RJ, Bussemaker-Beumer C, Jacobs J, Pieterse AJ, Linde H van der, Alfen N van (2013) Residual complaints after neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 94:67–73
- Eijk JJ van, Groothuis JT, Alfen N van (2016) Neuralgic amyotrophy: an update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Muscle Nerve* 53:337–350
- Ferrante MA, Wilbourn AJ (2017) Lesion distribution among 281 patients with sporadic neuralgic amyotrophy. *Muscle Nerve* 55:858–861
- Lieba-Samal D, Jengoan S, Kasprian G, Wöber C, Bodner G (2016) Neuroimaging of classic neuralgic amyotrophy. *Muscle Nerve* 54:1079–1085
- Lundborg G (2003) Commentary: hourglass-like fascicular nerve compressions. *J Hand Surg Am* 28:212–214
- Maldonado AA, Amrami KK, Mauermann ML, Spinner RJ (2017) Nontraumatic „isolated“ posterior interosseous nerve palsy: Reinterpretation of electrodiagnostic studies and MRIs. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 70:159–165
- Müller-Vahl H, Mumenthaler M, Stöhr M, Tegenthoff M (Hrsg) (2014) Läsionen peripherer Nerven und radikuläre Syndrome, 10. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Pan Y, Wang S, Zheng D, Tian W, Tian G, Ho PC, Cheng HS, Zhong Y (2014) Hourglass-like constrictions of peripheral nerve in the upper extremity: a clinical review and pathological study. *Neurosurgery* 75:10–22
- Parsonage MJ, Turner JW (1948) Neuralgic amyotrophy; the shoulder-girdle syndrome. *Lancet* 1(6513):973–978
- Pham M, Bäumer P, Meinck HM, Schiefer J, Weiler M, Bendszus M, Kele H (2014) Anterior interosseous nerve syndrome: fascicular motor lesions of median nerve trunk. *Neurology* 82:598–606
- Staff NP, Engelstad J, Klein CJ, Amrami KK, Spinner RJ, Dyck PJ, Warner MA, Warner ME, Dyck PJ (2010) Post-surgical inflammatory neuropathy. *Brain* 133:2866–2880
- Sunagawa T, Nakashima Y, Shinomiya R, Kurumadani H, Adachi N, Ochi M (2017) Correlation between „hourglass-like fascicular constriction“ and idiopathic anterior interosseous nerve palsy. *Muscle Nerve* 55:508–551



Stiff-Person-Syndrom und Neuromyotonie

Claudia Sommer

- 3.1 Einleitung – 140
- 3.2 Stiff-Person-Syndrom – 140
- 3.3 Neuromyotonie – 144
- Literatur – 147

3.1 Einleitung

Sowohl beim Stiff-Person-Syndrom wie auch bei der Neuromyotonie besteht eine Übererregbarkeit bzw. Überaktivität des motorischen Systems. Zudem können beide Erkrankungen mit potenziell pathogenen Autoantikörpern einhergehen. Beide kommen als erworbene Form im Erwachsenenalter vor, bei der Neuromyotonie gibt es allerdings auch eine hereditäre Form. Während sich die pathologischen Prozesse beim Stiff-Person-Syndrom im ZNS abspielen, ist bei der Neuromyotonie ganz überwiegend das periphere Nervensystem betroffen.

3.2 Stiff-Person-Syndrom

Die Kardinalsymptome des Stiff-Person-Syndroms (SPS) sind muskuläre Rigidität und intermittierende Spasmen. Die Symptome sind zunächst über mehrere Monate schleichend progredient und fluktuierend. Die Steifigkeit beginnt meist an der Rumpfmuskulatur und breitet sich dann auf die Extremitäten aus. Die Erkrankung ist mit verschiedenen Autoantikörpern assoziiert, am häufigsten gegen die Glutamatdecarboxylase (GAD) 65. Paraneoplastische Formen, meist assoziiert mit Antikörpern gegen Amphiphysin, sind seltener.

Das SPS wurde erstmals von Moersch und Woltman beschrieben. Von der älteren Bezeichnung Stiff-man-Syndrom kommt man heute ab, da die Mehrzahl der Betroffenen Frauen sind. Solimena entdeckte 1988 die Assoziation mit anti-GAD65-Autoantikörpern. Es gibt fokale Sonderformen (Stiff-limb-Syndrom), Übergänge in eine Enzephalomyelitis (Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus, PERM), Assoziationen mit Diabetes mellitus und mit anderen Autoimmunerkrankungen. Das SPS gilt als selten, die angenommene Prävalenz beträgt 1 : 1.000.000.

■ Klinisches Bild

Beim typischen GAD-Antikörper-assoziierten SPS beginnt die Steifigkeit schleichend, betrifft zunächst die Rumpfmuskulatur und breitet sich

langsam auf die Extremitäten, insbesondere die Beine, aus. Anfangs ist die Symptomatik fluktuierend, später dauerhaft. Die Kontraktion der paraspinalen Muskeln kann zu einer Hyperlordose führen. Zusätzlich zur Steifigkeit leiden die Patienten unter spontanen oder durch Schreck, Lärm und andere Trigger ausgelösten intermittierenden, schmerzhaften Spasmen der Muskulatur. Diese kommen plötzlich und bilden sich über mehrere Sekunden bis Minuten verzögert zurück. Die plötzlichen Spasmen können auch Stürze auslösen, welche aufgrund der mangelnden Schutzreflexe häufig zu Frakturen führen. Im Verlauf wird das Gangbild der Patienten durch die Steifigkeit von Rumpf und Extremitäten deutlich beeinträchtigt. Zusätzlich gehen die Patienten aus Angst vor Stürzen breitbasig und unsicher. Angst und auch Phobien treten beim SPS gehäuft auf, wahrscheinlich primär krankheitsbedingt und nicht nur reaktiv auf die Stürze. Epileptische Anfälle kommen bei ca. 10 % der Patienten vor.

Praxistipp

Bei der Kombination von Steifigkeit unklarer Genese, Angst und Schreckhaftigkeit sollte an ein SPS gedacht werden.

Unbehandelte Patienten können ein schweres Krankheitsbild entwickeln, bei dem die Steifigkeit die Patienten zur Bettlägerigkeit zwingt und die Extremitäten auch passiv kaum bewegt werden können. In solchen Zuständen besteht die Gefahr, dass die Patienten an Komplikationen versterben. Es gibt auch leichtere Verlaufsformen, Patienten, die unter einer milden Dauertherapie (s. unten) nur wenig beeinträchtigt sind. Das SPS ist häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert. Am häufigsten ist die Assoziation mit Typ-1-Diabetes mit bis zu 70 % aller SPS-Patienten. Weitere assoziierte Autoimmunerkrankungen sind Schilddrüsenerkrankungen, perniziöse Anämie und Zöliakie.

Als Sonderform gilt das Stiff-limb-Syndrom, bei dem die Symptomatik an einer Gliedmaße, meist am Bein, beginnt. Bei Beginn am Arm sollte an eine paraneoplastische Form gedacht werden. Insbesondere bei Patienten mit Antikörpern gegen Amphiphysin liegt meist ein Malignom vor, überwiegend handelt es sich um Mammakarzinome. Entsprechend sind die meisten Patienten weiblich und auch etwas älter als die Patienten mit GAD65-Antikörpern. Das Malignom kann sich deutlich nach dem SPS manifestieren. Eine Sonderform mit schwerem Verlauf ist die progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoclonus (PERM). Auf die SPS-typische Steifigkeit folgen Spasmen und Myocloni sowie autonome Störungen, z. B. starkes Schwitzen. Es treten Hirnstammsymptome wie Nystagmus, Blickparesen, Hörstörungen, eine Dysarthrie und Dysphagie sowie Pyramidenbahnzeichen auf. Im Liquor können sich eine lymphozytäre Pleozytose und oligoklonale Banden finden. Unbehandelt sterben die Patienten im Verlauf von mehreren Monaten bis Jahren.

■ Zusatzdiagnostik

Das klinische Bild mit rumpfbetonter Steifigkeit, Hyperlordose und einschließenden Spasmen ist eindrücklich und typisch. Die diagnostischen Kriterien sind in ■ Tab. 3.1

aufgelistet. Das prompte Ansprechen auf ein Benzodiazepin kann diagnostisch verwertet werden. Die wichtigste Zusatzdiagnostik besteht im Nachweis der Autoantikörper. Bei ca. 80 % der Patienten finden sich hochtitrige GAD-Antikörper. Niedrigtitrige Antikörper gegen GAD65 sind unspezifisch bzw. kommen bei unterschiedlichen Erkrankungen vor. Bei den meisten Patienten mit GAD65-Antikörpern findet sich auch eine intrathekale Synthese dieser Autoantikörper. Im Liquor haben etwa 60 % der Patienten oligoklonale Banden oder eine autochthone IgG-Vermehrung, seltener eine milde lymphozytäre Pleozytose. Sind bei Verdacht auf SPS keine GAD65-Antikörper nachweisbar, sollte nach Amphiphysin-Antikörpern oder Glycin-Rezeptoren gesucht werden. In seltenen Fällen können Antikörper gegen Ri oder Gephyrin vorliegen.

Im EMG ist der typische Befund eine willkürlich nicht unterdrückbare Daueraktivität normaler Willkürpotenziale aus der betroffenen Muskulatur. Durch Schreckreize kann es zu einer abrupten Aktivitätszunahme in der gesamten Muskulatur kommen. Dies macht man sich zunutze, indem man nach Stimulation des N. medianus in der Rumpfmuskulatur eine hypersynchrone myoklonische EMG-Aktivität ableiten kann. Diese und andere elektrophysiologische Phänomene, die auf eine mangelnde Hemmung im

■ Tab. 3.1 Diagnostische Kriterien des SPS

	Hauptcharakteristika	Zusätzliche Merkmale
Typisches klinisches Bild	Axiale Steifigkeit Hyperlordose, abnorme Haltung Spasmen	Steifigkeit proximaler Extremitätenmuskeln Auslösung von Spasmen durch Schreck oder Emotionen
Unterstützende Befunde	GAD-Antikörper Amphiphysin-Antikörper Kontinuierliche EMG-Aktivität in mind. einem Muskel	Verstärkte exterozeptive Reflexe Selten: Epilepsie
Ausschlusskriterien	Hirnstamm-, Pyramidenbahn-, extrapyramidale Zeichen oder Zeichen des zweiten Motoneurons. Blasenstörung, sensible Ausfälle, kognitive Störungen	Aber: Hirnstammsymptome und kognitive Störungen bei PERM

motorischen System der Patienten mit SPS hinweisen, sind zwar typisch, aber für ihre Spezifität und insbesondere Sensitivität liegen keine Daten vor (■ Tab. 3.2).

3

Praxistipp

SPS-Patienten mit kurzer Anamnese oder mit Antikörpern gegen Amphiphsin oder Ri sollten eine ausführliche Tumorsuche erhalten.

■ Differenzialdiagnose

Psychogene Bewegungsstörungen können das Bild eines SPS vortäuschen. Hierbei ist zu beachten, dass Patienten mit SPS aufgrund der begleitenden psychischen Symptome oft als psychogen verkannt werden. Andere Erkrankungen mit fehlender zentraler Hemmung sind Tetanus, die Strychnin-Intoxikation und die Hyperekplexie. Hier ist die Differenzierung meist durch die Anamnese bzw. Familienanamnese möglich. Axiale Dystonien können klinisch dem SPS ähnlich sehen, haben jedoch nicht die gleichen

elektrophysiologischen Charakteristika und respondieren nicht auf Benzodiazepine. Bei der Neuromyotonie kann ebenfalls der Muskeltonus erhöht sein, jedoch kommen beim SPS keine Faszikulationen oder Myokymien vor. Im weiteren Sinne ist bei rumpf- und beinbetonter Symptomatik an alle Erkrankungen zu denken, die zu einer zentralen Tonus-erhöhung führen können, wie die multiple Sklerose.

■ Pathophysiologie

Die klinische Symptomatik und die elektrophysiologischen Befunde beim SPS weisen auf eine verminderte Hemmung im motorischen System als Ursache der Symptomatik hin. Das gute Ansprechen auf die symptomatische Therapie mit Benzodiazepinen ist suggestiv für Defizite im GABAergen Transmittersystem. Die Tatsache, dass manche Patienten auf Plasmapherese ansprechen, lässt auf eine pathogene Rolle der Autoantikörper schließen. Die intrathekale Synthese von GAD-Antikörpern zeigt ein klonales Muster, passend zu einer Expansion von spezifischen B-Zell-Klonen. Beta-Zellen des Pankreas exprimieren ebenfalls

■ Tab. 3.2 Elektrophysiologische Befunde beim SPS

Untersuchung	Erwarteter Befund	Interpretation
EMG-Ableitung von Antagonisten in Ruhe	Kontinuierliche EMG-Aktivität in Ruhe, auch bei Antagonisten	Zentraler Mangel an Inhibition
Masseterreflex	Silent period nach Masseterreflex fehlend oder verkürzt	Mangelnde Inhibition durch Hirnstamm-Interneurone
Spasmodischer Reflex -Myoclonus	1–3 synchrone myoclonic Bursts, 60–70 ms nach Medianus-Stimulation. Zeitliches Auftreten entsprechend der Anordnung entlang der Neuraxis	Mangelnde spinale Inhibition
Blinkreflex	R2 recovery nach Doppelstimulation verstärkt bei SPS	Vermehrte Hirnstamm-Exzitabilität durch mangelnde Hemmung aus a) Basalganglien, b) Kortex
Vibrations-induzierte Inhibition des H-Reflexes	Hemmung reduziert	Spinale und supraspinale Mechanismen

GAD in synaptischen Vesikeln, was die häufige Komorbidität mit dem SPS und das Auftreten von GAD65-Antikörpern beim Typ-1-Diabetes erklärt.

Alle bisher im Zusammenhang mit dem SPS identifizierten Autoantikörper haben einen Bezug zum hemmenden motorischen System: GAD65 ist wichtig für die GABA-Synthese und Bereitstellung am synaptischen Spalt, das GABA-Rezeptor-assoziierte Protein (GABARAP) ist wichtig für die Funktion der GABA-Rezeptoren, der Glycin-Rezeptor vermittelt für die spinale Hemmung durch Glycin, Gephyrin verankert sowohl Glycin- als auch GABA-Rezeptoren in der Membran. Amphiphysin ist ein synaptisches Protein mit Funktion in der Vesikelendozytose, und eine Funktionsstörung von Amphiphysin kann die Funktion GABAerger Interneurone beeinträchtigen. Der Nachweis, dass die Autoantikörper in der Tat funktionell an der Pathogenese des SPS beteiligt sind, ist am sichersten für die Variante mit Amphiphysin-Antikörpern erfolgt.

■ Therapie

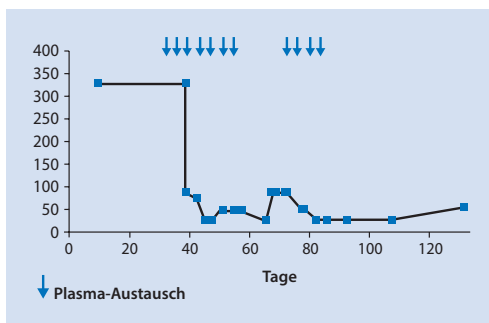
Symptomatische Therapie Agonisten am GABA-A-Rezeptor, also Benzodiazepine, sind Mittel der ersten Wahl für die symptomatische Therapie. Hierdurch kann die Steifigkeit bei den meisten Patienten deutlich reduziert und das Auftreten der Spasmen vermindert werden. Eine sinnvolle Anfangsdosis ist Diazepam $2-3 \times 5$ mg oder Clonazepam 3×1 mg. Im Verlauf kann es zur Notwendigkeit der Dosissteigerung kommen. Manche Patienten benötigen und tolerieren ungewöhnlich hohe Dosen, Patienten unter bis zu 100 mg Diazepam sind berichtet worden. Der GABA-B-Agonist Baclofen (Anfangsdosis $3 \times 5-10$ mg, bis zu 100 mg/d) ist weniger wirksam, bei schwer betroffenen Patienten kann jedoch die intrathekale Gabe über ein implantiertes Pumpensystem indiziert sein. Erfolge mit Pregabalin, Levetiracetam und Tiagabin sind ebenfalls berichtet worden. Trizyklische Antidepressiva sollten vermieden werden, da sie die Symptomatik verschlimmern.

Praxistipp

Benzodiazepine lindern die Symptomatik beim SPS so deutlich, dass das Ansprechen hierauf diagnostisch verwertet werden kann. Trizyklika sollten bei SPS-Patienten nicht verabreicht werden.

■ Kausal orientierte Therapie

Die kausal orientierte Behandlung besteht in der Gabe von Immunsuppressiva oder Immunmodulatoren. Laut Erfahrungswerten ist eine Methylprednisolon-Pulstherapie (z. B. 500 mg/d über 5 Tage) mit anschließender niedrig dosierter Erhaltungstherapie wirksam. Eine kleine kontrollierte Studie belegt die Wirkung von hochdosierten (2 g/kg KG) humanen Immunglobulinen (IVIG). Manche Patienten sprechen sehr gut und dauerhaft auf Plasmapheresen an, auch in Kombination mit Immunsuppressiva. In Einzelfällen sind Therapieerfolge mit Rituximab berichtet worden. Dabei scheinen die GAD65-Antikörpertiter weniger mit dem klinischen Therapieerfolg zu korrelieren, als dies bei Antikörpern gegen Amphiphysin der Fall ist (■ Abb. 3.1). Bei PERM ist meist eine kombinierte immunmodulierende und immunsuppressive Therapie erforderlich.



■ **Abb. 3.1** Verlauf der Amphiphysin-Antikörpertiter einer Patientin unter Plasmapherese. Der Titerabfall ging mit einer dramatischen klinischen Besserung einher. (Aus Wessig et al. 2003 mit freundl. Genehmigung)

3.3 Neuromyotonie

Bei der Neuromyotonie besteht eine generalisierte Übererregbarkeit der peripheren Nerven. Klinisch äußert sich die Neuromyotonie durch ausgedehnte Faszikulationen der Muskulatur in Ruhe, die aufgrund ihres an unter der Haut wogende Wellen erinnernden Erscheinungsbildes als Myokymien bezeichnet werden. Die Patienten leiden zudem unter spontanen oder durch Muskelkontraktion provozierten Muskelkrämpfen sowie an einem Steifigkeitsgefühl. Die dabei auftretende Myotonie-ähnliche verlangsamte Muskelentspannung nach Willküraktivität wird auch als Pseudomyotonie bezeichnet. Die Neuromyotonie kann als erworbene und als hereditäre Erkrankung auftreten und gilt insgesamt als selten, wobei exakte Zahlen zur Prävalenz nicht vorliegen.

Obwohl über die elektrophysiologischen Phänomene schon vorher berichtet worden war, gilt Isaacs als Erstbeschreiber der Neuromyotonie. Er hob als Charakteristika hervor, dass die abnorme EMG-Aktivität nach proximalem Nervenblock sowie unter Barbituratnarkose persistiert und lediglich durch depolarisierende Muskelrelaxanzien aufgehoben werden kann. Mertens beschrieb die Neuromyotonie 1965 für den deutschsprachigen Raum, sodass eines der zahlreichen Synonyme für die Erkrankung Isaac-Mertens-Syndrom lautet.

■ Klinisches Bild

Bei 90 % der Patienten sieht man ausgedehnte Faszikulationen (Myokymien) in der Extremitätenmuskulatur. Dieses sehr auffällige Phänomen manifestiert sich als kontinuierliches Wogen der Muskulatur, das mit einem Sack voller Würmer unter der Haut verglichen worden ist. Die Myokymien betreffen meist die Extremitäten, können jedoch auch am Rumpf und im Gesicht, inklusive der Zunge, auftreten. Wenn die Myokymien mit dem bloßen Auge nicht gesehen werden können, so können sie manchmal palpiert oder mit

EMG oder Muskelultraschall nachgewiesen werden. Die generalisierte Neuromyotonie ist weiterhin charakterisiert durch persistierende Muskelsteifigkeit, betont in den distalen Extremitäten. Die Finger können adduziert sein ähnlich wie bei Tetanie. Die Steifigkeit nimmt bei Aktivität zu. Die Muskeln entspannen sich nach Kontraktion verzögert wie bei Myotonie, man findet jedoch keine Perkussionsmyotonie. Bei starker Ausprägung der Erkrankung kann es zu Haltungsauffälligkeiten mit übertriebener Kyphose kommen, und die Bewegung kann steif und langsam erscheinen. Gewichtsverlust ist häufig. Das Muskelrelief ist meist gut ausgeprägt. Die Patienten neigen zu vermehrtem Schwitzen, einerseits durch die konstante Muskelaktivität, andererseits durch eine direkte Beteiligung des autonomen Nervensystems. Die Anspannung der Atemmuskulatur kann zu Atemnot führen. Auch bulbäre und Kehlkopfmuskeln können betroffen sein, wodurch Schlucken erschwert und die Stimme heiser wird. Zusätzlich zeigt die körperliche Untersuchung normale oder abgeschwächte Muskeleigenreflexe, Zeichen einer milden sensomotorischen Polyneuropathie können vorhanden sein. Manchmal lassen sich Crampi und Carpopedalspasmen in der klinischen Untersuchung beobachten.

Als Sonderform gibt es die fokale Neuromyotonie, die am häufigsten an den äußeren Augenmuskeln auftritt. Diese sogenannte okuläre Neuromyotonie kann eine episodische oder dauerhafte Diplopie verursachen. Wenn eine Neuromyotonie mit ZNS-Symptomen wie Halluzinationen, Wahnwahrnehmungen und Schlafstörungen assoziiert ist, spricht man von einer Morvan-Krankheit. Diese ist oft mit Thymom, Myasthenie, Psoriasis oder atopischer Dermatitis assoziiert. Serologisch können bei diesen Patienten sowohl Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren wie auch gegen Kaliumkanal-assoziierte Proteine vorkommen.

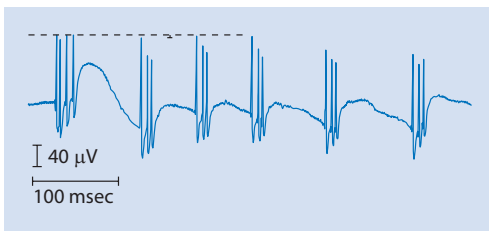
Einige Toxine wie organische Chloride oder Quecksilber sowie Medikamente (Penicillamin, Oxaliplatin) können eine Neuromyotonie

auslösen. Myokymien sind auch ein wichtiges Merkmal der episodischen Ataxie Typ 1, die durch Mutationen des spannungsabhängigen Kaliumkanals KCNA1 verursacht wird. Einige Menschen mit dieser Mutation haben sogar eine isolierte Neuromyotonie.

Differenzialdiagnostisch kann eine Neuromyotonie, wenn die Steifigkeit im Vordergrund ist, mit einem Stiff-Person-Syndrom verwechselt werden (► Abschn. 3.2). Hier werden jedoch nie im EMG Myokymien gefunden. Die Muskelsteifigkeit kann auch zur Verwechslung mit einer Myotonie führen, die jedoch aufgrund der electrophysiologischen Charakteristika unterschieden werden kann. Bei einer Motoneuronerkrankung können ausgeprägte Faszikulationen initial an eine Neuromyotonie denken lassen. Bei Letzterer kommt es im Gegensatz zur ALS jedoch nicht zu Muskelatrophie und höhergradigen Paresen.

■ Zusatzdiagnostik

Die wichtigste apparative Zusatzdiagnostik ist das EMG. Hier zeigen sich die Myokymien als rhythmische oder semirhythmische Bursts einzelner motorischer Einheiten in Form von Dubletten, Triplets oder Multiplets (■ Abb. 3.2). Die Spikefrequenz in jedem Burst beträgt im Durchschnitt 30–40 Hz, die gesamte Burstdauer in der Regel 100–900 ms. Myokymien treten spontan auf und werden nicht durch elektrische Stimulation, Nadelbewegung oder Perkussion beeinflusst. Die elektrische Neuromyotonie besteht aus



■ **Abb. 3.2** Spontanaktivität in Form von wiederholten Triplets aus dem M. triceps surae eines Patienten mit Neuromyotonie

hochfrequenten (150–300 Hz) Decrescendo-Entladungsserien, die plötzlich starten und stoppen und bis zu mehrere Sekunden andauern können. Innerhalb der Entladungsserie nimmt die Amplitude ab (Amplituden-Dekrement). Akustisch können diese hochfrequenten Entladungen als hochfrequentes „Ping“ oder ein schrilles Heulen erscheinen. Sie können spontan auftreten oder durch elektrische Stimulation, Ischämie, Perkussion des Nerven oder Nadelbewegung ausgelöst werden. Nach Muskelaktivierung gibt es in der Regel längere neuromyotone Nachentladungen entsprechend der verzögerten Muskelentspannung.

Bei etwa 40 % der Patienten mit erworbener Neuromyotonie findet man im Serum Antikörper gegen Proteine, die mit spannungsabhängigen Kaliumkanälen (VGKC) assoziiert sind, am häufigsten gegen das Contactin-assoziierte Protein-2 (CASPR2). Wenn gleichzeitig ein Thymom vorliegt, haben 80 % der Patienten diese Antikörper. Bei 50 % der Patienten findet man eine assoziierte Autoimmunerkrankung oder weitere Autoantikörper, bei 20 % eine koexistierende Myasthenie. Oligoklonale Banden im Liquor können vorhanden sein.

Ein Thorax-CT oder MRT sollte durchgeführt werden, um ein Thymom, Bronchialkarzinom oder einen anderen Tumor auszuschließen. In seltenen Fällen kann eine Muskelbiopsie indiziert sein, um eine Differenzialdiagnose auszuschließen.

■ Diagnostische Einordnung

Die Neuromyotonie kann als isoliertes Syndrom, als paraneoplastisches Syndrom, assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen, oder mit Erkrankungen der peripheren Nerven oder Motoneuronen vorkommen. ■ Tab. 3.3 gibt die wichtigsten klinischen Assoziationen wieder. Als paraneoplastisches Syndrom tritt die Neuromyotonie meist bei Thymom, M. Hodgkin oder Bronchialkarzinom auf.

Die Neuromyotonie wurde in Kombinationen mit zahlreichen Autoimmunerkrankungen beobachtet (■ Tab. 3.3). Eine pathogene Rolle der Antikörper wird angenommen, da

Tab. 3.3 Klinisches Vorkommen der Neuromyotonie

Mit typischen Autoantikörpern	Antikörper gegen VGKC bzw. assoziierte Proteine
Andere Autoimmunerkrankungen	Myasthenia gravis Chronisch entzündliche demyelinisierende Neuropathie Guillain-Barré-Syndrom Diabetes mellitus M. Addison Zöliakie Hyperthyreose, Hypothyreose Systemischer Lupus erythematodes Systemische Sklerose Vitiligo
Paraneoplastisch	Thymom mit oder ohne Myasthenia gravis Kleinzelliges Bronchialkarzinom Lymphom (M. Hodgkin) Plasmozytom mit IgM Paraproteinämie
Andere	Motoneuronerkrankung Toxisch: Gold, Oxaliplatin, Herbizide, Insektizide, Toluol, Alkohol
Genetisch	Schwartz-Jampel-Syndrom Episodische Ataxie Typ 1 Mutationen im spannungsabhängigen Kaliumkanal(KCNA1)-Gen
Infektiös	Staphylokokkeninfektion

bei vielen Patienten eine Besserung durch Plasmapherese eintritt (s. unten) und da im Tierexperiment durch Autoantikörper von Neuromyotonie-Patienten Veränderungen der neuromuskulären Erregbarkeit hervorgerufen werden konnten.

Auch genetische Veränderungen an den VGKC können eine Neuromyotonie bewirken. Patienten mit episodischer Ataxie Typ 1 haben klinische und elektrophysiologische Zeichen wie bei Neuromyotonie und Mutationen im Gen KCNA1, das für die Alpha-Untereinheit des neuronalen VGKC kodiert. Punktmutationen im KCNA1-Gen sind bei Familien mit Myokymien gefunden worden.

Bei etlichen nicht autoimmun bedingten Erkrankungen kann auch eine Neuromyotonie auftreten, z. B. in Folge einer Motoneuronerkrankung, von Polyneuropathien unterschiedlichster Ätiologie (■ Tab. 3.3). Manche Autoren sehen ein Kontinuum zwischen dem benignen Krampus-Faszikulations-Syndrom und der

Neuromyotonie. Im Unterschied zur Neuromyotonie findet man beim Krampus-Faszikulations-Syndrom elektrophysiologisch keine Myokymien, und klinisch sind die Patienten in der Regel weniger schwer betroffen.

■ Pathophysiologie

Bei den meisten Patienten werden die spontanen Entladungen an der motorischen Endplatte generiert. Dort ist die Blut-Nerv-Schranke durchlässiger für Autoantikörper. Wie genau die Caspr2-Antikörper pathophysiologisch wirken, ist noch unbekannt. Im ZNS hat Caspr2 eine Rolle in inhibitorischen Netzwerken. Während bei der genetisch bedingten episodischen Ataxie mit Neuromyotonie und Mutationen im Kv1.1.-Gen Veränderungen im Sinne einer direkten Blockade schneller Kaliumkanäle gezeigt wurden, ist die Pathophysiologie der Caspr2-Antikörper-assoziierten Neuromyotonie offenbar komplexer.

■ Therapie

Bei Tumor-assoziiierter Neuromyotonie kann die Entfernung des Tumors zu einer Besserung führen, tut das aber nicht immer. Begleitende Autoimmunerkrankungen werden als solche behandelt.

Symptomatisch respondiert die Übererregbarkeit oft gut auf Natriumkanal-Antikonvulsiva wie Phenytoin, Carbamazepin, Valproat oder Lamotrigin. Die Dosis muss individuell nach Wirksamkeit und Verträglichkeit titriert werden. Acetazolamid kann ebenfalls die repetitiven Entladungen hemmen. Bei Antikörper-assoziiierter Neuromyotonie kann mit Immunsuppressiva wie Prednisolon oder Azathioprin behandelt werden oder immunmodulatorisch mit Plasmapheresen oder IVIG. Am besten belegt ist die Wirkung der Plasmapherese. Die Kombination einer immunsuppressiven Therapie und eines Natriumkanal-Antikonvulsivums ist wahrscheinlich am effizientesten.

Literatur

- Ahmed A, Simmons Z (2015) Isaacs syndrome: A review. *Muscle Nerve* 52:5–12
- Balint B, Bhatia KP (2016) Stiff person syndrome and other immune-mediated movement disorders – new insights. *Curr Opin Neurol* 29:496–506
- Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, Brunt ER, Smith EA, Kramer P, Litt M (1994) Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet* 8:136–140
- Doppler K, Schleyer B, Geis C, Grunewald B, Putz E, Villmann C, Sommer C (2016) Lockjaw in stiff-person syndrome with autoantibodies against glycine receptors. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 3:e186
- Espay AJ, Chen R (2006) Rigidity and spasms from autoimmune encephalomyelopathies: stiff-person syndrome. *Muscle Nerve* 34:677–690
- Floeter MK, Valls-Sole J, Toro C, Jacobowitz D, Hallett M (1998) Physiologic studies of spinal inhibitory circuits in patients with stiff-person syndrome. *Neurology* 51:85–93
- Folli F, Solimena M, Cofelli R, Austoni M, Tallini G, Fassetta G, Bates D, Cartledge N, Bottazzo GF, Piccolo G et al (1993) Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 328:546–551
- Geis C, Weishaupt A, Hallermann S, Grunewald B, Wessig C, Wulsch T, Reif A, Byts N, Beck M, Jablonka S, Boettger MK, Üçeyler N, Fouquet W, Gerlach M, Meinck HM, Siren AL, Sigrist SJ, Toyka KV, Heckmann M, Sommer C (2010) Stiff person syndrome-associated autoantibodies to amphiphysin mediate reduced GABAergic inhibition. *Brain* 133:3166–3180
- Henningsen P, Meinck HM (2003) Specific phobia is a frequent non-motor feature in stiff man syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:462–465
- Isaacs H (1961) A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 24:319–325
- Khasani S, Becker K, Meinck HM (2004) Hyperekplexia and stiff-man syndrome: abnormal brainstem reflexes suggest a physiological relationship. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1265–1269
- Kuwabara S, Misawa S (2015) Acquired and genetic channelopathies: in vivo assessment of axonal excitability. *Exp Neurol* 263:368–371
- Maddison P (2006) Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol* 117:2118–2127
- Meinck HM, Ricker K, Hülser PJ, Solimena M (1995) Stiff man syndrome: neurophysiological findings in eight patients. *J Neurol* 242:134–142
- Moersch FP, Woltman HW (1956) Progressive fluctuating muscular rigidity and spasm („stiff-man“ syndrome); report of a case and some observations in 13 other cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 31:421–427
- Newsom-Davis J, Mills KR (1993) Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 116(Pt 2):453–469
- Pinatel D, Hivert B, Boucraut J, Saint-Martin M, Rogemond V, Zoupi L, Karagogeos D, Honnorat J, Faivre-Sarrailh C (2015) Inhibitory axons are targeted in hippocampal cell culture by anti-Caspr2 autoantibodies associated with limbic encephalitis. *Front Cell Neurosci* 9:265
- Rana SS, Ramanathan RS, Small G, Adamovich B (2012) Paraneoplastic Isaacs' syndrome: a case series and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 13:228–233
- Sandbrink F, Syed NA, Fujii MD, Dalakas MC, Floeter MK (2000) Motor cortex excitability in stiff-person syndrome. *Brain* 123:2231–2239
- Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, Vicari AM (1988) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318:1012–1020

- Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, Biko L, Wessig C, Gold R, Toyka KV (2005) Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 365:1406–1411
- van Sonderen A, Arino H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Kortvelyessy P, Wandinger KP, Lancaster E, Wirtz PW, Schreurs MW, Sillevs Smitt PA, Graus F, Dalmau J, Titulaer MJ (2016) The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology* 87:521–528
- Wessig C, Klein R, Schneider M, Toyka KV, Naumann M, Sommer C (2003) Neuropathology and antibody-binding studies in anti-amphiphysin-associated stiff-person syndrome with encephalopathy. *Neurology* 61:195–198

Autoimmune Muskelerkrankungen

Benedikt Schoser

4.1 Einleitung – 150

4.2 Spezifische Krankheitsbilder – 151

4.2.1 Dermatomyositis – 151

4.2.2 Immunekrotisierende Myopathie (INM) – 152

4.2.3 Antisynthetase-Syndrom-assoziierte Myositis
(ASS-Myositis) – 152

4.2.4 Sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM) – 152

4.2.5 Polymyositis (PM) – 153

4.2.6 Overlap-Myositiden im Rahmen anderer
Systemerkrankungen (Kollagenosen) (MIRS) – 153

4.2.7 Eosinophile Myositiden – 153

4.2.8 Granulomatöse Myositiden – 154

4.2.9 Polymyalgia rheumatica – 154

Literatur – 156

4.1 Einleitung

Myositiden gehören zu den seltenen Erkrankungen, sie treten mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 100.000 auf. Zur Gruppe der autoimmunen Muskelerkrankungen gehören die Dermatomyositis (DM), die immunekrotisierende Myopathie (INM), die Polymyositis (PM) und die sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM). Konstantes Symptom der Myositiden ist die muskuläre Schwäche der proximalen Extremitätenmuskulatur, die unbehandelt im Verlauf zu Muskelatrophien und Kontrakturen führen kann. Bei der Dermatomyositis beobachtet man zusätzliche Symptome in Form von Hautveränderungen (Dermatitis), Arthralgien, Arthritiden oder ein Raynaud-Phänomen. Unter den Myositiden mit Myalgien im Sinne eines nozizeptiven Schmerzes sind die DM und INM sowie wesentlich seltener die Polymyositis zu nennen. Die akute Schmerzlokalisation ist vergleichbar einer Polymyalgia rheumatica. Da es durch den entzündlichen Prozess in der Muskulatur zu einem vermehrten Zerfall von Muskelfasern kommt, findet sich labortechnisch in der Regel eine Kreatinkinaseerhöhung. Elektromyographisch widerspiegeln sich diese Veränderungen z. B. in Form von pathologischer Spontanaktivität. Durch die Auswahl eines geeigneten Biopsiemuskels, ggf. mit einem im Vorlauf durchgeführten Muskel-MRT und der sich anschließenden histologischen Untersuchung (Goldstandard), lässt sich die Diagnose einer Myositis mit Klassifikation eines Subtyps abschließend sichern.

Klassifikation der Myositiden

- Dermatomyositis (DM)
- Immunekrotisierende Myositis (INM)
- Sporadische Einschlusskörpermyositis (sporadic inclusion body myositis, sIBM)
- Overlap-Myositiden im Rahmen anderer Systemerkrankungen (Kollagenosen) (MIRS)

- Polymyositis (PM)
- Antisynthetasesyndrom
- Erregerbedingte Myositiden
- Fokale Myositiden

■ Diagnostik

Die Myositis-Diagnose erfolgt klinisch, serologisch, elektrophysiologisch und histologisch.

Labortechnisch wird immer zunächst eine Kreatinkinasebestimmung durchgeführt. Die meisten Serologie-Kits, die aktuell eingesetzt werden, um Myositis-spezifische Antikörper (MSAs) und Myositis-assoziierte Antikörper (MAAs) zu detektieren, sind Immunassays, die nur qualitative Aussagen zulassen. Alternativ, zumeist im wissenschaftlichen Kontext, können mittels zellbasierter indirekter Immunfluoreszenz nukleäre oder zytoplasmatische Proteine dargestellt werden. ELISA-Tests sind für einige MSAs (z. B. anti-Jo-1) vorhanden, die eine quantitative Titerstufenmessung im Serum der Patienten zulassen.

Bei Erwachsenen beträgt das Risiko für eine Krebsmanifestation zwischen 9 und 32 % in den ersten 3–5 Jahren nach Beginn der DM. Die häufigsten Tumore sind Ovar-, Brust-, Kolonkarzinome, Melanom, nasopharyngeale Karzinome und Non-Hodgkin-Lymphome. Daher wird ein Tumorscreening in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung empfohlen.

Elektrophysiologisch müssen unterschiedliche proximale und distale Muskelgruppen untersucht werden. Das EMG kann wertvolle Hinweise zur Abgrenzung von neurogenen oder myotonen Prozessen geben. Die Elektromyographie zeigt häufig in der Akutphase pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationen und positiven scharfen Wellen. Bei Willkürinnervation kann das EMG myopathisch verändert sein, mit verkürzten und polyphasischen Potentialen motorischer Einheiten mit niedriger Amplitude. Spezifische Veränderungen bietet das EMG aber nicht. Diese Veränderungen können auch bei degenerativ-genetisch bedingten Myopathien

vorhanden sein. Das Ausmaß der pathologischen Spontanaktivität ist ein Indikator für die Krankheitsaktivität bei DM, INM und PM. Gemischte myopathisch und neurogen veränderte Potentiale können bei chronischem Verlauf Ausdruck eines Muskelfaseruntergangs und einer Regeneration sein. Bei der sIBM ist häufig ein sog. Mischmuster vorhanden. Wichtig ist, zusätzlich auch die Nervenleitungsgeschwindigkeiten zu messen zur genaueren Abgrenzung zu neurogenen Prozessen.

Die Bildgebung hat sich in der Diagnostik für Myositiden etabliert und zeigt Signalintensitäten in STIR(short tau inversion recovery)-Sequenzen und in Fett supprimierten Sequenzen auch in klinisch asymptomatischen Muskeln. Vor allem bei klinisch chronischen Krankheitsverläufen sollte eine MRT der betroffenen Muskulatur vor der Auswahl eines geeigneten Biopsiemuskels durchgeführt werden. Ein die Inflammation begleitendes Muskelödem kann in den T2- und STIR-Sequenzen als fokale oder diffus hyperintense Signalveränderung nachgewiesen werden. Fettiger Muskelumbau ist hyperintens in der T1-Wichtung. Das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung und der Krankheitsaktivität korreliert mit der T2- und STIR-Signalintensität.

Praxistipp

Das Routine-MRT kann nicht zwischen Myositis und Dystrophie sicher differenzieren.

Die Muskelbiopsie ist der Goldstandard und das sensitivste diagnostische Werkzeug, um eine exakte Zuordnung der Myositiden zu erreichen. Entscheidend ist die korrekte Wahl des Biopsieortes, die sich nach klinischen Befunden richten sollte. Die Muskelbiopsie ermöglicht nicht nur die Untersuchung per Enzym- und Immunhistochemie, sondern auch Immunoblotuntersuchungen, ultrastrukturelle Darstellungen spezifischer, teils krankheitsdefinierender Strukturen.

Praxistipp

Muskelbiopsie als Goldstandard nicht vergessen.

4.2 Spezifische Krankheitsbilder

4.2.1 Dermatomyositis

Die Dermatomyositis kennzeichnet die kombinierte Haut- und Muskelbeteiligung. Es sind selten auch sog. amyopathische Verläufe ohne klinische Muskelbeteiligung beschrieben. Ebenso kann es zu rein muskulären Fällen mit fehlender Hautbeteiligung kommen. Klassisch findet sich ein lilafarbenes Erythem im Dekolletée und auf den Augenlidern sowie auf dem oberen Rücken (Schal-Zeichen). Eine subakut auftretende proximale Tetraparese, welche die Beine mehr als die Arme betrifft, ist typisch. Das klinische Spektrum ist sehr breitgefächert, durchaus bis zur Mitaffektion von Lunge und Gefäßen, bis zu einer koronaren Herzerkrankung. Diese klinische Symptomatik ist durch die der Dermatomyositis zugrundeliegende komplementvermittelte Immunvaskulitis begründet. Bei Kindern sind lebensbedrohliche Verläufe mit schwerer Herzbeteiligung und Darmblutungen, Nierenversagen und ausgeprägten Ödemen beschrieben.

Anti-Mi-2-Autoantikörper richten sich gegen den sogenannten „nucleosome remodelling deacetylase“(NuRD)-Komplex und regulieren die Transkription. Klinisch besteht meist eine akut-subakute Dermatomyositis mit Tetraparese, hohen CK-Werten und klassischer Hautbeteiligung. Innere Organe sind eher nicht mitbetroffen.

Patienten mit TIF1-gamma-Autoantikörpern stellen eine andere, inzwischen gut definierte Subgruppe der Dermatomyositis dar. Erwachsene Patienten haben ein sehr deutlich erhöhtes Risiko (75 %), an einem Malignom in den 3 Jahren vor oder nach Diagnose der Dermatomyositis zu erkranken. TIF1-gamma spielt eine wichtige Rolle in der Karzinogenese

und Zelldifferenzierung. Klinisch lässt sich oft ein typischer Hautbefund nachweisen. Dieser ist pseudopsoriasiform an lichtexponierten Arealen der Haut typisch vorhanden. Poikiloderma und blasenbildende Läsionen sind ebenfalls beschrieben worden. Histologisch fällt ein ausgeprägtes Ödem der Muskulatur auf und, nahezu konstant, eine deutliche Ablagerung von Komplementfaktoren auf den muskulären Kapillaren.

Patienten mit anti-NXP2 haben ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für Malignome. Vielfach finden sich Verkalkungen der Muskulatur bei chronischen Verläufen und insbesondere bei den kindlichen Fällen einer Dermatomyositis.

Viel seltener scheinen Autoantikörper gegen SAE vorzukommen. Klinisch ist der Verlauf eher mild, manchmal kann es zu einer milden Lungenbeteiligung und Dysphagie kommen.

Patienten mit anti-MDA5-Autoantikörpern sind muskulär in der Regel nur sehr milde oder gar nicht betroffen, haben jedoch aufgrund der häufig assoziierten schweren lebensbedrohlichen interstitiellen Lungenerkrankung eine sehr schlechte Gesamtprognose. Patienten mit diesem Autoantikörper werden eher einen Overlap-Myositis-Phänotyp mit interstitieller Lungenerkrankung, Fingerulzera, Vaskulitis, Mechanikerhänden und Arthralgien aufweisen.

4.2.2 Immunekrotisierende Myopathie (INM)

Patienten mit einer immunekrotisierenden Myopathie leiden unter einer meist subakut, manchmal jedoch auch langsam chronisch progredienten proximalen und axialen Tetraparese mit raschen Muskelatrophien, die mit stark erhöhten Kreatinkinasewerten einhergeht. Eine wichtige DX besteht zur sog. primär progressiven Muskelatrophie aus dem Spektrum der amyotrophen Lateralsklerose. Meist handelt es sich um eine reine Muskelerkrankung, es kann jedoch auch das Herz und die Lunge beteiligt sein.

Zwei Autoantikörper sind pathognomonisch für die Erkrankung: die anti-SRP und der anti-HMGCR-Autoantikörper. Alle Altersgruppen können betroffen sein. Für Patienten mit anti-HMGCR-AK konnte ein leicht erhöhtes Risiko für Malignomentstehung dokumentiert werden, was für anti-SRP-AK bisher nicht gilt.

4.2.3 Antisynthetase-Syndrom-assoziierte Myositis (ASS-Myositis)

Das Antisynthetase-Syndrom (ASS) ist durch den Nachweis eines von zurzeit acht bekannten Autoantikörpern, die sich gegen t-RNA Synthetasen richten, definiert. Betroffene Patienten leiden unter einer Myositis mit interstitieller Lungenerkrankung, Arthralgien, Mechanikerhänden, Raynaud-Syndrom und ggf. Fieber in verschiedener Wichtung. Typische heliotrope Hauterscheinungen wie bei DM finden sich nicht. Ob Malignome vermehrt auftreten können, ist bislang nicht abschließend geklärt.

4.2.4 Sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM)

Die sIBM ist die häufigste chronische Myositis des Erwachsenen und tritt in aller Regel erst ab dem 50. Lebensjahr auf. Klinisch besteht bei der sIBM die Trias aus langsam progredienter Parese der langen Fingerbeuger, ulnarbetont, asymmetrischer distaler Quadrizepsparese und Schluckstörung. Ein Autoantikörper (anti-cN1A/MUP44), der sich gegen ein 43-kDa-Antigen richtet, ist für die sIBM identifiziert worden, allerdings ist die Sensitivität dieses Autoantikörpers gering, denn bei etwa 20–30 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom oder systemischem Lupus erythematoses ohne Muskelbeschwerden kann dieser Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Die Diagnose

muss durch eine Muskelbiopsie gesichert werden. Differenzialdiagnostisch muss im jüngeren Erwachsenenalter (20.–40. Lebensjahr) jedoch eine hereditäre GNE-Myopathie erwogen werden, die jedoch im Gegensatz zur sIBM sog. Quadrizeps-aussparend zu einer distal betonten Muskelparese führt. Viel seltener ist die sog. hereditäre IBM mit Mutation im Valosin-containing protein (VCP)-Gen, die mit einem Morbus Paget und einer rasch progredienten frontotemporalen Demenz einhergehen kann. Im Kontext der HIV-Erkrankung kann eine toxische sIBM auftreten, insbesondere wenn mit bestimmten Medikamenten (Zidovudine, Lamivudine) behandelt wird.

4.2.5 Polymyositis (PM)

Die Polymyositis als eigene Entität sollte im Rahmen der aktuellen Diskussion um Autoantikörper und neuen Erkenntnissen zur Pathogenese der Myositiden sowie besserer morphologischer Diagnosemethoden neu überdacht werden. Die Diagnose einer Polymyositis sollte nur als Ausschlussdiagnose gestellt werden, wenn ein Erwachsener klinisch eine subakute, proximal betonte Tetraparese ohne jede Hautsymptomatik aufweist, erhöhte Kreatinkinasewerte hat, ein auffälliges Elektromyogramm hat und keine Myositis-Autoantikörper im Serum aufweist. Zudem sollte eine toxische, paraneoplastische oder genetische alternative Ursache ausgeschlossen sein. Als histologische Kriterien einer Polymyositis werden die Invasion oder das Umgeben nicht nekrotischer Muskelfasern durch CD8⁺-T-Zellen angeführt. Als genetische Ursache sollten klinisch und ggf. genetisch u. a. die folgenden Erkrankungen bedacht werden: X-chromosomale, rezessive und auch dominante Gliedergürteldystrophien wie Becker-Muskeldystrophie, Sarkoglykanopathien, Anoctamin-5, Dysferlin, aber auch Laminoopathien sowie die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie. Eine Progression zu einer sIBM sollte differenzialdiagnostisch immer mit erwogen werden.

Praxistipp

Die Polymyositis ist als Diagnose selten.

4.2.6 Overlap-Myositiden im Rahmen anderer Systemerkrankungen (Kollagenosen) (MIRS)

Unter den rheumatischen Erkrankungen gehen verschiedene Kollagenkrankheiten und Vaskulitiden wie die Panarteriitis nodosa, der systemische Lupus erythematoses, die systemische Sklerose, die Wegener-Granulomatose, die rheumatoide Arthritis, die rezidivierende Polychondritis und ggf. die Spondylitis ankylosans mit einer sog. Begleitmyositis einher. Die Diagnose der Grundkrankheit lässt die Art der Myopathie klären. Differenzialdiagnostisch sind endokrine und medikamentös-toxische Myopathien auszuschließen.

4.2.7 Eosinophile Myositiden

Die eosinophilen Myositiden, die durch eosinophile Infiltrationen des Muskels gekennzeichnet sind, sind selten. Es wird eine fokale eosinophile Myositis und eine eosinophile Polymyositis unterschieden. Beide gehen mit einer Bluteosinophilie einher. Blutsenkung und Kreatinkinase sind meist erhöht. Die fokale eosinophile Myositis tritt vor allem an den unteren Extremitäten auf, die eosinophile Polymyositis manifestiert sich eher als eine proximale Myopathie. Klinische Symptome sind Myalgien, Muskelkrämpfe und tastbare Muskelverspannungen, im Falle der eosinophilen Polymyositis auch Muskelschwellungen, relativ selten Paresen. Die eosinophile Polymyositis geht oft mit Herzbeteiligung (Myokarditis, Perikarditis), Raynaud-Phänomen und Hautmanifestationen (Erythem, subkutane Infiltration, Angioödem) einher. Als Weiteres wird eine eosinophile Perimyositis beobachtet, bei der sich eosinophile

Infiltrate in Faszie und Perimysium finden. Sie manifestiert sich mit Prodromalsymptomen (Fieber, Arthralgien, Übelkeit, Erbrechen) und einer proximalen Myopathie, geht aber nur selten mit Bluteosinophilie und erhöhter CPK einher. Differenzialdiagnostisch sind das idiopathische Eosinophilie-Syndrom, das Churg-Strauss-Syndrom, die eosinophile Fasziitis (Shulman-Syndrom) und parasitäre eosinophile Myositiden (z. B. Trichinose, *Taenia solium*) abzugrenzen.

4.2.8 Granulomatöse Myositiden

Die granulomatösen Myositiden treten meist im Rahmen einer Sarkoidose, selten bei Hyperthyreosen, Neoplasien, der Wegner-Granulomatose, der Panarteriitis nodosa, der tertiären Lues, der Tuberkulose und der Lepra auf. Typische Symptome einer Myositis bei Sarkoidose sind eine proximale Muskelschwäche und Muskelschmerzen sowie Gewichtsverlust. Selten treten schmerzhafte, tastbare Muskelschwellungen auf. Die Muskelbiopsie zeigt typischerweise nicht verkäsende Granulome, Faserdegeneration und -regeneration sowie perivaskuläre entzündliche Infiltrate. Aufgrund einer Beteiligung des peripheren Nervensystems findet sich oft eine neurogene Muskelatrophie mit Gruppen angular atrophierter Fasern und Fasertypengruppierung.

4.2.9 Polymyalgia rheumatica

Von den autoimmunen Myositiden abzugrenzen ist die Polymyalgia rheumatica (► Kap. 7.2.2). Diese in der Regel bei älteren Patienten auftretende Erkrankung ist durch die ausgeprägten Myalgien im Schulter- und Beckengürtel sowie in den Oberarmen und Oberschenkeln charakterisiert, die meist morgens am stärksten sind. Parallel besteht eine deutliche Druckempfindlichkeit der Muskulatur und eine schmerzreflektorische Muskelschwäche. Häufig beobachtet man

Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit sowie Arthralgien. Bei der Gefäßauskultation bei Polymyalgia rheumatica kann ein arterielles Stenosegeräusch hauptsächlich über großen Arterien zu hören sein und kann durch eine hier vorhandene Gefäßentzündung (Riesenzellarteriitis) bedingt sein. Die häufigste Lokalisation der Riesenzellarteriitis an der A. temporalis wird sonographisch erfasst und ggf. bioptisch gesichert. Weitere Details zur Differenzialdiagnose sind der ■ Tab. 4.1 zu entnehmen.

■ Therapie

Krafttraining und regelmäßige Physiotherapie zeigen einen positiven Effekt auf die Kraft bei allen Myositis-Patienten. Es kommt zu keiner signifikanten Zunahme der CK-Werte oder der Inflammation. Training ist der Faktor, der eine Muskelregeneration am stabilsten einleitet und auch das Ausmaß der nozizeptiven inflammatorischen Myalgien reduziert. Daher sollte nach Diagnosestellung bis zur Remission regelmäßig physiotherapeutisches Training, Rehabilitationsmaßnahmen und Eigentaining erfolgen. Logopädische Betreuung ist bei einer Schluckstörung notwendig. Erlernen von kompensatorischen Schluckmechanismen und Anpassung der Kost kann Komplikationen wie eine Aspirationspneumonie vorbeugen. Für sIBM-Patienten ist ergänzend die Ergotherapie zur Stabilisierung der Handfunktion indiziert.

Praxistipp

Therapie an Kraftbesserung und nicht an Kreatinkinasehöhe orientieren.

Die medikamentöse Therapie erfolgt gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Kortikosteroide sind Mittel der 1. Wahl bei DM, INM und PM. Start mit 1–2 mg/kg KG für 2–4 Wochen mit anschließender langsamer Dosisreduktion. Im Verlauf wird i. d. R. die zusätzliche Gabe eines Immunsuppressivums notwendig.

■ **Tab. 4.1** Differenzialdiagnose autoimmuner Myopathien

Erkrankung	Differenzialdiagnostisch wegweisende Symptome
Trichinose	Fieber, Bluteosinophilie, Antikörper
HIV-Myopathie	Virus-Nachweis, Antikörpernachweis (Risikopersonen)
Borrelia-burgdorferi-Myositis	Lokalisiertes Beschwerdebild, Antikörpertiter
Eosinophilie-Myalgie-Syndrom	L-Tryptophanmedikation, Bluteosinophilie
Polymyalgia rheumatica	Alter über 50 Jahre, nächtliche Schmerzen, hohe BSG, promptes Ansprechen auf Glukokortikoide
Amyloidmyopathie	Rascher Progress, Muskelhypertrophien
Hypothyreote Myopathie	Muskelhypertrophie, internistische Begleitsymptome, CK erhöht, TSH erhöht
Myopathie bei Cushing-Syndrom	Glukokortikoidmedikation, Kortisolexzess, cushingoider Habitus, CK und EMG normal
Myopathie beim Addison-Syndrom	Generalisierte Schwäche, abnorme Ermüdbarkeit, Muskelkrämpfe, CK meist normal, erniedrigter Kortisolspiegel
Adulte mitochondriale Myopathien	Abnorme Ermüdbarkeit und abnormer Laktatanstieg bei Ausdauerleistungen, externe Ophthalmoplegie
Morbus Pompe	Proximale und axiale Paresen mit ggf. respiratorischer Insuffizienz, pseudomyotone Entladungen im EMG
McArdle-Myopathie	Schmerzen und Kontrakturen bei körperlicher Belastung, rezidivierende Rhabdomyolysen, Wadenhypertrophie
Paraneoplastische Myopathie	Internistische Symptome einer Tumorerkrankung, schlechtes Ansprechen auf Immunsuppressiva
Medikamentös-toxische Myopathien	Anamnese, Myalgien, CK erhöht
Degenerative Myopathien	Familienanamnese, Klinik, EMG, Muskelbiopsie, Genetik

■ Immunsuppressiva

Azathioprin in einer Dosierung bis 2–3 mg/kg KG wird bei generalisierter Schwäche, Ateminsuffizienz oder Schluckbeteiligung parallel initial verabreicht. Der Wirkungseintritt erfolgt i. d. R. mit einer Latenz von 3–6 Monaten. Methotrexat (7,5–25 mg/Woche) wirkt deutlich schneller als Azathioprin. Ciclosporin (2,5–5 mg/kg KG/d, in zwei Dosen nach Plasmaspiegel und Wirkung) ist ein Reservemittel. Cyclophosphamid (1–2 mg/kg KG/d p.o., 0,5–1,0 g/m² i.v.) wird nur bei Therapieversagen der herkömmlichen Therapie eingesetzt. Mycophenolatmofetil (2 g/d) ist ebenfalls ein Reservemittel.

Intravenöse Immunglobuline (IVIG): IVIG (2 g/kg KG alle 1–2 Monate) sind Mittel der 2. Wahl bei der DM additiv zu Kortikosteroiden, und ggf. bei der kindlichen DM Mittel der 1. Wahl. Bei der INM und PM kann IVIG bei nicht ausreichendem Therapieerfolg der Kombination Kortikosteroide/Azathioprin zusätzlich als 3-fach-Therapie genutzt werden.

Für die INM kann nach Expertenmeinung auch bereits initial eine Therapie mit IVIG erfolgen. Weiter gilt, dass schwere Verläufe früh in Form einer Tripeltherapie behandelt werden können.

Weitere Immuntherapien: Bei therapierefraktären Fällen werden CD-20-Antikörper mit

gutem Erfolg eingesetzt. Bei therapierefraktären Fällen können Substanzen wie Tacrolimus/FK506 angewendet werden.

■ Erhaltungstherapie

Spätestens nach einem halben Jahr sollte der Versuch einer Dosisreduktion der Kortikosteroide unter die Cushing-Schwelle erfolgen. Immunsuppressiva sollten spätestens im Verlauf additiv gegeben werden, wenn die Steroiddosis nach mehr als 3 Monaten noch deutlich über der Cushing-Schwelle liegt und eine weitere Reduktion nicht ohne Rezidiv möglich ist.

Die sIBM ist weitgehend therapierefraktär. Insgesamt ist das Ansprechen der sIBM auf eine immunsuppressive Therapie unbefriedigend. Ein Therapieversuch mit Kortikosteroiden über bis zu 6 Monate ist zu rechtfertigen. Immunsuppressive Strategien sollten nicht zur Therapie eingesetzt werden. Für IVIG wurde eine signifikante Besserung der Schluckfunktion in einer kontrollierten Studie mit 10 IBM-Patienten belegt. In einer Studie mit 22 IBM-Patienten konnte im Verlauf eines Jahres eine signifikante Besserung der Alltagsaktivitäten von 11 % bei gleichbleibender Muskelkraft erreicht werden. Ein individuelles therapeutisches Ansprechen auf IVIG ist durch Expertenmeinungen, Fallberichte bzw. retrospektive Analysen weltweit mehrfach dokumentiert worden. Es besteht ein Konsensus der deutschen Muskelzentren, dass zunächst ein sechsmonatiger Therapieversuch mit ca. vierwöchentlichen IVIG-Infusionen (initial 2 g/kg, danach 1 g/kg) erfolgen kann. Nach 6 Monaten sollte der Therapieerfolg klinisch (Besserung, Stabilisierung oder weitere Progression) beurteilt werden. Die oft initial inapparente Schluckstörungen und assoziierte Respirationsgefahr sollte beobachtet werden.

Die interstitielle Lungenerkrankung mit Alveolitis, die überlebenslimitierend für anti-MDA5-assozierte Myositiden und ASS-assozierte Myositiden ist, kann nach Expertenmeinung mit hochdosierten Kortikosteroiden in Kombination mit Basiliximab, oder Calzineurin-Inhibitoren und Plasmapherese behandelt werden.

Literatur

- Allenbach Y, Benveniste O (2013) Acquired necrotizing myopathies. *Curr Opin Neurol* 26:554–560
- Allenbach Y, Benveniste O (2014) Autoantibody profile in myositis. *Rev Med Interne* 35:437–443
- Allenbach Y, Leroux G, Suarez-Calvet X, Preusse C, Gallardo E, Hervier B, Rigolet A, Hie M, Pehl D, Limal N, Hufnagl P, Zerbe N, Meyer A, Aouizerate J, Uzunhan Y, Maisonnobe T, Goebel HH, Benveniste O, Stenzel W (2016a) Dermatomyositis with or without anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies: common interferon signature but distinct NOS2 expression. *Am J Pathol* 186:691–700
- Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, Jooste V, Champiaux N, Hervier B, Schoindre Y, Rigolet A, Gilardin L, Musset L, Charuel JL, Boyer O, Jouen F, Drouot L, Martinet J, Stojkovic T, Eymard B, Laforet P, Behin A, Salort-Campana E, Fain O, Meyer A, Schleinitz N, Mariampillai K, Grados A, Benveniste O (2016b) High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain* 139:2131–2517
- Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, Dubourg O, Squier W, Maisonnobe T, Stojkovic T, Leite MI, Allenbach Y, Herson S, Brady S, Eymard B, Hilton-Jones D (2011) Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain* 134:3176–3184
- Benveniste O, Stenzel W, Hilton-Jones D, Sandri M, Boyer O, Engelen BG van (2015) Amyloid deposits and inflammatory infiltrates in sporadic inclusion body myositis: the inflammatory egg comes before the degenerative chicken. *Acta Neuropathol* 129:611–624
- Bird HA, Esselintex W, Dixon ASJ, Moval AG, Wood PHN (1979) An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum* 38:434–439
- Bohan A, Peter JB (1975a) Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 292:403–407
- Bohan A, Peter JB (1975b) Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 292:344–347
- De Bleeker JL, De Paepe B, Aronica E, Visser M de, Amato A, Benveniste O, De Bleeker J, Boer O de, Dimachkie M, Gherardi R, Goebel HH, Hilton-Jones D, Holton J, Lundberg IE, Mammen A, Mastaglia F, Nishino I, Rushing E, Schroder HD, Selcen D, Stenzel W (2015) 205th ENMC International Workshop: Pathology diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies part II 28–30 March 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 25:268–272
- Hengstman GJ, Laak HJ ter, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, Doria A, Mosca M, Venrooij WJ van, Engelen BG

- van (2006) Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 65:1635–1638
- Hida A, Yamashita T, Hosono Y, Inoue M, Kaida K, Kadoya M, Miwa Y, Yajima N, Maezawa R, Arai S, Kurasawa K, Ito K, Shimada H, Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, Murayama S, Uchibori A, Chiba A, Aizawa H, Momoo T, Nakae Y, Sakurai Y, Shiio Y, Hashida H, Yoshizawa T, Sakiyama Y, Oda A, Inoue K, Takeuchi S, Iwata NK, Date H, Masuda N, Mikata T, Motoyoshi Y, Uesaka Y, Maeda MH, Nakashima R, Tsuji S, Kwak S, Mimori T, Shimizu J (2016) Anti-TIF1-gamma antibody and cancer-associated myositis: a clinicohistopathologic study. *Neurology* 87:299–308
- Holmgren AR, Matteson EL (2006) Lyme myositis. *Arthritis Rheum* 54:2697–2700
- Kang EH, Lee SJ, Ascherman DP, Lee YJ, Lee EY, Lee EB, Song YW (2016) Temporal relationship between cancer and myositis identifies two distinctive subgroups of cancers: impact on cancer risk and survival in patients with myositis. *Rheumatology (Oxford)* 55(9):1631–1641
- Leitlinie Myositis Deutsche Gesellschaft für Neurologie. ► <https://www.dgn.org/leitlinien/3011-II-69-II-myositis-syndrom>
- Lünemann JD, Schmidt J, Schmid D, Barthel K, Wrede A, Dalakas MC, Munz C (2007) Beta-amyloid is a substrate of autophagy in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 61:476–483
- Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, Zachary AA (2012) Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1233–1237
- Meulen MF van der, Bronner IM, Hoogendijk JE, Burger H, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, Dinant HJ, Linssen WH, Wokke JH, de Visser M (2003) Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology* 61:316–321
- Naschitz JE, Boss JH, Misselevich I, Yeshurun D, Rosner I (1996) The fasciitis-panniculitis syndromes. Clinical and pathologic features. *Medicine* 75:6–16
- Pinal-Fernandez I, Casciola-Rosen LA, Christopher-Stine L, Corse AM, Mammen AL (2015) The prevalence of individual histopathologic features varies according to autoantibody status in muscle biopsies from patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 42:1448–1454
- Rose MR (2013) 188th ENMC International Workshop: Inclusion Body Myositis, 2–4 December 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 23:1044–1055
- Stenzel W, Goebel HH, Aronica E (2011) Review: immune-mediated necrotizing myopathies – a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. *Neuropathol Appl Neurobiol* 38:632–646
- Troyanov Y, Targoff IN, Payette MP, Raynauld JP, Chartier S, Goulet JR, Bourre-Tessier J, Rich E, Grodzicky T, Fritzler MJ, Joyal F, Koenig M, Senecal JL (2014) Redefining dermatomyositis: a description of new diagnostic criteria that differentiate pure dermatomyositis from overlap myositis with dermatomyositis features. *Medicine (Baltimore)* 93:318–332
- Zierz S, Jerusalem J (2014) Muskelerkrankungen, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart



Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte

Jochen C. Ulzheimer und Mathias Mäurer

- 5.1 Grundlagen – 160**
 - 5.1.1 Anatomie und Physiologie der Endplatte – 160
 - 5.1.2 Pathophysiologie der neuromuskulären Endplatte – 161
- 5.2 Myasthenia gravis – 162**
- 5.3 Lambert-Eaton-Syndrom – 179**
- Literatur – 180**

5.1 Grundlagen

5.1.1 Anatomie und Physiologie der Endplatte

Die Transmission des elektrischen Aktionspotenzials des peripheren Nerven auf die Muskelfaser erfolgt analog zur neuronalen synaptischen Transmission chemisch über die neuromuskuläre Endplatte. Diese besteht aus der Axonterminale, die von spezialisierten, terminalen Schwann-Zellen umschichtet ist und die die präsynaptische Membran trägt, dem synaptischen Spalt und der postsynaptischen Muskelfasermembran. Zur Vergrößerung der Kontaktfläche sind die beteiligten Membranen, insbesondere die postsynaptische, leistenförmig gefaltet. Die Nervenfasern des Motoneurons verzweigt sich in mehrere Dutzend terminale Fasern, die neuromuskuläre Endplatten mit den Muskelfasern der zugehörigen motorischen Einheit ausbilden. Diese neuromuskulären Terminale unterliegen ähnlich wie die neuronalen Synapsen einer erheblichen Plastizität, indem sich Endplatten zurückbilden und nach Neuaussprossung der Terminale unter Umständen neue Kontakte mit anderen, benachbarten Muskelfasern formieren können. Hierdurch kann es zu einer Verkleinerung bzw. Vergrößerung der motorischen Einheit kommen. Die Größe einer motorischen Einheit, d. h. die Anzahl von Muskelfasern, die von ein und demselben spinalen Motoneuron innerviert werden, variiert dabei zwischen 1 und 5 bei den kleinen und differenziert anzusteuern Augenmuskeln und mehreren 100 und 1000 bei großen Extremitätenmuskeln. Dieses Phänomen der neuromuskulären Plastizität ist für das Verständnis der Prozesse und der entsprechenden elektrodiagnostischen Befunde bei neuromuskulären Erkrankungen grundlegend.

Die präsynaptische Terminale („bouton terminal“) enthält einen Pool von synaptischen Vesikeln, die den Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) enthalten und zytoskelettal vernetzt sind. Dieser Pool befindet sich in einem Fließgleichgewicht („steady state“)

aus Exozytose (im Rahmen der neuromuskulären Transmission) und Resynthese. Das im Bereich der präsynaptischen Membran verdichtete Vesikelnetzwerk entspricht den elektronenmikroskopisch darstellbaren elektronendichten Banden und den immunhistochemisch charakterisierbaren aktiven Zonen. Im Ruhezustand sind diese Vesikel über Synapsin I an das zytoplasmatische Actin-Netzwerk gebunden.

Bei der Depolarisation der terminalen Nervenfasermembran, d. h. bei Eintreffen eines Aktionspotenzials, kommt es zu einer Öffnung von spannungsabhängigen Kalziumkanälen vom P/Q-Typ, möglicherweise auch vom N-Typ. Daraus folgt ein peakartiger Kalziumeinstrom in die Terminale, die wiederum zu einer calmodulinabhängigen Phosphorylierung von Synapsin I führt, wodurch sich die zytoskelettale Bindung der Vesikel löst. Die so freigesetzten Vesikel binden über das auf der zytosolischen Seite in der Vesikelmembran gebundene Synaptobrevin an die auf der Innenseite der präsynaptischen Membran lokalisierte Syntaxin und SNAP25. Diese Komplexbildung induziert über Fusion der Vesikelmembran mit der präsynaptischen Membran die Exozytose von ACh in den synaptischen Spalt. Die Menge der exozytierten Vesikel und somit der freigesetzten ACh-Quanten korreliert mit der Dauer und Frequenz des terminalen Aktionspotenzials. Die Repolarisation der präsynaptischen Membran erfolgt durch Öffnung von Kaliumkanälen.

Das in den ca. 50 nm breiten synaptischen Spalt freigesetzte Acetylcholin diffundiert über die Basallamina zur postsynaptischen Muskelfasermembran. Das Proteinnetzwerk der Basallamina enthält u. a. Acetylcholinesterase, die das im Überschuss freigesetzte und nicht postsynaptisch gebundene Acetylcholin spaltet, somit inaktiviert und hierdurch die neuromuskuläre Transmission beendet.

Die hochgradig gefaltete postsynaptische Membran enthält an den der präsynaptischen Membran gegenüberliegenden Stellen in hoher Konzentration Acetylcholinrezeptoren vom nikotinischen Typ. Der nikotinerge

ACh-Rezeptor ist ein transmembranäres porenformendes Heteropentamer aus zwei α -Untereinheiten und jeweils einer β -, δ - und ε -Untereinheit. Die ACh-Bindungsstelle wird hierbei von der $\alpha 1$ -Untereinheit gebildet. Nach Bindung von ACh öffnet sich ein Ionenkanal, was im Wesentlichen einen Natriumeinstrom und Depolarisation der postsynaptischen Muskelfasermembran (dem Miniaturendplattenpotenzial) zur Folge hat. Über mehrere weitere Schritte vermittelt das Muskelfaseraktionspotenzial einen Kalziumeinstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, welcher wiederum zu einer Konformationsänderung von Dynein und somit zur Muskelfaserkontraktion führt. Der Pool der zur Transmission verfügbaren ACh-Rezeptoren unterliegt dabei ebenfalls einem Fließgleichgewicht aus internalisierten und in der postsynaptischen Membran lokalisierten Rezeptoren.

5.1.2 Pathophysiologie der neuromuskulären Endplatte

Die neuromuskuläre Transmission kann auf nahezu jedem der geschilderten Schritte durch inflammatorisch-immunologische, toxische und pharmakologische Faktoren gestört werden. Nach Schädigungen des motorischen Axons kommt es im Rahmen der Wallerschen Degeneration zu einem Verlust von Terminalen und somit zur Denervierung von Muskelfasern. Das führt zu einer elektrischen Instabilität der postsynaptischen Membran mit rhythmischen, stimulussensitiven Spontanentladungen, welche im Nadel-EMG als Spontanaktivität nachweisbar ist. Nach Neuaussprossung nicht affizierter benachbarter Nervenfasern (kollaterales Sprouting) können Muskelfasern über neugebildete neuromuskuläre Endplatten reinnerviert werden. Dadurch vergrößern sich die motorischen Einheiten, was sich elektromyographisch in einer Amplitudenzunahme des motorischen Summenaktionspotenzials widerspiegelt.

Weil die einzelnen Fasern der reinnervierten motorischen Einheit aufgrund der unterschiedlichen Längen der terminalen Aussprossungen minimal dyssynchron angesprochen werden, kommt es parallel zu einer Dispersion des Summenaktionspotenzials im EMG. Ist die motorische Nervenfasern lediglich durch Demyelinisierung geschädigt, bleibt die strukturelle und elektrische Integrität der Endplatte erhalten, da Aktionspotenziale, wenn auch verzögert oder seltener, aber dennoch ankommen können. Hierdurch kommt es weder zu Spontanaktivität noch zu Reinnervationsvorgängen.

Die Übertragung des Nervenaktionspotenzials in eine Exozytose von ACh-Vesikeln kann an mehreren Stellen durch Toxine blockiert werden.

Bei der Myasthenia gravis (MG) wird die neuromuskuläre Transmission durch zirkulierende Autoantikörper gegen Bestandteile der neuromuskulären Endplatte blockiert. In ca. 80–85 % der Fälle liegen hierbei Antikörper gegen die α -Untereinheit des ACh-Rezeptors vor (sog. seropositive MG). Das hauptsächlich immunogene Epitop liegt dabei auf der extrazellulären N-terminalen Domäne der $\alpha 1$ -Untereinheit, auf der auch die Bindungsstelle für ACh und für das hochaffine Schlangengift Bungarotoxin liegen. Da 85–90 % der AChR-Antikörper außerhalb der Bungarotoxinbindungsstelle binden, beeinträchtigen sie auch nicht direkt die ACh-Bindung, es sind also keine blockierenden Antikörper. Gestört wird die Rezeptorfunktion demgegenüber vornehmlich durch eine Kombination aus

- vermehrter Internalisierung,
- Komplexierung benachbarter Rezeptormoleküle durch divalente Bindung und
- komplementvermittelter Zerstörung der postsynaptischen Membran,

wodurch die Gesamtzahl der an der postsynaptischen Oberfläche verfügbaren ACh-Rezeptoren reduziert wird.

Getriggert wird die Produktion dieser Autoantikörper durch heterotope Myoidzellen

im Thymus, die ACh-Rezeptoren (AChR) exprimieren; native T-Lymphozyten erkennen aufgrund mangelnder Suppression bzw. gestörter Toleranzentwicklung den AChR als Autoantigen. Nach deren Aktivierung und Auswanderung induzieren sie in der Peripherie die Bildung von AChR-Antikörpern.

Bei einem gewissen Anteil (die Angaben schwanken zwischen einem Viertel und der knappen Hälfte) der AChR-antikörpernegativen Autoimmunmyasthenien liegen Antikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) vor. MuSK ist verantwortlich für das agrinvermittelte Clustering von ACh-Rezeptoren während der Embryogenese und für die Stabilität der adulten Endplattenstruktur. MuSK-Antikörper gehören überwiegend zur IgG4-Subklasse, sind monovalent und besitzen keine komplementaktivierenden Eigenschaften, wobei auch komplementaktivierende IgG1-MuSK-Antikörper beschrieben sind. Die pathogenetische Wirkung erfolgt dementsprechend nicht über eine Mengenreduktion oder Komplexbildung der MuSK, sondern vielmehr über eine (noch nicht endgültig geklärte) direkte Beeinträchtigung der physiologischen Enzymfunktion. Insbesondere in regenerierenden Muskelfasern reduziert MuSK-Antikörper-positives Patientenserum die Größe der regenerierenden Endplatten und die Faserkontraktilität.

Der Rest der Myasthenien, in denen weder AChR-Antikörper noch MuSK-Antikörper nachzuweisen sind, wird als „seronegativ“ bezeichnet. Für diese Fälle ist anzunehmen, dass entweder

- niederaffine Autoantikörper vorliegen, die nicht mit den üblichen, sondern nur mit zellgebundenen Assays detektierbar sind, in denen die AChR in höherer Konzentration geclustert sind und in ihrer originären membrangebundenen Form vorliegen,
- oder bislang noch nicht gut charakterisierte Autoantikörper gegen andere Endplattenstrukturen vorliegen.

Hierzu gehören unter anderem die neuerdings beschriebenen Autoantikörper gegen

das Lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4), das eine ähnliche strukturell stabilisierende Funktion wie MuSK hat. Ebenfalls mit dem Agrin-MuSK-LRP4-Komplex assoziiert ist das Protein Cortactin, gegen welches erst kürzlich klinisch relevante Autoantikörper bei einer kleinen Gruppe von doppelseronegativen ($n = 9/250$) und AChR-positiven ($n = 19/250$) MG-Patienten nachgewiesen werden konnten. Über die absolute Häufigkeit kann aufgrund der aktuell beschriebenen nur geringen Fallzahl noch keine Aussage getroffen werden. Klinisch scheinen die doppelseronegativen Cortactin-positiven Patienten eher jünger zu sein und eine eher mildere, primär okuläre Verlaufsform aufzuweisen. Ein kommerzieller Test ist für die Routine momentan in Deutschland noch nicht verfügbar. Hinsichtlich der Therapie und des Ansprechens bestehen offenbar keine wesentlichen Unterschiede zur seropositiven MG.

Beim deutlich selteneren, zu 50 % paraneoplastisch auftretenden Lambert-Eaton-Syndrom liegen demgegenüber Antikörper gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle (VGCC) vom P/Q-Typ vor. Diese sind in der präsynaptischen Membran lokalisiert und vermitteln den durch die Depolarisation induzierten Kalziumeinstrom. Insbesondere kleinzellige Bronchialkarzinome (SCLC) exprimieren neben anderen neuroendokrinen Proteinen VGCC, wodurch die Induktion von autoreaktiven Antikörpern eine Folge der Tumorablewehr ist. VGCC-Antikörper bewirken eine Reduktion der ACh-Vesikelfreisetzung, am ehesten durch funktionelle Modifikation der elektrischen Sensitivität des Ionenkanals. Demgegenüber scheinen komplementvermittelte Mechanismen – anders als bei den AChR-Antikörpern der MG – keine wesentliche Rolle zu spielen.

5.2 Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis ist mit einer Inzidenz von 0,25–2 : 100.000 und einer Prävalenz von 20–50 : 100.000 Einwohner die

häufigste Erkrankung der neuromuskulären Übertragung. Charakteristisch ist, dass es für Neuerkrankungen zwei Erkrankungsgipfel gibt: eine frühe Manifestation im 2.–3. (eher Frauen) und eine späte im 5.–6. Lebensjahrzehnt (eher Männer). Eine familiäre Häufung wird für 3–5 % beschrieben, wofür genetisch disponierend HLA-B8 und DR3 identifiziert wurden. Getriggert werden kann die Erkrankung wie viele Autoimmunerkrankungen durch vorangegangene virale Infekte (ca. 10 %) und speziell durch Penicillamin (z. B. zur Therapie der rheumatoiden Arthritis). Die pathogenetische Rolle des Thymus in der Triggerung der Autoantikörperproduktion wird dadurch deutlich, dass in 65–70 % der Fälle eine Assoziation mit einer Thymushyperplasie besteht (bei der sich histologisch eine lymphofollikuläre Hyperplasie nachweisen lässt) und in 10–15 % der Fälle eine Assoziation mit Thymomen.

■ Diagnostik

Klinische Befunde Zentrales klinisches Symptom ist eine belastungsabhängige, schmerzlose, proximal betonte Muskelschwäche im Sinne einer Ermüdbarkeit. Häufig betroffen sind die externen Augenmuskeln und Lidheber (bei der okulären Myasthenie isoliert). Typisch für die Muskeler müdbarkeit sind

- eine Zunahme im Tagesverlauf,
- eine Besserung nach Ruhe und
- eine Variabilität der Ausprägung und Lokalisation,

sodass insbesondere bei wechselnden, abends verstärkten Doppelbildern und fluktuierenden (auch einseitiger) Ptosis eine Myasthenie in Betracht gezogen werden muss. Indikator für einen schwereren Verlauf ist eine Mitbeteiligung der Kopfstrecker und -beuger. Gelegentlich sind die Paresen asymmetrisch verteilt, selten beginnen sie distal. Muskelatrophien sind eher ungewöhnlich und können allenfalls nach langem Krankheitsverlauf vorkommen; die Muskeleigenreflexe und die Sensibilität sind naturgemäß erhalten. Klinisch

unterschieden werden die (rein) okuläre und die generalisierte Myasthenie, welche auch bulbäre und respiratorische Muskeln betreffen kann. Befunde für eine Beteiligung der äußeren Augenmuskeln sind der Simpson-Test (Aufreten von Doppelbildern oder Ptosis mit Latenz nach ununterbrochenem Aufwärtsblick) und das Cogan-Zeichen (initial überschießende Lidhebung mit Zurückfallen in eine tiefere, meist ptotische Position nach rascher Blickhebung auf Kommando, nachdem über eine Minute der Lidheber durch Blick nach unten oder Lidschluss entspannt worden war). Nur bei 10–20 % der Patienten bleibt die Myasthenie innerhalb der ersten 2 Jahre okulär beschränkt, in der Mehrzahl der Fälle kommt es früher oder später jedoch zur Generalisierung. Die von der amerikanischen Myasthenia-gravis-Gesellschaft (MGFA) modifizierte Osserman-Klassifikation von 1958 unterteilt nach dem im Verlauf maximalen klinischen Schweregrad (■ Tab. 5.1).

Als Zeichen der Beteiligung bulbärer Muskeln können Schluckstörung, Dysarthrie und Kauschwäche auftreten. Krisenhafte Verschlechterungen, insbesondere mit lebensbedrohlicher respiratorischer Insuffizienz und Dysphagie mit Aspirationsgefahr, sind möglich. Häufig werden sie durch Infekte, Medikationsfehler, v. a. durch insuffiziente oder zu früh beendete Immunsuppression ausgelöst. Besonders gefährdet sind hierfür multimorbide ältere Patienten und solche mit bulbärer und respiratorischer Beteiligung (Vitalkapazität < 1000 ml). Auch unter guter intensivmedizinischer Therapie inklusive Plasmapherese hat die myasthene Krise immer noch eine Mortalität von bis zu 5 %.

Patienten mit MuSK-Antikörpern (s. unten) anstelle von AChR-Antikörpern weisen eher einen bulbopharyngealen Schwerpunkt auf, leiden vermehrt unter Atrophien und zeigen myopathische EMG-Veränderungen in den betroffenen Muskeln.

Goldstandard der klinischen Diagnose ist immer noch der Tensilontest.

Tab. 5.1 Klinische Klassifikation der Myasthenia gravis nach Osserman, modifiziert MGFA, 2000

Klasse I	Rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
Klasse II	Leicht- bis mäßiggradige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
Klasse III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich der Augenmuskeln
Klasse IV	Schwere generalisierte Myasthenie
Klasse V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung
Die Klassen II bis IV werden in 2 Subgruppen unterteilt:	
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleichstarke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnahen Muskelgruppen

Durchführung des Tensilontests

- Aufklärung des Patienten über Vorgehen und typische Wirkungen und Nebenwirkungen, insbesondere Lidflattern, Tränen- und Speichelfluss, Pulsabfall.
- Sitzende Lagerung mit Möglichkeit zur raschen Flachlagerung, möglichst unter Monitorkontrolle (HF und RR).
- Sicher liegende Venenverweilkanüle mit Dreibeugehahn.
- Bereithalten von 1 Ampulle Atropin als injektionsfertiges Antidot bei Nebenwirkungen; Vorbereitung von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung als Placebokontrolle sowie von 10 mg Edrophoniumchlorid (= 1 ml) verdünnt auf 10 ml mit physiologische Kochsalzlösung.
- Beobachtung des Testparameters (z. B. Ptosis/Lidspaltenweite, Doppelbildabstand, Zahlenartikulation) während und nach i.v.-Gabe der 10 ml Placebo.
- Zunächst Gabe von 2 ml der Edrophoniumlösung, evtl. Effekt

nach 30–60 Sekunden abwarten und bei Eintreten eines Effektes dokumentieren, danach den Rest der Lösung in 2 Boli (3 ml, dann 5 ml) im Abstand von jeweils einer Minute verabreichen, maximal jedoch bis ein eindeutiger dokumentierbarer Effekt auftritt. Typischerweise kommt es (quasi Positivkontrolle) an den Augenlidern zu passageren Faszikulationen („Lidflattern“) und zu Tränenfluss. Der Maximaleffekt tritt spätestens nach ca. 5 min auf.

Praxistipp

Bei Auftreten von muskarinergen Nebenwirkungen (Bradykardie, Hypotonie, Bronchospasmus) sofortige Gabe von Atropin.

Als Alternative zum Tensilontest kann v. a. auch im ambulanten Setting oder bei älteren Patienten der orale Mestinon-Test herangezogen werden. Spätestens 1 Stunde nach Gabe von 60 mg

Mestinon® (oder Kalymin®) sollte sich eine Besserung der myasthenen Symptome eingestellt haben. Sofern Acetylcholinesterasehemmer vermieden werden sollen, kann auch der nichtmyastheniespezifische, aber nichtpharmakologische Eisbeuteltest angewandt werden. Hierbei verbessert sich eine Ptosis nach Auflegen eines Eisbeutels auf das ptotische Augenlid für ca. 2 Minuten.

Zur Verlaufs- und Therapiekontrolle bietet sich als standardisierter klinischer Test der modifizierte Myastheniescore nach Besinger und Toyka an (■ Tab. 5.2).

■ ■ Neuropsychologische Befunde

3-Hz-Serienreizung Mit Oberflächenelektroden werden zwei (in Zweifelsfällen drei) überwiegend motorische Nerven repetitiv mit 3 Hz supramaximal (für 2–3 Sekunden) gereizt und das jeweilige motorische Summenaktionspotenzial des zugehörigen Muskels abgeleitet (■ Abb. 5.1). Hierzu bieten sich an:

- N. accessorius (Stimulation hinter M. sternocleidomastoideus, Ableitung vom M. trapezius)
- N. facialis (Stimulation am For. stylomastoideum, Ableitung vom M. orbicularis oris)
- N. axillaris (Stimulation am Erb-Punkt, Ableitung vom M. deltoideus)

Beurteilt werden die Amplitude und die Fläche des Antwortpotenzials vom fünften im Vergleich zum ersten Reiz. Danach zeigt sich typischerweise ein leichter Wiederanstieg. Ein Dekrement von 10 % (für die Fläche) bzw. von mindestens 12–15 % (für die Amplitude) gilt als pathologisch. Auf Artefakte (insbesondere Verrutschen der Klebeelektrode) ist zu achten. Zur übersichtlicheren Darstellung bietet sich eine kaskadierte Überlagerung der Potenziale an. Ein signifikantes Dekrement findet sich bei 80 % aller generalisierten Myasthenien, bei der rein okulären Myasthenie gelingt dessen

■ Tab. 5.2 Myastheniescore				
Scorewert	0	1	2	3
Armvorhalten 90° (s)	> 240	90–240	10–90	< 10
Beinvorhalten 45° (s)	> 100	30–100	0–30	0
Kopfhalten 45° (s)	> 120	30–120	0–30	0
Faustschluss (% Dekrement)	< 15	15–30	30–75	> 75
Vitalkapazität (l)	♂ > 3,5 ♀ > 2,5	2,5–3,5 1,8–2,5	1,5–2,5 1,2–1,8	< 1,5 < 1,2
Faziale Schwäche	Normal	Minimal, positives Wimpernzeichen	Lidschluss inkomplett	Amimie
Kauen/Schlucken	Normal	Kauschwäche (Ermüdung)	Verschlucken, nasale Artikulation, passierte Kost	Magen-sonde
Doppelbilder (s)	> 60	10–60	0–10	Spontan
Ptosis (s)	> 60	10–60	0–10	Spontan
<p>Durchführung: Armvorhalten: dominante Seite, im Stehen; Beinvorhalten: dominante Seite, in Rückenlage; Kopfhalten: in Rückenlage; Faustschluss: Dekrement der Vigorimetrie vom 1. zum 10. maximalen Versuch, dominante Seite; Vitalkapazität: maximale Expiration nach maximaler Inspiration. Auswertung: Summenscore dividiert durch Zahl der gemessenen Parameter: 0 = keine bis 3 = schwerste myasthene Symptome.</p>				

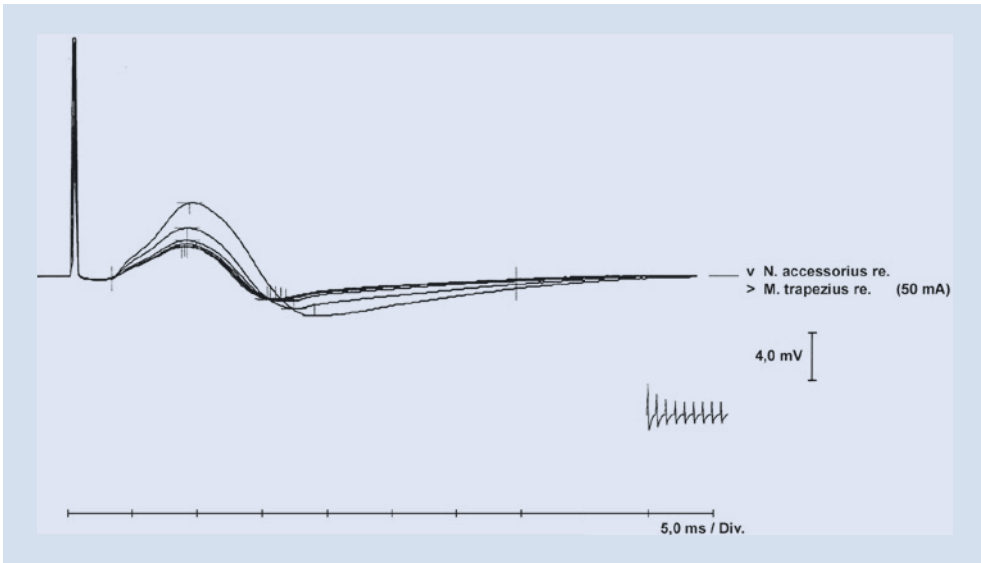


Abb. 5.1 Serienreizung bei Myasthenia gravis. 3-Hz-Serienreizung des N. accessorius und Ableitung über dem M. trapezius. In der sequenziellen Abfolge der Reize (*Inset mit geraffter Zeitachse*) ist das Amplitudenminimum im Bereich des 4.–6. Stimulus erkennbar

Nachweis aber oft nicht. Eine höhere Ausbeute kann dadurch erzielt werden, indem die Serienstimulation nach einer zweiminütigen tonischen Anspannung des untersuchten Muskels (z. B. Festhalten an der Sitzfläche) und einer Ruhepause von ebenfalls 2 Minuten wiederholt wird. Hierdurch erübrigt sich die unangenehme 30-Hz-Serienreizung zur Tetanisierung. Zu beachten ist, dass eventuell medizierte Acetylcholinesteraseinhibitoren mindestens 12 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt worden sein müssen, da sonst falschnegative Befunde erhoben werden.

Weitere neuromuskuläre Erkrankungen, bei denen ein Dekrement nachweisbar sein kann, sind: Lambert-Eaton-Syndrom (► Abschn. 5.3), myotone Erkrankungen, periodische Lähmungen, Glykogenose Typ V und mitochondriale Zytopathien.

Jitter Mit speziellen Einzelfaserelektroden wird im single-fiber-EMG das Entladungsverhalten zweier benachbarter Muskelfasern einer motorischen Einheit bei sehr leichter Willkürinnervation beurteilt. Physiologisch besteht eine zeitliche Kopplung der

Entladung aller Fasern einer motorischen Einheit, sodass die Entladungsintervalle um max. 50 μ s variieren. Diese Varianz des Entladungsintervalls wird Jitter genannt. Bei einer neuromuskulären Übertragungsstörung ist dieser Jitter verlängert, da die Fasern weniger gut gekoppelt entladen. Die Untersuchung ist sehr zeitaufwendig, erfordert spezielle Erfahrung des Untersuchers, spezielle Nadeln und ein spezielles Analyseprogramm mit speziellen Filtereinstellungen. Sie wird daher Ausnahmefällen mit schwieriger Diagnosestellung vorbehalten bleiben.

■ Laborchemische Befunde

Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper finden sich positiv bei ca. 50 % der Fälle mit okulärer MG, bei ca. 80 % der Patienten mit generalisierter MG und bei nahezu 100 % der Patienten mit thymomassoziierter paraneoplastischer Myasthenie. AChR-Autoantikörper werden üblicherweise in einem Immunpräzipitationsassay mit gereinigten Acetylcholinrezeptoren nachgewiesen, die mit radioaktiv gekoppelten Bungarotoxin-Antikörpern markiert werden. Gemessen wird der

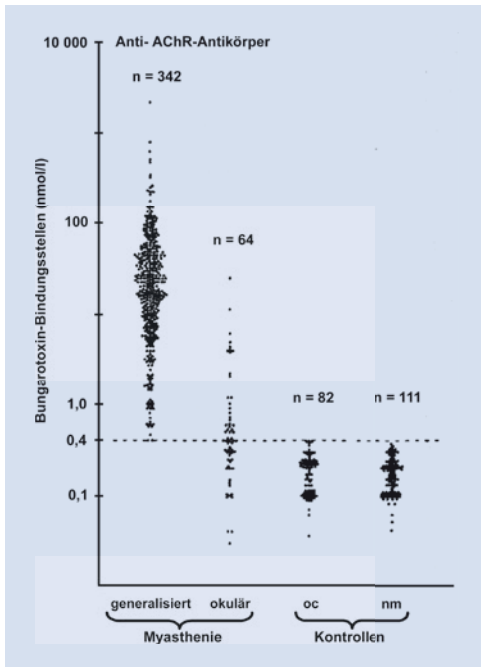
Titer deshalb in Bungarotoxinbindungsstellen (nmol/l) (■ Abb. 5.2). Selten vorkommende blockierende (d. h. an die Bungarotoxinbindungsstelle bindende) AChR-Antikörper können bei hoher Affinität durch Verdrängung der Bungarotoxinbindung in diesem Assay falschnegative Ergebnisse liefern. Wichtig zur Beurteilung des Testergebnisses ist die klinische Erfahrung, dass die Höhe des AChR-Titers interindividuell sehr unterschiedlich sein kann. Das heißt, Patient A mit einem Titer von 1 nmol/l kann mit einer myasthenen Krise beatmungspflichtig sein, während Patient B mit 200 nmol/l in Vollremission

ist. Demgegenüber besteht aber oft eine hohe intraindividuelle Korrelation zwischen Titerhöhe und klinischem Verlauf, so kann ein plötzlicher mehrfacher Titeranstieg bei einem Patienten eine drohende klinische Verschlechterung ankündigen.

Bei ca. 20 % der Myastheniepatienten lassen sich keine AChR-Antikörper nachweisen. Ein Viertel bis knapp die Hälfte dieser Patienten weist stattdessen MuSK-Antikörper auf und bei einem Teil der im engeren Sinne seronegativen Patienten gelingt mit speziellen Assays der Nachweis von niederaffinen AChR-Antikörpern.

Bei ungefähr 10 % der Patienten mit MG liegt ein Tumor des Thymus vor. Die überwiegende Zahl dieser Patienten hat zusätzliche Antikörper gegen quergestreifte Muskulatur, insbesondere gegen Titin (MGT-30) oder gegen Ryanodin-Rezeptor. Wenngleich die pathogenetische Relevanz dieser Antikörper nicht klar ist und gerade viele ältere Patienten Titin-Antikörper auch ohne Thymom aufweisen, sind diese zusätzlichen Antikörper, insbesondere bei jüngeren MG-Patienten (< 60 Jahre), ein hilfreicher diagnostischer Indikator für das Vorliegen eines Thymoms. MuSK-Antikörper-positive Patienten weisen nur in seltenen Einzelfällen ein Thymom auf. Die Präsenz von MuSK- und AChR-Antikörpern schließt sich in der Regel gegenseitig aus. Das heißt: Patienten, bei denen MuSK-Antikörper nachweisbar sind, sind in der Regel negativ für AChR-Antikörper und vice versa. Daher ist die Bestimmung von MuSK-Antikörpern nur bei fehlendem Nachweis von AChR-Antikörpern sinnvoll. Allerdings wurden in letzter Zeit Einzelfälle beschrieben, in denen sich bei initial AChR-Antikörper-positiven jungen MG-Patienten nach Thymektomie anstelle der AChR-Antikörper MuSK-Antikörper fanden, die zuvor nachweislich negativ waren.

Ebenfalls wurden jüngst Fallserien publiziert, in denen Antikörper gegen Acetylcholinesterase nachgewiesen wurden. Durch eine komplette Inhibition der AChE ist ein Depolarisationsblock der Endplatte und somit



■ **Abb. 5.2** Antikörper gegen humanen Skelettmuskel-AChR (gemessen als Bungarotoxinbindungsstellen im Immunopräzipitationsassay) im Serum von 406 Patienten mit gesicherter Myasthenie und 193 Kontrollpatienten mit anderen Störungen der Okulomotorik (oc) oder anderen neuromuskulären Erkrankungen (nm). Ein Cut-off von 0,4 nmol/l eignet sich als obere Normgrenze. (Mit freundl. Genehmigung des Thieme-Verlags)

eine myasthene Symptomatik zu erklären. Die AChE-Antikörper fanden sich unabhängig vom Vorliegen von AChR- oder MuSK-Antikörpern, korrelierten aber mit einer vorwiegend okulären Manifestation.

Aufgrund der häufigen Koinzidenz mit anderen Autoimmunerkrankungen lohnt es sich, auch nach anderen Autoantikörpern (insbesondere Schilddrüsenantikörper) zu fahnden.

5

■ ■ Zusatzuntersuchungen

Eine MRT oder eine kontrastmittelverstärkte CT des Thorax sollte nach positiver Diagnosestellung zum einen bei jüngeren Patienten zum Nachweis einer evtl. Thymushyperplasie vor einer eventuellen Thymektomie und zum anderen immer auch bei älteren Patienten zum Ausschluss eines invasiven Thymoms durchgeführt werden. Eventuell kann auch eine FDG-PET zum Nachweis versprengter Thymomreste sinnvoll sein. Weitere Untersuchungen sind nur bei differenzialdiagnostischen Erwägungen indiziert, z. B.:

- Muskelbiopsie bei Verdacht auf Myopathie bzw. Myositis
- Liquordiagnostik bei Verdacht auf Polyneuritis cranialis
- Kranielle MRT mit Orbitaschichtung bei Verdacht auf endokrine Orbitopathie
- Laktat und Funduskopie bei Verdacht auf mitochondriale Zytopathie
- Molekulargenetik bei Verdacht auf okulo-pharyngeale und andere Muskeldystrophien sowie bei kongenitalen myasthenen Syndromen

■ Therapie

Allgemeine Prinzipien Prinzipiell lassen sich die Symptome der Myasthenie mittels nicht ZNS-gängiger Cholinesterasehemmer (Pyridostigmin, Neostigmin) bessern und dauerhaft behandeln. Eine kausale Therapie der Autoimmunerkrankung zielt jedoch auf eine Reduktion, idealerweise auf eine komplette Unterdrückung der AChR-Antikörperproduktion und ist somit Grundlage für eine dauerhafte Vollremission. Eine ausschließliche

symptomatische Therapie mit Pyridostigmin ist allenfalls bei der rein okulären, meist seronegativen MG vertretbar, wobei es selbst hier Hinweise für eine protektive Wirkung einer immunsuppressiven Behandlung hinsichtlich einer späteren Generalisierung gibt.

Ziel der Therapie bei Myasthenia gravis muss immer primär die Vollremission bei möglichst guter Verträglichkeit der Immunsuppression sein. Sekundär, sofern dies nicht erreichbar ist, die Alltagsauglichkeit und Arbeitsfähigkeit sowie die Vermeidung krisenhafter Exazerbationen. Hierbei richtet sich die Therapiewahl primär nach dem klinischen Befund bzw. Verlauf und nicht nach Nachweis bzw. Titer von Antikörpern. Allerdings sollte bei einem Patienten mit im Verlauf auffälligem mehrfachem Anstieg des Titers der Status der Immunsuppression überprüft und der klinische Verlauf in den nächsten Monaten engmaschiger überwacht werden.

In Abhängigkeit von Verlauf und Schweregrad hat sich in der Praxis ein eskalierendes Stufenschema bewährt (■ Tab. 5.3).

Darüber hinaus sollten Medikamente vermieden werden, die eine Myasthenie bekanntermaßen verschlechtern oder gar induzieren (mit * markiert) können. Hierzu gehören Muskelrelaxanzien, Magnesium, verschiedene Antibiotika (Aminoglykoside*, Polymyxine*, Makrolide, Tetrazykline, Gyrasehemmer, hochdosiertes Penicillin), Lokalanästhetika vom Ester-Typ, Antiarrhythmika (Chinidin, Ajmalin, Mexitin, Procainamid), verschiedene Antiepileptika (Phenytoin*, Gabapentin, Carbamazepin, Benzodiazepine, Barbiturate, Ethosuximid), Lithium, Betablocker, Kalziumantagonisten, Flupirtin, D-Penicillamin*, Chloroquin*, typische Neuroleptika (insbesondere Chlorpromazin, Promazin und Abkömmlinge), trizyklische Antidepressiva, Diuretika (Azetazolamid, Benzothiadiazine, Schleifendiuretika) und Morphinpräparate. Weitgehend sicher demgegenüber sind ASS, ACE-Hemmer, atypische Neuroleptika, Chloralhydrat, Cephalosporine, Diclofenac, Digitalis, tetrazyklische Antidepressiva und Lokalanästhetika vom Amid-Typ. Da insbesondere auch schwere

■ **Tab. 5.3** Stufenschema zur Immuntherapie der Myasthenia gravis (beste Evidenzklasse)

	1. Wahl	Alternativen
Therapieresistenz (Schweregrad)	Rituximab [III] Cyclophosphamid (Pulstherapie) [I] Tacrolimus [II] Ciclosporin A [I] Eculizumab [I]	Cyclophosphamid (myeloablativ) [III] Methotrexat [IV] Mycophenolatmofetil [I]
Krise/Exazerbation	Plasmapherese/Immunadsorption [I] Methylprednisolon p.o. [I] Pyridostigmin p.o.	IVIg [I]
Basistherapie	Ggf. Thymektomie ^a (offen) Azathioprin p.o. [I/II] Methylprednisolon p.o. [I] Pyridostigmin p.o.	Thymektomie (thorakoskopisch) Ciclosporin A [I]

^aNur bei Alter < 60 Jahre, bei Thymomen immer indiziert.

Infektionen eine Myasthenie verschlechtern oder eine myasthene Krise auslösen können, sollte dergleichen früh und konsequent behandelt werden. Die europäischen Leitlinien zur Therapie der myasthenen Syndrome wurden kürzlich von der EFNS aktualisiert.

■ ■ **Symptomatische Therapie**

Cholinesteraseinhibitoren erhöhen die quantitative und zeitliche Verfügbarkeit von ACh im synaptischen Spalt, sodass ein größerer Anteil der postsynaptisch erhaltenen ACh-Rezeptoren besetzt wird und diese auch zeitlich länger aktiviert werden können. Damit Cholinesteraseinhibitoren ihre Wirkung an der neuromuskulären Endplatte entfalten können, ohne unerwünschte Effekte im zentralen Nervensystem hervorzurufen, dürfen die eingesetzten Wirkstoffe nur eine geringe Liquorgängigkeit (im Gegensatz zum lipophilen und zentralwirksamen Physostigmin) haben. Daher sind dies meist hydrophile quartäre Ammoniumverbindungen mit aromatischen Gruppen. Zur symptomatischen Basistherapie stehen somit für die orale Verabreichung Pyridostigmin-Bromid (Mestinon®, Kalymin®) und als Alternative bei Bromallergie Ambenoniumchlorid (Mytelase®) zur Verfügung. Ist eine intravenöse Gabe als Dauerinfusion erforderlich (z. B. bei krisenhafter

Verschlechterung), eignet sich Neostigminmetilsulfat (Prostigmin®, Neostig®) oder auch Pyridostigmin (Mestinon®). Edrophoniumchlorid (früher als Tensilon® im Handel) dient aufgrund der kurzen Halbwertszeit nur als Diagnostikum. Alle Cholinesteraseinhibitoren werden prinzipiell nach Wirkung dosiert, wobei Äquivalenzdosen sowie Wirklatenz und -dauer zu beachten sind. Über die pharmakokinetischen Unterschiede gibt ■ Tab. 5.4 einen Überblick.

Bei morgendlich ausgeprägten myasthenen Symptomen kann abends retardiertes Pyridostigmin gegeben werden. Zu beachten ist, dass die Tagesgesamtdosis Pyridostigmin (nichtretardiert und retardiert) 540 mg nicht überschreiten soll. Insbesondere bei Schluckstörung und myasthener Krise kann eine intravenöse Gabe notwendig werden, die dann aber eine intensivmedizinische Überwachung erfordert. Für die Umrechnung der oralen in parenterale Dosen von Mestinon gilt eine Faustregel von 30 : 1 (Tageshöchst-dosis 24 mg), für die Umrechnung in das etwas kürzer wirkende und somit besser steuerbare Neostigmin von ca. 100 : 1. Bei MuSK-Antikörper-positiver Myasthenie ist mit einem schlechteren Ansprechen der Cholinesterasehemmer zu rechnen. Häufige dosisabhängige Nebenwirkungen sind

■ Tab. 5.4 Cholinesterasehemmer

Generikum (Handelsname)	Äquivalenzdosis p.o.	Äquivalenzdosis i.v.	Wirkbeginn	Wirkdauer
Pyridostigmin (Mestinon [®] , Kalymin [®])	60–90 mg	2–3 mg	45–60 min p.o. 5 min i.v.	3–5 h p.o. 2–4 h i.v.
Pyridostigmin retardiert (Mestinon ret. [®])	90–180 mg	–	60 min	6–10 h
Neostigmin (Neostig Carino [®])	–	0,5 mg	5 min	1–3 h
Ambenonium (Mytelase [®])	7,5–10 mg	–	60 min	6–8 h
Edrophonium (früher Tensilon [®])	–	5–10 mg	30 s	bis zu 2 min

Pharmakokinetische Charakteristika äquivalenter Dosen verschiedener zur Behandlung der Myasthenie gebräuchlicher Cholinesterasehemmer.

in muskarinerger Hinsicht Diarrhöen, Speichelfluss und Akkommodationsstörungen, seltener Bronchosekretion und Bradykardie (Antagonisierung durch Atropin möglich), in nikotinerger Hinsicht Muskelkrämpfe und Faszikulationen. Die übliche Anfangsdosis für eine generalisierte Myasthenie liegt bei 3×60 mg/Tag, für die weitere Aufdosierung ist eine Aufteilung auf vier Tagesdosen (ggf. mit zusätzlicher Gabe eines retardierten Präparates zur Nacht) sinnvoll.

■ Immuntherapie

Wenngleich randomisierte und prospektive Studien zu einzelnen Wirkstoffen fehlen, ist der Nutzen einer immunsuppressiven Behandlung bei der Myasthenie allgemein akzeptiert. Insbesondere wären placebo-kontrollierte Studien ethisch nicht mehr zu rechtfertigen. In erster Linie basiert die Immunsuppression auf Kortikosteroiden. Weitere Immunsuppressiva dienen in zweiter Linie der Einsparung von Kortikosteroiden zur Vermeidung der typischen Langzeitnebenwirkungen. Ist eine rasche Antikörperelimination (z. B. bei myasthener Krise) erforderlich, finden Aphereseverfahren (Plasmaseparation, Immunadsorption) Anwendung.

Kortikosteroide Orale Glukokortikoide (Methylprednisolon, Prednisolon oder Prednison) stellen die Basis der immunsuppressiven Therapie der MG dar. Vor Einsatz von Kortikosteroiden sollte jedoch darauf geachtet werden, dass mithilfe der symptomatischen Cholinesterasehemmertherapie eine gewisse Stabilisierung der myasthenen Symptome erzielt worden ist.

Eine ausschließlich symptomatische Monotherapie ist allenfalls bei rein okulärer, meist seronegativer MG, vertretbar. Auch wenn prospektive randomisierte Daten fehlen, gibt es doch Hinweise aus retrospektiven Fallserien, dass Patienten mit initial okulärer MG unter niedrigdosierter Prednisontherapie seltener und – wenn überhaupt – erst später eine Generalisierung erfahren. Als Einschränkung ist diesen Studien gemeinsam, dass oft nicht nach klinischem Schweregrad oder Positivität von AChR-Antikörpern stratifiziert wurde. So zeigen in einer neueren Fallserie die prednisonbehandelten Patienten gegenüber den nur symptomatisch behandelten zwar eine geringere Inzidenz (13 vs. 50 %) und eine längere Latenz (5,8 vs. 0,22 Jahre) für eine Generalisierung, weisen aber nur zu einem geringeren Anteil (36 vs. 50 %) AChR-Antikörper auf. Entsprechend

zeigte sich ein leicht erhöhtes Generalisierungsrisiko für seropositive Patienten. Schlussfolgernd sollte bei positivem Nachweis von AChR-Antikörpern auch bei der rein okulären MG eine immunsuppressive Therapie erwogen werden, um einer späteren Generalisierung vorzubeugen.

Bei der generalisierten Myasthenie sind Kortikosteroide kurz- wie mittelfristig gut wirksam. Wenngleich Daten hierzu aus prospektiven, randomisierten placebokontrollierten Studien rar und methodisch inhomogen sind, entspricht dies doch der allgemein akzeptierten und empirischen klinischen Praxis.

Die Steroidgabe sollte aufgrund der Gefahr einer passageren myasthenen Exazerbation, welche typischerweise ab dem 3. bis 5. Tag der Therapie auftreten kann, einschleichend erfolgen. Die Ursache für diesen paradoxen Effekt, der insbesondere bei Patienten mit bulbärem Schwerpunkt zu beobachten ist und bei diesen besondere Gefahren birgt, ist weiterhin unklar. Vermutet werden direkte Effekte auf die neuromuskuläre Transmission oder eine vermehrte Antikörpermobilisation bei T-Zell-Apoptose. Daher sollte in der Regel mit einer Tagesdosis von 15–20 mg Prednisonäquivalent (als morgendliche Einmalgabe) begonnen werden und bei langsamer Eindosierung wöchentlich um 5 mg/Tag, bei schneller Eindosierung alle 2–3 Tage um 10–20 mg/Tag auf eine Zieldosis von 1 mg/kg KG gesteigert werden.

Nur in Ausnahmefällen (myasthene Krise) sollte eine hochdosierte i.v. Steroidpuls-therapie (500–1000 mg/Tag über 3–5 Tage) erfolgen; diese erfordert dann aber intensivmedizinische Überwachung und in der Regel die Kombination mit Aphereseverfahren oder IVIG, wodurch dem passageren myasthenen Tief vorgebeugt werden kann. Eine klinische Verbesserung ist in der Regel nach wenigen Tagen erkennbar, kann aber durchaus auch erst nach 2 Wochen signifikant werden. Der Maximaleffekt dagegen kann sogar einige Monate auf sich warten lassen. Sobald auf diese Weise eine Remission erreicht ist, sollte die Dosis p.o. langsam nach klinischen

Kontrollen auf eine minimale Erhaltungsdosis reduziert werden. Ab einer Therapiedauer von 6 Monaten und einer Erhaltungsdosis von über 7,5 mg Prednison-Äquivalent ist eine entsprechende Osteoporoseprophylaxe (Vitamin D₃, Kalzium, ggf. Bisphosphonate) erforderlich.

Azathioprin Das immunsuppressive Purin-analogon (Imurek®, Zytrim®) ist in Deutschland zur Behandlung der MG zugelassen. Wenngleich zwei rezente Cochrane-Reviews den fehlenden Nachweis einer Überlegenheit von Azathioprin gegenüber einer alleinigen Kortikosteroidtherapie (hinsichtlich dem klinischem Ansprechen myasthener Symptome) anmahnen, liegt die Indikation für Azathioprin vielmehr in einer Einsparung von Kortikosteroiden und somit in der Vermeidung der entsprechenden mittelfristigen glukokortikoiden Nebenwirkungen. Langfristig ist nach erfolgreichem Ausschleichen des Steroids auch eine Monotherapie mit Azathioprin möglich. Zu empfehlen ist der überlappende Beginn während der Kortikosteroidtherapie, sobald eine klinische Stabilisierung erkennbar ist. Zunächst sollte eine einmalige Testdosis von 50 mg zum Ausschluss einer idiosynkratischen Unverträglichkeit gegeben werden. Diese bei wenigen Patienten unmittelbar auftretende Unverträglichkeit ist vermutlich in Polymorphismen oder Defekten im Enzym Thiopurinmethyltransferase begründet und manifestiert sich in akuten gastrointestinalen Beschwerden, Übelkeit und Erbrechen. Die orientierende Azathioprin-Dosis beträgt initial ca. 2 mg/kg KG.

Im Verlauf sollte die Tagesdosis nach der Lymphozytenzahl (Ziel 600–1000/μl) in Schritten von 25 mg angepasst werden. Das meist ansteigende MCV und die Leukozytenzahl sind demgegenüber eher unsichere Verlaufsparemeter.

Bei Leukozyten < 3000/μl bzw. Lymphozyten < 600/μl oder anhaltender Leberwert-erhöhung über das Dreifache der Norm sollte Azathioprin bis zur Normalisierung pausiert werden. 6–8 Wochen nach Beginn

mit Azathioprin kann mit einer schrittweisen Reduktion des Steroids begonnen werden. Die Therapie mit Azathioprin ist langfristig angelegt. Bei Absetzen von Azathioprin ist von einem Risiko von gut 50 % auszugehen, innerhalb eines Jahres eine erneute myasthene Exazerbation zu entwickeln. Allenfalls wenn auch ohne Einsatz von Cholinesterasehemmern klinische Vollremission besteht, kann frühestens nach 1–2 Jahren ein langsames Ausschleichen von Azathioprin (um 25 mg/Tag alle 3 Monate) erwogen werden. In dieser Phase ist es empfehlenswert, die AChR-Antikörpertiter im Vergleich zum Ausgangswert regelmäßig zu kontrollieren, um sich anbahnende myasthene Remanifestationen frühzeitig zu erkennen.

Als langfristige irreversible Nebenwirkung ist ein erhöhtes Lymphomrisiko nach 10-jähriger Therapie zu beachten. Im Falle eines genetischen Defektes der Thiopurin-5-Methyltransferase, der bei ca. 10 % der Bevölkerung vorliegt, kann sich durch Metabolitenakkumulation eine Knochenmarkstoxizität ergeben. In einem Fall einer generalisierten Myasthenie wurde über das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) berichtet, und zwar zwei Monate nach Thymektomie unter Therapie mit Azathioprin und intermittierenden Gaben von IVIG bei Exazerbationen. Bereits 1982 wurde ein PML-Fall bei immunsuppressiv behandelter MG beschrieben. Im Falle intolerabler Nebenwirkungen bei stabilem Verlauf der Myasthenie, sollte Azathioprin durch ein anderes Immunsuppressivum der zweiten Wahl ersetzt werden, optimalerweise überlappend mit Kortikosteroid.

Ciclosporin A Sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Kortikosteroiden erwies sich das immunsuppressive zyklische Oligopeptid in einer Metaanalyse zweier placebokontrollierter Studien hinsichtlich des klinischen Schweregrades nach 6 Monaten Behandlungsdauer als überlegen gegenüber Placebo. Allerdings wurde Ciclosporin in beiden analysierten Studien in

höherer Dosierung (5–6 mg/kg KG/Tag) als üblich (initial 2–4, als Erhaltung 2–2,5 mg/kg KG/Tag) eingesetzt. In einer retrospektiven Studie zeigten Patienten, die im Mittel 3,5 Jahre mit Ciclosporin-A behandelt wurden, zu 96 % eine klinische Verbesserung (im Median 7 Monate nach Therapiebeginn), was sich auch in einem niedrigeren AChR-Antikörper-Titer widerspiegelte. Bei 95 % konnte die Kortikosteroiddosis zumindest signifikant reduziert werden. Allerdings betrug das Risiko eines Serumcreatininanstiegs 28 % und eines Malignoms 11 %. Im indirekten Vergleich mit Azathioprin ist somit von einem etwas schnelleren klinischen Ansprechen bei etwas erhöhter Nebenwirkungsrate (insbesondere hinsichtlich der dosisabhängigen Nephrotoxizität) auszugehen. Eine Zulassung bei Myasthenie besteht nicht. Neben regelmäßigen Kontrollen der Nierenfunktion ist eine Doseinstellung anhand des Serumspiegels erforderlich (Ziel 70–100 ng/ml).

Mycophenolat-Mofetil Der immunsuppressive Nukleotidsynthesehemmer MMF zeichnet sich im Vergleich zu Azathioprin durch die bessere Verträglichkeit und geringere Malignomrate aus. Daher scheint es eine interessante Alternative zu Azathioprin für Myasthenie-Patienten zu sein, die einer längerfristigen, steroideinsparenden Immunsuppression bedürfen. In zwei Phase-III-Studien zeigte MMF als primäres Add-on-Immunsuppressivum zu Prednison jedoch keinen klinischen Benefit, d. h., bei Patienten mit milder bis mäßiger seropositiver Myasthenie wurde gegenüber Monotherapie mit Prednisolon kein Steroid eingespart. Allerdings lassen diese Studien, aufgrund der relativ kurzen Beobachtungsdauer (12 Wochen) keine hinreichende Beurteilbarkeit hinsichtlich der langfristigen Wirksamkeit zu. Entsprechend den Erfahrungen kleinerer Behandlungsserien mit längerer Beobachtungsdauer (> 6 Monate, bis zu 46 Monaten) scheint MMF jedoch ein geeignetes Zweitlinientherapeutikum bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit von Azathioprin darzustellen. Zu beachten ist jedoch auch hier ein PML-Risiko, welches

in einem Transplantationskollektiv mit 14,4 pro 100.000 Patientenjahren angegeben wird. Daneben scheint das Lymphomrisiko im Vergleich zu dem unter Azathioprin nicht geringer zu sein.

Immunglobuline Bei der Myasthenie wirken intravenös verabreichte Immunglobuline, insbesondere IgG (IVIG), zum einen über Interaktionen mit inhibitorischen Fc-Rezeptoren auf Makrophagen und antigenpräsentierenden Zellen, zum anderen über direkte Neutralisierung der AChR-Antikörper. Der klinische Nutzen von IVIG liegt insbesondere in der raschen Stabilisierung akuter Exazerbationen (v. a. bei myasthener Krise), wenn eine Plasmapherese kontraindiziert (z. B. bei hämodynamischer Instabilität), nicht verfügbar oder aufgrund insuffizienten Venenstatus nicht durchführbar ist. Der klinische Effekt ist vergleichbar mit dem nach Plasmapherese, setzt jedoch u. U. etwas langsamer, d. h. innerhalb von 4–5 Tagen ein, hält aber in der Regel ca. 6–8 Wochen an. Zeitgleich mit IVIG sollte, sofern nicht bereits erfolgreich, mit einer immunsuppressiven Dauertherapie (s. oben) begonnen werden. Zur rekurrenden Langzeittherapie kommen IVIG nur in dritter Linie, beispielsweise nach Versagen anderer Therapieoptionen, in Betracht, wobei hierzu kontrollierte Studien fehlen. Eine formale Zulassung für IVIG bei MG besteht in Deutschland nicht, die Anwendung erfolgt „off-label“ als individueller Heilversuch und muss dementsprechend begründet werden.

Die Datenlage zu IVIG bei MG liefert eine Klasse-1-Evidenz für die Behandlung akuter Exazerbationen und beruht auf dem prospektiv randomisierten Nachweis der Überlegenheit von IVIG gegenüber Placebo bei akuten Verschlechterungen, während sich IVIG gegenüber der Plasmapherese bei mittel- bis schwergradigen Verschlechterungen nach 2 bzw. 4 Wochen als gleichermaßen wirksam, dabei weniger komplikationsbehaftet erwiesen haben. Auch im Vergleich zu Methylprednisolon scheinen nach unpublizierten Daten

IVIG bei mittelgradigen Exazerbationen gleichermaßen wirksam, wobei die Wirkung in der Regel schneller eintritt. Hinsichtlich der IVIG-Dosis zeigten sich keine Unterschiede zwischen einer Gesamtdosis von 1 bzw. 1,2 g/kg KG und 2 g/kg KG, ebenso scheint es für die klinische Effizienz nicht relevant zu sein, über wie viele Folgetage verteilt die Gesamtdosis appliziert wird (zwischen 0,4 und 1 g/kg KG/Tag). Auch für Exazerbationen therapierefraktärer (unter Tacrolimus) MuSK-Antikörper-positiver Myasthenie liegen Einzelfallberichte vor, nach denen IVIG in einer Gesamtdosis von 2 g/kg KG verteilt auf 5 Tage eine rasche Partialremission erbrachte, welche innerhalb von 2–3 Tagen einsetzte und 2–3 Monate anhielt.

Ecilizumab Erst im August 2017 erhielt der komplementinhibierende humanisierte monoklonale Antikörper (Soliris®) die Zulassung der EMA als „Orphan drug“ für die therapierefraktäre seropositive generalisierte Myasthenia gravis. Die Substanz ist bereits seit 2003 für die Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie und seit 2009 für das atypische hämolytisch-urämische Syndrom zugelassen. In einer erst kürzlich publizierten Phase-III-Studie wurde Ecilizumab als Infusion von 900 mg wöchentlich für die ersten 4 Gaben, dann 1200 mg alle 2 Wochen als Erhaltungstherapie für 20 Wochen bei Patienten mit einem Schweregrad von MGFA II–IV eingesetzt, die mit mindestens zwei vorherigen immunsuppressiven Therapien, IVIG oder Plasmapheresen über 12 Monate nicht ausreichend stabilisiert werden konnten. Der Antikörper blockiert die Spaltung von C5 und verhindert somit die C5a-induzierte Chemotaxis proinflammatorischer Zellen und die Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes C5b-9. Voraussetzung für die Behandlung ist die Impfung gegen Meningokokken, da es bei der Anwendung bei aHUS bzw. PNH zu teilweise fatalen Fällen von Meningokokkensepsis gekommen war, wobei 5 dieser 6 beschriebenen Fälle zuvor geimpft waren. Wenngleich der primäre Endpunkt

nicht signifikant blieb, ließ sich bei 60 % vs. 40 % eine signifikante Verbesserung der Alltagsfähigkeit (MG-ADL-Score) und bei 45 % vs. 19 % eine signifikante Verbesserung im quantitativen MG-Score erzielen ($n = 125$). Bei 10 % vs. 24 % der Patienten kam es zu MG-Krisen. Meningokokkeninfektionen traten keine auf, als häufigste Nebenwirkungen kam es zu Kopfschmerz und oberen Atemwegsinfektionen gleichermaßen unter Placebo wie unter Eculizumab. Die Verordnung ist an die Teilnahme an einem strengen Risikomanagementplan u. a. mit Meningokokkenprophylaxe gebunden.

■ ■ Andere Immuntherapeutika

Tacrolimus (FK506) Das Makrolidlacton aus der Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren ist in Japan, aber nicht in Deutschland zur Behandlung der Myasthenie zugelassen. Mehrere offene und retrospektive Studien berichten über eine signifikante Verbesserung klinischer Parameter bereits ab dem ersten Monat nach Therapiebeginn. Des Weiteren konnte eine signifikante Senkung der AChR-Antikörpertiter unter einer niedrigdosierten Dauertherapie (0,1 mg/kg KG/Tag) innerhalb der mittleren Nachbeobachtungszeit von über 4 Jahren gezeigt werden. Nach initialer gewichtsadaptierter Dosierung erfolgt die Erhaltungstherapie, die am Serumspiegel (Ziel 7–8 ng/ml) orientiert werden sollte. Insbesondere nach Thymektomie zeigen Patienten eine Komplettremission nach 5 Jahren, bei Thymushyperplasie in 80 %, bei Thymusinvolution in 48 % und sogar bei Thymom in 9,3 % der Fälle. Bei vielen Patienten, die zuvor entweder auf Ciclosporin A und/oder Kortikosteroide angewiesen waren bzw. nicht ausreichend stabilisierbar waren, ermöglicht Tacrolimus das langfristige Absetzen der Kortikosteroide.

Cyclophosphamid Insbesondere in schweren, anderweitig therapierefraktären Fällen generalisierter MG stellt eine hochdosierte intravenöse Pulstherapie mit dem zytostatischen Alkylans eine wirksame Reservetherapie dar. Eine prospektive randomisierte und placebokontrollierte Studie behandelte

23 Patienten, die unter Kortikosteroiden entweder nicht ausreichend kontrolliert waren oder Steroidnebenwirkungen aufwiesen, mit einem monatlichen Pulsschema (500 mg/m² KOF oder Placebo). Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte sich, dass zum einen bereits nach 6 Monaten die Steroiddosis signifikant reduziert werden konnte und nach 12 Monaten eine Verbesserung klinischer Parameter erzielt werden konnte.

Mehrere retrospektive Studien berichten übereinstimmend über langfristige (5 Monate bis 7,5 Jahre) Komplett- oder Partialremissionen nach einmaliger immunoablativer hochdosierter Behandlung (50 mg/kg KG/Tag über 4 Tage), ggf. gefolgt von G-CSF, jedoch ohne nachfolgende Stammzelltransplantation, bei therapierefraktären Fällen generalisierter MG. Zumeist handelt es sich hierbei um schwere, wiederholt intubationspflichtige, meist thymektomierte Patienten, z. T. auch mit Nachweis von MuSK-Antikörpern. Die deutliche und langfristige Absenkung – aber nicht komplette Aufhebung – der Antikörpertiter lässt sich hierbei durch eine Art „Rebooting“ des Immunsystems interpretieren.

Rituximab Insbesondere in therapierefraktären Fällen von generalisierter MG vermag der B-Zellen depletierende chimäre monoklonale CD20-Antikörper Rituximab (RTX) einen langfristigen „Rebooteffekt“ zu bewirken. Nachdem bereits früher bei einzelnen Lymphompatienten, die zusätzlich an einer Myasthenie litten, eine Verbesserung von Antikörpertitern und klinischen Parametern nach Lymphomtherapie mit Rituximab beschrieben worden war, ist in den letzten Jahren in mehreren Fallserien von anhaltenden Therapieerfolgen bei ansonsten schlecht ansprechenden Myasthenien berichtet worden, die kürzlich in einer Übersicht analysiert wurden. Von den 2000 bis 2015 publizierten, insgesamt 167 mit RTX behandelten MG-Fällen fanden sich zu einem Drittel MuSK-Ak-positive und zu 4 % seronegative Patienten. Obwohl

MuSK-Myasthenien in der Regel schwerer im Verlauf sind und häufiger Therapieresistenz zeigen, erwies sich aber gerade bei diesen Patienten der Effekt von Rituximab hinsichtlich einer langfristig anhaltenden Remission besonders robust. Bei teilweise über 10-jährigem Krankheitsverlauf zeigten 16 von 17 Patienten eine deutliche klinische Verbesserung zum Teil auf Minimalmanifestation für eine mittlere Nachbeobachtungszeit von fast 3 Jahren, sodass die Cortisondosis meist auf Minimaldosis reduziert werden konnte. Bei den meisten Patienten war hierzu ein einziger Therapiezyklus ausreichend, ohne dass danach andere Immunsuppressiva eingesetzt werden mussten. Global war eine klinische Verbesserung auf Minimalmanifestation oder besser bei 44 % zu beobachten, wobei die MuSK-positiven mit 78 % deutlich besser respondierten als die AChR-Ak-positiven (30 %). Immerhin kam es generell nur bei 26 % der Patienten zu Exazerbationen nach RTX (33 % bei AChR-Ak-positiven, 14 % bei MuSK-Ak-positiven). In den genannten Fallserien war zu 80 % hierzu ein intensiviertes Induktionsschema (375 mg/m² an den Tagen 1, 8, 15, 28) eingesetzt worden, nach welchem Wiederholungszyklen oder Einzelinfusionen alle 2 Monate oder bedarfsabhängig durchgeführt wurden. Zu 10 % kamen halbjährliche Zyklen von 500 mg an den Tagen 1 und 15 zum Einsatz. Nach eigenen Erfahrungen der Autoren hat sich auch die Gabe von jeweils 1000 mg alle 6–9 Monate bewährt, wobei der erste Zyklus mit einem Abstand von 2 Wochen gedoppelt werden kann.

Etanercept Rezeptoren für Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-alpha sind auf T-Helfer-Zellen von Myastheniepatienten stärker exprimiert. Ebenso ist der lösliche TNF- α -Rezeptor im Plasma von Myastheniepatienten erhöht, was für eine Rolle der T-Zellaktivierung in der Immunpathogenese der MG spricht. Im Tiermodell hatte sich gezeigt, dass Lino-mid, ein synthetischer TNF- α -Inhibitor, die Entwicklung der experimentellen MG hemmt. Aus diesem Grund liegt es nahe, den

TNF- α -Blocker Etanercept, der zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen ist, als therapeutische Option zu evaluieren. In einer offenen Studie an elf steroidpflichtigen MG-Patienten trat bei 5 von 8 nachverfolgten Patienten innerhalb von 6 Monaten eine signifikante klinische Verbesserung ein, wobei im Mittel die Steroiddosis auf 80 % der Ausgangsdosis reduziert werden konnte. Bei 3 der 11 Patienten musste aufgrund einer akuten therapiebedürftigen Exazerbation die Behandlung abgebrochen werden.

Interessanterweise liegen demgegenüber Einzelfallberichte vor, nach denen es unter Etanercept zur Therapie von rheumatoider bzw. psoriatischer Arthritis zu reversiblen myasthenen Symptomen gekommen ist. Auch werden Parallelen zu Penicillamin deutlich, welches bei rheumatoider Arthritis eingesetzt wird und ebenfalls bekanntermaßen ein myasthenes Syndrom verursachen kann. Hierbei kann jedoch nicht sicher differenziert werden, ob die Myasthenie in diesen Fällen bereits subklinisch im Rahmen einer Assoziation mit den jeweils vorliegenden anderen Autoimmunerkrankungen vorbestehend war. Auffällig ist jedoch die Spontanremission nach Absetzen von Etanercept, was auch bei einem anderen exazerbierten Patienten der Fall war. Ein Einsatz von Etanercept zur Behandlung der MG bzw. dessen Prüfung erscheint daher eher nicht erfolgversprechend.

■ Aphereseverfahren

Plasmapherese Das Plasmaaustauschverfahren wurde zur Behandlung der MG in den 1970er-Jahren durch J. Newsom-Davis eingeführt. Die Wirkung bei der MG erfolgt zum einen über die direkte Elimination der pathogenen Antikörper und zum anderen über die Entfernung relevanter Zytokine und Komplement. Der klinische Effekt stellt sich hierbei bereits nach wenigen Tagen, in der Regel nach der zweiten oder dritten Plasmapherese ein. In sehr wenigen Fällen gibt es eine Besserung bereits innerhalb des ersten Tages, wobei hierfür das seltenere Vorliegen direkt blockierender

Antikörper anzunehmen ist. Im Ansprechen scheinen jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen seropositiver und seronegativer MG zu bestehen. Üblicherweise wird je nach hämodynamischer Verträglichkeit jeweils das 1,5-fache Plasmavolumen ausgetauscht (40–50 ml/kg KG). Um einerseits durch Erholung des Fibrinogens Gerinnungsstörungen zu vermeiden und andererseits den pathogenen Faktoren Gelegenheit zu geben, sich aus dem Gewebe ins Plasma zurückzuverteilen, ist ein Abstand von 2 Tagen zwischen den insgesamt vier bis fünf Sitzungen zweckmäßig. Im direkten Vergleich konnte jedoch keine Überlegenheit der alternierenden gegenüber der täglichen Behandlung hinsichtlich klinischer Pareseparameter gezeigt werden. Darüber hinaus ist eine Basisimmunsuppression erforderlich – sofern diese nicht bereits etabliert ist –, um eine überschießende Antikörperproduktion („Rebound“) abzufangen. Indiziert ist die Plasmapherese zur Akutbehandlung myasthener Krisen oder sonstiger therapierefraktärer Verschlechterungen, aber auch zur präoperativen Stabilisierung vor Thyrektomie. Bei ansonsten guter Verträglichkeit und Kontrollierbarkeit ist die Plasmapherese im Wesentlichen bei multimorbiden, hämodynamisch instabilen, insbesondere älteren Patienten und Patienten mit septischen Krankheitsbildern kontraindiziert. In diesem Falle sollte auf IVIG (s. oben) ausgewichen werden.

Die Datenlage zur Effizienz der Plasmapherese bei der MG ist hinsichtlich kontrollierter randomisierter prospektiver Studien schlecht. Lediglich eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) verglich Plasmapherese zusätzlich zu Prednisolon mit Prednisolon alleine hinsichtlich des klinischen Ergebnisses nach einem Jahr. Die darin gezogenen Schlussfolgerungen, dass die zusätzliche Plasmapherese hinsichtlich einer Verbesserung der Muskelkraft nicht überlegen sei und bezüglich konsekutiver Exazerbationshäufigkeit unterlegen sei, sind allerdings aufgrund von Inhomogenitäten in den Patientenbasischarakteristika nur eingeschränkt berechtigt. Im direkten Vergleich zu IVIG zeigt die Plasmapherese glei-

che Erfolgsraten nach 2 Wochen. Unterstützt wird die Wirksamkeit der Plasmapherese demgegenüber durch zahlreiche Kasuistiken und retrospektive Fallserien bezüglich akuter Verschlechterungen und myasthener Krisen. An größeren Fallserien seien hier lediglich zwei Arbeiten erwähnt, in denen bei 70 bzw. 94 schwer betroffenen Patienten mit insgesamt 156 bzw. 175 Behandlungen in 70 bzw. 85 % der Fälle eine klinische Verbesserung erzielt werden konnte. Auch eine Metaanalyse der Effektivität von IVIG versus Plasmapherese sowohl bei Guillain-Barré-Syndrom (14 Arbeiten) als auch MG (10 Publikationen) zeigte keine Überlegenheit des Austauschverfahrens bei beiden Erkrankungen.

Immunadsorption Spezifischer und selektiver als bei der Plasmapherese werden über Immunadsorptionsverfahren Immunglobuline aus dem Plasma entfernt. Hierzu stehen zum einen einmal verwendbare Tryptophan-Säulen (TR-350) zur Verfügung, die semiselektiv IgG adsorbieren. Zum anderen gibt es individuell wiederverwendbare Protein-A-Sepharosesäulen, die im alternierenden Doppelsäulen-Adsorptions-Elutions-Verfahren hochspezifisch IgG über das als Superantigen fungierende Staphylokokken-Protein adsorbieren. Die Erstanschaffungskosten sind hierfür zwar sehr hoch, können sich aber im Vergleich zu den Einmalsäulen über die wiederholte Verwendung nach Regeneration bei regelmäßiger Anwendung amortisieren. Immunadsorber mit spezifisch gebundenen humanen AChR-Domänen sind in Entwicklung und werden präklinisch erprobt. Wenngleich für die Trp-Immunadsorption höhere Eliminationsraten hinsichtlich der AChR-Antikörpertiter beschrieben sind, ist sie im Vergleich zur Plasmapherese in Bezug auf klinische Parameter nicht überlegen. Der Vorteil der selektiveren Verfahren liegt in der geringeren hämodynamischen Volumenbelastung, der geringeren Auswaschung von Gerinnungsfaktoren und des relativ wesentlich höheren gereinigten Plasmavolumens;

ihr Nachteil liegt jedoch in wesentlich höheren Materialkosten.

■ ■ Thymektomie

Angesichts der zentralen Rolle des Thymus in der Autoimmunpathogenese der MG erscheint die Thymektomie eine plausible und weitgehend kausale Therapieoption. Da auf die primäre Autoantikörperbildung relativ rasch zelluläre und insbesondere komplementvermittelte Schädigungsmechanismen an der Endplatte folgen und sukzessive strukturelle Veränderungen der Endplatten resultieren, ist ebenfalls plausibel, dass die Thymektomie nur früh im Erkrankungsverlauf und nur bei eher jüngeren Patienten sinnvoll ist. Daher wird die Thymektomie bei fehlendem Nachweis eines Thymoms nur bei Patienten mit generalisierter Myasthenie unter 60 Jahren und nur innerhalb der ersten Erkrankungsjahre empfohlen. Bei der MuSK-antikörperpositiven und der rein okulären MG scheint die Thymektomie dagegen eher nicht sinnvoll. Bei Nachweis jeglicher thymomverdächtiger Struktur sollte jedoch unabhängig von diesen Einschränkungen auf jeden Fall eine Totalresektion mit histologischer Aufarbeitung erfolgen. Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine Thymektomie aufgrund der sonst nachteiligen Folgen für die Ausreifung des Immunsystems erst nach Versagen von Cholinesterasehemmern und Kortikosteroiden bei behindernder generalisierter MG erfolgen.

Obwohl die Thymektomie bereits lange Teil der klinischen Routine ist, fehlten lange Zeit kontrollierte prospektive Untersuchungen zur Effizienz der Thymektomie bei MG. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2000 hatte aus Evidenzklasse-II-Studien aber bereits eine höhere Rate von Remissionen und klinischen Verbesserungen in thymektomierten Patienten identifiziert. 2016 zeigte nun eine randomisierte, medikationskontrollierte, verblindete Studie, dass sich eine transsternale Thymektomie bei Myasthenia gravis im Vergleich zur alleinigen Prednisolontherapie zumindest über einen Zeitraum von 3 Jahre günstig auf den

klinischen Verlauf auswirkt. Die thymektomierten Patienten hatten einen niedrigeren Bedarf an Cortison, benötigten seltener (17 % vs. 48 %) eine zusätzliche Immunsuppression mit Azathioprin und entwickelten seltener stationär behandlungspflichtige Exazerbationen. Unklar bleibt, ob die endoskopische gegenüber der offenen, transsternalen Thymektomie weitere Vorteile hätte. Somit empfiehlt sich in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien der DGN, dass jede neudiagnostizierte Myasthenie zunächst auf das Vorliegen eines Thymoms evaluiert werden und ggf. einer Operation zugeführt werden sollte.

Die Thymektomie sollte stets erst nach ausreichender klinischer Stabilisierung durch geeignete Maßnahmen wie Kortikosteroide, ggf. auch Plasmapherese, erfolgen, wenngleich einzelne retrospektive Fallstudien keinen Einfluss der präoperativen Gabe von Steroiden auf das Ergebnis der Thymektomie nachweisen konnten. Demgegenüber ist die präoperative Durchführung von Plasmapheresen nicht nur effizient und sicher, sondern dahingehend empfehlenswert, da eine höhere präoperative Eliminationsrate von AChR-Antikörpern mit kürzerer intensivmedizinischer Nachbehandlung und kürzerer Krankenhausverweildauer assoziiert ist.

Die Thymektomie ist somit nie ein Notfall Eingriff. Auch sollte bevorzugt die offene transsternale Thymektomie erfolgen, um auch versprengte Thymusanteile möglichst vollständig zu entfernen. Der thorakoskopische Zugangsweg ist nicht evaluiert und birgt ein höheres Risiko für Subtotalität. Auch ist im Falle weitergehender Therapieresistenz nach Thymektomie die offene Revision zur Fahnung nach verbliebenem ektopem Thymusgewebe in Erwägung zu ziehen. Bei Nachweis eines Thymoms ist die onkologische Exstirpation unabhängig von der Ausprägung der MG indiziert. Sollte eine Thymektomie nicht möglich sein, z. B. bei älteren und multimorbiden Patienten, kann alternativ auf eine palliative Strahlentherapie zurückgegriffen werden.

■ ■ Spezielle Situationen

Myasthene Krise Bei einer akuten Verschlechterung einer Myasthenie müssen in erster Linie eventuell bedrohte Vitalfunktionen, insbesondere Respiration (cave: $VK < 1\text{ l}$) und Schluckfunktion (cave: stille Aspirationen) gesichert werden. Dies erfordert in der Regel eine intensivmedizinische Überwachung in Intubationsbereitschaft und rasche neurologische Interventionsmöglichkeiten. Eine maschinelle Beatmung sollte bei folgenden Parametern eingeleitet werden:

- $VK < 15\text{ ml/kg KG}$
- Atemzugvolumen $< 5\text{ ml/kg KG}$
- Atemfrequenz $> 35/\text{min}$
- $pO_2 < 80\text{ mmHg}$
- $pCO_2 > 50\text{ mmHg}$

In zweiter Linie sollte nach dem Auslöser gefahndet und dieser beseitigt werden. Hierzu gehören insbesondere respiratorische Infekte und nicht sanierte Infektionsherde, aber auch myasthenieinduzierende und -verstärkende Medikamente (s. oben). Die Cholinesterasehemmerbehandlung sollte auf intravenöse Gabe umgestellt werden. Hierzu bietet sich in erster Linie aufgrund der besseren Steuerbarkeit ein Neostigminperfusor an. Nach Bolusgabe von $0,5\text{ mg}$ ist eine Dosis von $4\text{--}8\text{ mg}/24\text{ h}$ (max. $12\text{ mg}/24\text{ h}$) den klinischen Erfordernissen anzupassen. Ist eine langsame Aufdosierung von Kortikosteroiden nicht vertretbar, sollte unter den genannten Kautelen eine hochdosierte Gabe von Prednisolon oder Methylprednisolon ($100\text{--}1000\text{ mg}$) p.o. erfolgen. Es muss hierbei jedoch auf die üblicherweise ab dem 3. Tag zu erwartende passagere myasthene Verschlechterung geachtet und dieser entgegengewirkt werden. Zur raschen klinischen Stabilisierung hat sich daher häufig die Plasmapherese, nach zwei bis drei Behandlungen ggf. auch ergänzend die alternierende Immunadsorption, bewährt. Sollten Plasmapheresen kontraindiziert oder nicht durchführbar sein, wäre auf IVIG (s. oben) auszuweichen. Zeitgleich sollte, sofern nicht bereits laufend, eine immunsuppressive Dauertherapie eingeleitet werden.

Myasthenie und Schwangerschaft Generell wird wie bei vielen anderen Autoimmunerkrankungen beobachtet, dass eine vorbestehende Myasthenie während der Schwangerschaft sich in 39 % der Fälle verbessert, in 42 % unverändert bleibt und sich in 19 % verschlechtert. Wenn eine Verschlechterung auftritt, dann ist dies häufiger im 1. Trimenon und postpartal der Fall. Allerdings kann auch – v. a. bei Erstgebärenden – eine Schwangerschaft zur Erstmanifestation der MG führen. Eine bestehende Therapie mit Azathioprin sollte optimalerweise bei konkreter Familienplanung umgestellt werden. Bei ungeplanter Schwangerschaft können nach aktueller Datenlage Azathioprin und Ciclosporin A fortgeführt werden. Schwangerschaften unter Mycophenolatmofetil, Methotrexat, sowie Tacrolimus müssen konsequent dagegen vermieden werden, hier könnten neben Steroiden ersatzweise IVIG erwogen werden. Letztere sind ebenso wie die Plasmapherese bei myasthener Krise auch in der Schwangerschaft einsetzbar. Pyridostigmin und Kortikosteroide scheinen weitgehend sicher zu sein und sind Standard in der Schwangerschaft. In niedriger Dosierung besteht offenbar nur ein geringes Missbildungsrisiko unter Kortikosteroiden.

Eine Spontanentbindung ist vertretbar, bei Sectio sollte eine Periduralanästhesie zur Reduktion der physischen Anstrengung und zur Vermeidung einer Vollnarkose zur Anwendung kommen. In der Stillzeit sollten Cholinesterasehemmer wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen nur möglichst niedrig dosiert werden, Kortikosteroide sind vertretbar, Azathioprin und Ciclosporin A sind kontraindiziert. Alleine aufgrund der möglichen Sekretion von AChR-Antikörpern in die Muttermilch wird vom Stillen grundsätzlich eher abgeraten. Aufgrund transplazentarer Passage von AChR-Antikörpern wird in 10–50 % der Fälle eine transiente neonatale Myasthenie beobachtet, wobei keine Korrelation zwischen Nachweis oder Höhe der mütterlichen AChR-Antikörper und dem Risiko einer neonatalen Myasthenie besteht.

Operationen und Narkose bei Myasthenie

Sofern nicht auf regionale Anästhesieverfahren wie z. B. spinale oder peridurale Anästhesie zurückgegriffen werden kann, ist eine Allgemeinnarkose bei Myastheniepatienten unter Beachtung einiger Grundsätze weitgehend problemlos möglich. So sollten nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien (Curarederivate) wegen erhöhter Empfindlichkeit initial nur in 10–50 % der normalen Dosierung eingesetzt werden. Depolarisierende Relaxanzien (Succinylcholin) sollten vermieden werden, da sie nicht antagonistisierbar sind. Lokalanästhetika vom Ester-Typ können eine Myasthenie verstärken und sollten vermieden werden. Demgegenüber sind die heute am weitesten gebräuchlichen Lokalanästhetika vom Amid-Typ unproblematisch.

Vor elektiven Eingriffen sollte eine möglichst gute medikamentöse Stabilisierung durch Optimierung der Cholinesterasehemmertherapie und Kortikosteroide sowie die Kontrolle und ggf. Anpassung der immunsuppressiven Therapie erfolgen. Ein präoperatives Absetzen der immunsuppressiven Basistherapie (insbesondere Azathioprin) ist aufgrund der langen Wirklatenz nicht sinnvoll und angesichts des Risikos einer myasthenen Exazerbation bei abruptem Absetzen darüber hinaus kontraproduktiv. Postoperativ sollte mit einer etwas längeren Nachbeatmungszeit gerechnet werden.

5.3 Lambert-Eaton-Syndrom

■ Spezielle diagnostische Aspekte

Das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) ist die um eine Größenordnung seltenere präsynaptische Variante der MG, vermittelt durch Autoantikörper gegen spannungsabhängige Kalzium-Kanäle (VGCC). Klinisch sind im Vergleich zur MG hirnnervenversorgte Muskeln (mit Ausnahme Lidheber und äußere Augenmuskeln) weniger und proximale Muskelgruppen v. a. des Beckengürtels häufiger und deutlicher betroffen. Charakteristischer Unterschied ist jedoch die

autonome Mitbeteiligung (ca. 50 %) in Form von Xerostomie, Orthostasesstörung und Erektions- und Blasenstörungen. Auch können Myalgien auftreten. Ebenso wie die anfangs reduzierte Muskelkraft nach kurzer Maximalinnervation passager verbessert werden kann, können die anfangs abgeschwächten Muskeleigenreflexe bei wiederholter Auslösung stärker werden (sog. Reflexinkrement), was auf die präsynaptische Transmissionsstörung hinweist. In 50–60 % der Fälle des LEMS liegt ein Tumor vor, meist handelt es sich um ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), wobei sich das LEMS bereits deutlich vor Erstdiagnose des Tumors manifestieren kann. Bei Nachweis eines LEMS ist daher unbedingt nach einem entsprechenden behandlungsbedürftigen Tumor zu fahnden (z. B. jährliche CT oder MRT des Thorax).

Überraschenderweise ist jedoch die Gesamtprognose bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, die ein paraneoplastisches LEMS aufweisen, deutlich besser als die von Patienten ohne LEMS, was möglicherweise dadurch zu erklären ist, dass die autoreaktiven Antikörper Teil einer effizienten Tumorablehr sind. Die Spezifität der VGCC-Antikörper beim LEMS ist sehr hoch. Nur bei 1–2 % der Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom liegen VGCC-Antikörper vor, ohne dass ein klinisch signifikantes LEMS besteht. Hierunter fallen insbesondere SCLC-Patienten mit paraneoplastischem zerebellärem Syndrom. Prädiktiv für das Vorliegen eines SCLC bei LEMS sind zusätzlich positive SOX1-Antikörper, was bei initial negativer Tumorsuche eine Abgrenzung gegenüber einem nichtparaneoplastischen primär autoimmunen LEMS ermöglicht.

In der 3-Hz-Serienreizung weisen die präsynaptischen Übertragungsstörungen ebenfalls ein Dekrement auf; nach Tetanisierung bzw. nach tonischer Muskelkontraktion kommt es, im Unterschied zu den postsynaptischen Störungen, jedoch zu einem signifikanten Inkrement von über 200–1200 %. Typischerweise ist das motorische Summenaktionspotenzial im Vergleich zu Normwerten nativ reduziert, aber

nach tonischer Innervation (mind. 30 Sekunden) deutlich in der Amplitude erhöht.

■ Spezielle therapeutische Aspekte

Zur symptomatischen Therapie ist seit vielen Jahren 3,4-Diaminopyridin etabliert. Dieses hemmt die präsynaptischen Kaliumkanäle, sodass die Ausschüttung von Acetylcholin verlängert wird. Es ist seit 2009 nun europaweit in dieser Indikation zugelassen, nachdem insgesamt vier prospektive, randomisierte, doppelblind kontrollierte Studien, größtenteils mit Cross-over-Design und Open-label-Extension die Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen konnten. Alle 54 hierin beschriebenen Verläufe wurden in einem Cochrane Review 2011 analysiert, eine weitere mit Amifampridinphosphat anstelle der Base bei 37 Patienten kam 2016 hinzu. Hierbei wurden Tagesdosen von bis zu 60 mg (max. 80 mg) verabreicht. Auf die Kaliumkanalblockade ist auch die charakteristische Nebenwirkung von Kribbelmissempfindungen vor allem perioral und akral zurückzuführen, wie sie auch von dem in der symptomatischen Behandlung der Gangstörung bei MS Fampri-din bekannt ist, v. a. wenn es nicht in retardierter Galenik verabreicht wird. Die Parästhesien treten meist direkt nach der Einnahme auf, halten etwa 60–90 min an und sind selten Grund für ein Absetzen. Ähnlich wie auch beim 4-Aminopyridin wurden auch Einzelfälle epileptischer Anfälle beobachtet, jedoch meist unter höheren Dosen als 100 mg/d. Meist gelingt eine hinreichende Stabilisierung alleine unter Tumorthherapie und 3,4-DAP. Lebensbedrohliche Krisen sind bei LEMS deutlich seltener als bei der MG, können aber ggf. ebenso mit Plasmapherese und IVIG behandelt werden. Eine Immunsuppression sollte eher mit Kortikosteroiden erfolgen, zumal angesichts eines häufig zugrunde liegenden Malignoms eine Therapie mit Azathioprin oder Ciclosporin A meist nicht sinnvoll ist. Die wesentliche Therapie des paraneoplastischen LEMS liegt in der kausalen (onkologischen) Therapie des Primärtumors. Das idiopathisch-autoimmune LEMS wird vorzugsweise langfristig mit

Kortikosteroiden behandelt, bei Therapieresistenz kommen durchaus auch Azathioprin und IVIG in Betracht. In therapierefraktären Einzelfällen wurde auch Rituximab erfolgreich eingesetzt. Eine Thymektomie ist nicht indiziert.

Literatur

- Cortés-Vicente E, Gallardo E, Martínez MA et al (2016) Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA Neurol* 73:1099–1104
- Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L et al (2012) Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 78:189–193
- Gajdos P, Chevret S, Clair B et al (1997) Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group*. *Ann Neurol* 41:789–796
- Gajdos P, Chevret S, Toyka KV (2002) Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: CD002275
- Gajdos P, Tranchant C, Clair B et al (2005) Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 62:1689–1693
- Gajdos P, Chevret S, Toyka KV (2008) Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD002277
- Hehir MK, Burns TM, Alpers J et al (2010) Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 41:593–598
- Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M et al (2017) Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 16:976–86
- Lebrun C, Bourg V, Tieulie N et al (2009) Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol* 16:246–250
- Oh SJ, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A et al (LEMS Study Group) (2016). Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS. *Muscle Nerve* 53:717–725
- Ortiz-Salas P, Velez-Van-Meerbeke A, Galvis-Gomez CA et al (2016) Human immunoglobulin versus plasmapheresis in Guillain-Barre Syndrome and myasthenia gravis: a meta-analysis. *J Clin Neuromuscul Dis* 18:1–11
- Pevzner A, Schoser B, Peters K et al (2012) Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 259:427–435

- Sanders DB, McDermott M, Thornton C, Tawil R et al (Muscle Study Group) (2008) A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 71:394–399
- Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV et al (2005) Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: CD002828
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al (MGTX Study Group) (2016) Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 375: 511–522
- Zinman L, Ng E, Bril V (2007) IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis – a randomized controlled trial. *Neurology* 68:837–841



Neurologische Komplikationen der Kollagenosen

Torsten Witte und Thomas Skripuletz

- 6.1 Systemischer Lupus erythematodes – 184
- 6.2 Sjögren-Syndrom – 191
- 6.3 Sklerodermie – 196
- Literatur – 201

Kollagenosen sind systemische Autoimmunerkrankungen, die mit dem Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) assoziiert sind. Zu den klassischen Kollagenosen zählen:

- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Primäres Sjögren-Syndrom
- Sklerodermie
- Poly-/Dermatomyositis

Zu den weiteren, nichtklassischen Kollagenosen gehören „Mixed connective tissue disease“ („Sharp-Syndrom“) und das Anti-Synthetase-Syndrom. Die Poly- bzw. Dermatomyositis und das Antisynthetase-Syndrom werden im ► Kap. 4 behandelt und daher hier nicht diskutiert. Die „Mixed connective tissue disease“ geht im Verlauf bei mindestens 75 % der Patienten in entweder eine Sklerodermie oder in einen SLE über. Es ist daher zweifelhaft, ob es sich dabei um eine eigenständige Krankheitsentität oder eher um eine Frühform einer klassischen Kollagenose handelt. In diesem Kapitel werden daher neurologische Komplikationen des SLE, Sjögren-Syndroms und der Sklerodermie vorgestellt.

6.1 Systemischer Lupus erythematoses

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) verlief noch in den 1950er Jahren meist tödlich. Der SLE kann heute bei frühzeitiger Diagnosestellung zwar gut behandelt werden, ist aber immer noch wegen potenziell lebensbedrohlicher Organmanifestationen die häufigste rheumatologische Aufnahme- und Akutkrankung in Krankenhäusern. Die Prävalenz des SLE liegt in Deutschland bei ca. 1 : 2500, Frauen sind ca. 10-mal häufiger als Männer betroffen. Das Hauptmanifestationsalter der Krankheit liegt zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr.

■ Pathophysiologie/Ätiologie

Zu dem Risiko, am SLE zu erkranken, tragen genetische, hormonelle, Umwelt- und wahrscheinlich auch infektiöse Ursachen bei. In den letzten Jahren wurden durch genomweite

Assoziationsstudien mindestens 30 Suszeptibilitätsgene identifiziert, die jeweils ein gering erhöhtes Risiko vermitteln, an SLE zu erkranken. Da durch solche genomweiten Assoziationsstudien aber nur häufige Polymorphismen identifiziert werden, existieren sicher noch weitere, vermutlich insgesamt ca. 50, Risikogene. Das Erkrankungsrisiko eines Individuums steigt mit der Zahl vorliegender Risikogene an. Da die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient alle Risikoallele an Kinder vererbt, gering ist, ist das Erkrankungsrisiko von Kindern von SLE-Patienten nur ca. 1 % (bei Töchtern 1 : 40, bei Söhnen 1 : 250).

Auch virale Auslöser des SLE werden schon seit Jahrzehnten vermutet. In jüngerer Zeit erhielten Spekulationen über Epstein-Barr-Virus als Triggerfaktor neue Nahrung. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass im Vorstadium der Erkrankung Autoantikörper gegen Ro (SSA) bei den Individuen, die später einen SLE entwickeln, immer mit EBNA-1 kreuzreagieren, einem Antigen, das die Latenz von EBV anzeigt.

Die Geschlechtspräferenz für Frauen hängt wahrscheinlich mit der immunstimulierenden Wirkung weiblicher Geschlechtshormone, insbesondere des B-Zell-stimulierenden Prolactin, zusammen. Letztlich tragen auch Umweltfaktoren wie UV-Licht zu Schüben eines SLE bei.

Bei der SLE-Erkrankung entstehen Autoantikörper und autoreaktive T-Zellen, die einen Gewebsschaden vermitteln können. Die Zielantigene der autoreaktiven Zellen und Antikörper befinden sich in den Zellkernen. SLE-Patienten haben einerseits einen erhöhten Zellzerfall durch Apoptose, andererseits eine verzögerte Clearance der Zellabbauprodukte. Daher zirkulieren Zellkernbestandteile bei SLE-Patienten länger als bei Gesunden und führen zu Autoimmunreaktionen.

■ Symptome

Allgemein Der SLE verläuft in Schüben, die ohne Therapie in einer Frequenz von ca. 0,6 pro Jahr auftreten. Als Auslöser von Schüben wurden Stress, Sonnenexposition, Nikotin und Infekte identifiziert. Die häufigsten

Schubsymptome des SLE sind Fieber, Abgeschlagenheit, Myalgien und Arthralgien. Die im Schub am häufigsten betroffenen Organe sind bei jeweils ca. 90 % der Patienten die Haut und Gelenke mit Erythemen und Arthritiden.

■ ■ Haut

Erytheme treten bevorzugt im Gesicht (Schmetterlingserythem), an den Armen und im Dekolleté auf. Solche Erytheme können besonders nach Sonnenexposition auftreten. Diskoide Erytheme sind plaqueförmige, erhabene Hautläsionen mit adhärennten keratotischen Anteilen. Bei ungewöhnlichen, nicht eindeutig dem SLE zuzuordnenden Hautausschlägen können zur Differenzialdiagnostik gegenüber medikamenteninduzierten oder anderen allergischen Hautreaktionen bzw. der Rosacea Hautbiopsien hilfreich sein. Beim SLE und beim chronisch-diskoiden Lupus erythematoses kann immunhistologisch die sogenannte Lupusbande nachgewiesen werden, eine Ablagerung von IgG und C3 entlang der epidermalen Basalmembran in den betroffenen Hautarealen.

■ ■ Gelenke

SLE-Patienten leiden meist an einer symmetrischen Polyarthrit mit Befall vorwiegend kleiner Gelenke. Am häufigsten sind die proximalen Interphalangeal(PIP)- und Metacarpophalangeal(MCP)-Gelenke betroffen. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis, der die Arthritis beim SLE sonst klinisch ähnelt, ist der Gelenkbefall beim SLE nicht erosiv, sodass die Funktion der Gelenke auch langfristig nicht zerstört wird.

■ ■ Niere

Die Glomerulonephritis ist neben dem neuropsychiatrischen Lupus die wichtigste schwere Organmanifestation. Sie wird bei ca. 50 % der Patienten im Verlauf klinisch manifest. Die Glomerulonephritis äußert sich mit Proteinurie, ggf. Ödemen, Ausscheidung von Erythrozytenzylindern im Urin und später Verschlechterung der Nierenfunktion und ggf. Nierenversagen. Der Schweregrad der Glomerulonephritis variiert interindividuell erheblich und reicht von

eher blander, leichter Proteinurie bis zu akut einsetzenden Formen mit hypertensiven Krisen und raschem Nierenversagen.

Eine Nierenbiopsie ist zur Abklärung einer Glomerulonephritis sinnvoll. Sie sollte unbedingt bei Proteinurie > 0,5 g/Tag, Nachweis eines nephritischen Sediments mit Zylindurie, bei Erythrozyturie oder bei sonst nicht erklärbarem Anstieg des Kreatinins erfolgen. Die Nierenbiopsie ist sinnvoll in der Differenzialdiagnose einer Nierenfunktionsverschlechterung (z. B. als Folge einer Thrombose bei Antiphospholipid-Syndrom). Der Grad der Aktivität und besonders der irreversiblen Chronizität hilft auch bei der Entscheidung über den Nutzen einer immunsuppressiven Therapie.

■ ■ Lunge und Herz

Eine Pleuritis, meist begleitet von Pleuraergüssen, und Perikarditis mit Perikarderguss treten bei ca. jedem zweiten Schub des SLE auf. Differenzialdiagnostisch kann die akut auftretende Dyspnoe bei SLE-Patienten auch Folge von Lungenembolien bei sekundärem Antiphospholipid-Syndrom, einer interstitiellen Pneumonitis oder eines Infekts, insbesondere bei Immunsuppression, sein. Eine Myokarditis ist seltener, verläuft aber oft schwerer und ist eine wichtige Todesursache des SLE.

Die nichtinfektiöse Libman-Sacks-Endokarditis mit 1–4 mm großen verrukösen Vegetationen auf den Herzklappen betrifft bis zu 5 % der Patienten und ähnelt in der Symptomatik einer infektiösen Endokarditis. Die koronare Herzerkrankung ist in den meisten Kohorten heute die Haupttodesursache beim SLE und tritt deutlich früher auf als in der Allgemeinbevölkerung. Patienten mit aktivem SLE haben eine Wahrscheinlichkeit von ca. 15 % für kardiale Komplikationen im Verlauf der nächsten 10 Jahre.

■ ■ Hämatologische Manifestationen

Leuko-, Lympho- und Thrombopenie bzw. autoimmunhämolytische Anämie sind häufige Komplikationen des SLE. Sie korrelieren mit der Krankheitsaktivität. Die Thrombopenie

und hämolytische Anämie sind ferner mögliche Komplikationen des sekundären Antiphospholipid-Syndroms und sollten zur Bestimmung von Antikörpern gegen Cardiolipin und des Lupus-Antikoagulans veranlassen.

Sekundäres Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Das Antiphospholipid-Syndrom wird durch Autoantikörper hervorgerufen, die an den Komplex aus Cardiolipin und beta2-Glycoprotein-I binden, einem Inhibitor der Gerinnung und der Thrombozytenaggregation. Die Neutralisierung dieses Gerinnungshemmers führt zu einer erhöhten Thromboseneigung mit venösen und arteriellen Thrombosen. Das sekundäre APS kommt bei ca. 20–30 % der SLE-Patienten vor. Zu den klinischen Manifestationen zählen neben venösen und arteriellen Thrombosen auch rezidierende Aborte. Für die Diagnose eines APS sollten die klinischen Manifestationen bestehen und zusätzlich in den Laboruntersuchungen das Lupus-Antikoagulans, IgG- oder IgM-Cardiolipin-Antikörper oder Antikörper gegen beta2-Glycoprotein-I vorliegen. Eine Beteiligung des Nervensystems bei APS wird diskutiert.

■ ■ Andere Symptome

Ca. 1/3 der SLE-Patienten leiden an einem Raynaud-Phänomen mit typischem kälteinduziertem Farbwechsel der Finger bzw. Zehen von blau, weiß und rot. Seltener kommen vaskulitische Purpura, eine Urtikaria oder eine Panikulitis vor. Eine diffuse Alopezie und auch eine Alopecia areata ist ein Schubzeichen des SLE und kommt bei ca. 50 % der Patienten vor. Eine Myositis ist selten, differenzialdiagnostisch sollte daher bei Muskelschwäche immer an eine Steroid-Myopathie gedacht werden.

■ Diagnostik

Diagnosekriterien des SLE existieren nicht. Das American College of Rheumatology (ACR) hat Klassifikationskriterien erarbeitet, an denen man sich bei der Diagnosestellung orientieren kann, vorausgesetzt, andere Differenzialdiagnosen wie Infekte oder Neoplasien

wurden ausgeschlossen. Ein SLE liegt vor, wenn mindestens 4 der 11 Kriterien vorliegen bzw. in der Vergangenheit vorlagen.

- Schmetterlingserthem – Fixiertes Erythem im Bereich der Wangen und über dem Nasenrücken
- Diskoides Erythem – erythematöse, erhabene Hautläsion mit adhärenenten keratotischen Anteilen, kann vernarben
- Photosensibilität – Hautrötung als Folge einer ungewöhnlich starken Reaktion auf Sonnenexposition
- Orale Ulzerationen – Oral oder nasopharyngeal, meist schmerzlos
- Arthritis – nicht-erosiv, Befall von mindestens 2 Gelenken
- Serositis – Pleuritis, Perikarditis
- Renale Beteiligung – persistierende Proteinurie ($> 0,5$ g/Tag) oder größer als 3+ im Stix; und/oder Zylindrurie
- Neurologische Störungen – Epilepsie oder Psychose
- Hämatologische Störungen – Leukopenie ($< 4000/\mu\text{l}$), Lymphopenie ($< 1500/\mu\text{l}$), Thrombozytopenie ($< 100000/\mu\text{l}$), jeweils mindestens zweimal gemessen, Coombs-Test-positive hämolytische Anämie
- Immunologische Phänomene – anti-dsDNA-Antikörper; anti-Smith(Sm)-Antikörper; Antiphospholipid-Antikörper (anti-Cardiolipin-IgG- oder IgM-Antikörper oder Lupus-Antikoagulans)
- Antinukleäre Antikörper (ANA) – mit erhöhtem Titer

■ ■ Laboruntersuchungen

Praxistipp

Ein fehlender ANA schließt einen SLE praktisch aus.

Bei dem Verdacht auf SLE sollten immer antinukleäre Antikörper (ANA) bestimmt werden, deren Sensitivität 99 % beträgt. Die Spezifität der ANA ist allerdings gering, die Prävalenz beträgt selbst bei Gesunden bis

zu 20 % und ist bei anderen entzündlichen Erkrankungen als Differenzialdiagnosen noch höher. Die Spezifität für den SLE steigt mit dem ANA-Titer (■ Tab. 6.1).

Zur Erhöhung der Spezifität beim Nachweis von ANA sollte mit ELISA-Diagnostik geklärt werden, gegen welche Antigene die ANA gerichtet sind. Typische Zielantigene beim SLE sind dsDNA und die Kernproteine Sm, SSA und SSB bzw. Ribonucleoproteine (RNP). Antikörper gegen dsDNA haben eine Sensitivität von 60–80 %, sind sehr spezifisch für den SLE und korrelieren mit der Aktivität der Erkrankung. Antikörper gegen das Zellkernprotein Sm kommen nur bei ca. 10 % der SLE-Patienten vor, sind aber hochspezifisch. Antikörper gegen SSA (Ro) werden bei bis zu 50 % und gegen SSB (La) bei bis zu 20 % der SLE-Patienten nachgewiesen. Sie sind nicht spezifisch für den SLE und sind mit dem Sjögren-Syndrom assoziiert.

Anti-Cardiolipin-Antikörper (IgG und IgM) sind ein Klassifikationskriterium des SLE, kommen bei ca. 50 % der Patienten vor und sind mit Thrombosen im Rahmen des Antiphospholipid-Syndroms assoziiert. Antikörper gegen Histone kommen bei mindestens 50 % der SLE-Patienten vor. Die Spezifität für den SLE ist aber niedrig. Sie werden in der Praxis allenfalls noch als Marker des medikamenteninduzierten Lupus eingesetzt, da sie bei über 95 % dieser Patienten nachgewiesen werden können (insbesondere IgG anti-[H2A-H2B]).

Zur weiteren Laborabklärung gehört die Bestimmung des Differenzialblutbilds, des Serum-Kreatinins, CK, GOT/GPT, Urinstatus/Proteinurie, Untersuchung auf Erythrozytenzylinder, ANA, Komplementanalyse (C3, C4, CH50), CRP und BKS. Die Komplementkomponenten C3 und C4 korrelieren mit der entzündlichen Aktivität des SLE und sind im Schub oft erniedrigt. Defekte der Komplementkomponenten sind darüber hinaus mit dem SLE assoziiert. Die BKS ist ebenfalls ein guter Entzündungsmarker des SLE mit längerer Halbwertszeit. Das CRP steigt nicht bei allen SLE-Patienten im Schub an, sondern

■ **Tab. 6.1** Erkrankungen mit antinukleären Antikörpern

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	99–100 %
Arzneimittelinduzierter Lupus	95–100 %
Mixed connective tissue disease (MCTD)	95–100 %
Sklerodermie	31–90 %
Sjögren-Syndrom	50–95 %
Rheumatoide Arthritis	10–60 %
Panarteriitis nodosa	15 %
Poly-/Dermatomyositis	40 %
Multiple Sklerose	25 %
Myasthenia gravis	35–50 %
Sarkoidose	5–30 %
Chronisch aktive Hepatitis	25–33 %
Alkoholinduzierte Leberzirrhose	30 %
Diverse Neoplasien	10–30 %
Gesunde Verwandte von Patienten mit SLE	15–25 %
Schwangere	50 %
Gesunde über 60 Jahre	5–30 %

vor allem bei Polyserositis oder Glomerulonephritis. Ein CRP-Anstieg bei SLE-Patienten sollte daher vor allem an Infekte denken lassen.

■ Bildgebung

Die Indikation zu bildgebenden Untersuchungen ergibt sich aus der Klinik des Patienten. Im Schub des SLE sollte eine Sonographie zum Nachweis von Pleura- und Perikardergüssen sowie eines Aszites erfolgen. In Schüben des SLE fallen oft vergrößerte Lymphknoten auf. Die Echokardiographie dient zum Nachweis von Perikardergüssen, zum Screening hinsichtlich einer pulmonalen Hypertonie und zum Nachweis der Libman-Sacks-Endokarditis.

Konventionelle Röntgen-Untersuchungen des Thorax erfolgen zur Verlaufsuntersuchung einer interstitiellen Lungenbeteiligung, zur

Erstdiagnostik bei Verdacht auf Pleuritis und zur Abklärung von Fieberschüben im Verlauf des SLE. Röntgenaufnahmen der Gelenke sind zum Ausschluss erosiver Veränderungen in der Differenzialdiagnostik zur rheumatoiden Arthritis indiziert. Eine CT bzw. HR-CT des Thorax ist zur Erstdiagnostik bei Verdacht auf interstitielle Lungenbeteiligung und Lungenembolie indiziert. Ein craniales CT wird zum Blutungsausschluss bei Apoplex eingesetzt.

■ Neuropsychiatrische Manifestationen bei SLE

Neuropsychiatrische Symptome sind eine sehr häufige Komplikation bei SLE, die bei bis zu 75 % der Patienten beschrieben werden. Dabei sind die Enzephalopathie (bis zu 60 % aller Neurolupus-Fälle), epileptische Anfälle (30–60 %) und zerebrovaskuläre Syndrome (13–40 %) am häufigsten. Seltener sind Bewegungsstörungen wie choreatische Syndrome oder Ataxien (2–20 %) bzw. Polyneuropathien und Hirnnerven neuropathien (10–20 %). Myelopathien sind ebenfalls selten. Angaben über eine Beteiligung des Nervensystems variieren je nach angewendeten Kriterien sehr stark. Auch muss beachtet werden, dass unterschiedliche Ursachen zu einer neuropsychiatrischen Symptomatik bei SLE führen können. Neben einer wirklich durch den SLE verursachten neuropsychiatrischen Beteiligung können für neuropsychiatrische Symptome auch eine immunsuppressive Therapie oder Koinzidenzen ursächlich sein. Auch reaktive psychiatrische Erkrankungen kommen häufig vor. Da die zum neuropsychiatrischen SLE (NPSLE) gehörenden Komplikationen lange umstritten waren, hat das American College of Rheumatology (ACR) 1999 19 verschiedene Manifestationen aufgelistet. Der ursächliche Zusammenhang der aufgeführten neurologischen Erkrankungen mit dem SLE ist damit auch weiterhin nicht geklärt. So werden neben vielen anderen neurologischen Erkrankungen (wie aseptischer Meningitis, zerebrovaskulären Erkrankungen, Guillain-Barré-Syndrom) verschiedene Kopfschmerzsyndrome aufgeführt. Kopfschmerzen sind

jedoch auch in der gesunden Bevölkerung ein sehr häufiges Syndrom. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Kopfschmerzen bei SLE-Patienten nicht häufiger als in einer Kontrollpopulation auftreten, sodass es einen spezifischen Lupus-Kopfschmerz wahrscheinlich nicht gibt. Dennoch hat die Auflistung der NPSLE-Manifestationen eine Standardnomenklatur geschaffen, die für Studien zur Prävalenz und zur Therapie der Komplikationen hilfreich sein kann.

Die Hälfte der Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen bei SLE erleidet diese schon in den ersten beiden Erkrankungsjahren. Die Pathogenese ist wie bereits oben kurz aufgeführt äußerst heterogen. So kann die Symptomatik direkt Folge einer entzündlichen Aktivität des SLE sein, hat bei über 60 % der Patienten aber andere Ursachen wie z. B. Thrombosen im Rahmen eines sekundären Antiphospholipid-Syndroms, Medikamentennebenwirkungen (z. B. Steroidpsychose, Chloroquin-Polyneuropathie), Infektionen oder ist Folge von unspezifischen Begleitsymptomen (Depression, Angst, Affektlabilität, Fatigue). Die Unterscheidung von entzündlichen Prozessen bzw. Thrombose oder Embolien als Ursache ist ebenfalls schwierig, da bei vielen Patienten auch beide Prozesse beteiligt sein können. Fokale neurologische Komplikationen sind häufiger thrombotischer oder embolischer Genese (z. B. zerebrale Ischämien bei Libman-Sacks-Endokarditis, Antiphospholipid-Syndrom) und diffuse Symptome wahrscheinlich eher entzündlich bedingt. Das Auftreten von neuropsychiatrischen Komplikationen parallel zu einem Schub des SLE spricht eher für eine entzündliche Ursache, das isolierte Auftreten bei sonst inaktivem SLE dagegen eher für thromboembolische Manifestationen. Nur bis zu 10 % der neuropsychiatrischen Manifestationen scheinen auf einer Vaskulitis zu basieren.

■ Spezielle Diagnostik neuropsychiatrischer Manifestationen bei SLE

Da neurologische Manifestationen häufig Folge von Thrombosen und Embolien sind, muss

immer nach einem sekundären Antiphospholipid-Syndrom gesucht werden. Hierzu gehört, wie oben beschrieben, die Bestimmung von IgG- und IgM-Antikörpern gegen Cardiolipin. Zusätzlich können als weitere Marker des Antiphospholipid-Syndroms Antikörper gegen beta2-Glykoprotein1 und das Lupus-Antikoagulans bestimmt werden. Die Bestimmung muss zweimalig im Abstand von 6 Wochen positiv sein. Fällt einer der Tests wiederholt pathologisch aus und bestanden in der Vergangenheit bereits Thrombosen oder bei Frauen habituelle Aborte, so liegt ein sekundäres Antiphospholipid-Syndrom vor. Patienten mit sekundärem Antiphospholipid-Syndrom sollten dauerhaft antikoaguliert werden.

Antikörper gegen ribosomales Protein P sind mit der entzündlichen Aktivität des SLE assoziiert und können bei bis zu 30 % der Patienten mit aktivem SLE (aber nur 3 % der Patienten in Remission) nachgewiesen werden. Antikörper gegen ribosomales Protein P können mit einem neuronalen Oberflächenprotein kreuzreagieren. Antikörper gegen ribosomales Protein P sind mit der Psychose und in anderen Untersuchungen auch optischen Halluzinationen und Depression assoziiert. Diese Ergebnisse konnten allerdings nicht in allen Studien nachvollzogen werden, zudem ist die Sensitivität für die genannten Manifestationen gering. Mittlerweile wurde gezeigt, dass diese Autoantikörper allgemein mit dem aktiven SLE assoziiert sind und sowohl bei Schüben einer renalen als auch hepatischen Beteiligung ansteigen. Die Spezifität für den SLE ist sehr hoch. Antikörper gegen ribosomales Protein P sind daher als SLE-Marker und als Aktivitätsmarker geeignet, nicht aber als wertvolle Marker des neuropsychiatrischen Lupus anzusehen.

Auch andere Antikörper werden in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Manifestationen bei SLE gebracht. So können Jo-1-Antikörper bei zusätzlicher Polymyositis nachgewiesen werden. Bei langstreckigen Myelitiden und/oder Optikusneuritis muss an eine Erkrankung aus dem Spektrum der Neuromyelitis optica gedacht werden und Antikörper gegen Aquaporin-4 (AQP4-Ak)

und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-Ak) sollten bestimmt werden.

Nach den Empfehlungen der EULAR ist in der Abklärung des NPSLE auch die Untersuchung des Liquors indiziert. Sie dient einerseits dem Ausschluss opportunistischer Infektionen, andererseits können bei neuropsychiatrischen Manifestationen auch eine Pleozytose und/oder die intrathekale Synthese von IgG, IgA und/oder IgM quantitativ im Reiber-Diagramm oder die intrathekale Synthese von IgG qualitativ in Form von positiven oligoklonalen Banden nachgewiesen werden. Weitere wichtige empfohlene Untersuchungen sind EEG (insbesondere zur Diagnostik von Epilepsien und Enzephalopathien), neuropsychologische Tests (zur Abschätzung einer kognitiven Dysfunktion), elektrophysiologische Untersuchungen (zur Diagnostik z. B. einer peripheren Neuropathie) sowie die MR-Tomographie.

MR-Tomographie Die entzündliche Vasopathie ist angiographisch in der Regel nicht nachweisbar, sodass eine zerebrale DSA für die Diagnosestellung eines Neuro-SLE meistens nicht hilfreich ist. Die MR-Tomographie ist in der Diagnostik neuropsychiatrischer Manifestationen bei SLE die wichtigste Form der Bildgebung. Dabei sollten T1/T2-Wichtungen, eine Blutungssequenz (T2*), FLAIR-DWI und Gadolinium-verstärkte T1-gewichtete Sequenzen erfolgen. Multilokuläre hyperintense T2-Läsionen im subcorticalen und periventrikulären Marklager sind der häufigste pathologische Befund. Eine Kontrastmittelaufnahme kann bei akuten entzündlichen Läsionen vorhanden sein. Zwischen der Lokalisation der Läsionen und dem Vorliegen eines NPSLE konnte keine Korrelation gefunden werden. Die DWI-Sequenz ist sinnvoll für den Nachweis frischer ischämischer Läsionen.

Nur bei 50–55 % der Patienten mit neu aufgetretenen neuropsychiatrischen Symptomen bei SLE sind Marklagerläsionen in der kranialen Kernspintomographie nachzuweisen. Liegen eindeutige fokale neurologische Manifestationen vor, ist die Rate mit ca. 80 %

höher. Die Prävalenz von Läsionen in der MRT steigt mit dem Alter und mit der Zahl kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die Spezifität von Marklagerläsionen bei akut aufgetretenen neuropsychiatrischen Symptomen bei SLE liegt daher nur bei 60–80 %.

In neueren Publikationen hat sich auch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als äußerst sensitive Methode zur Diagnostik von ZNS-Manifestationen erwiesen. Veränderungen wurden allerdings nicht nur bei allen Patienten mit Komplikationen, sondern auch bei 40 % der SLE-Patienten ohne klinischen Verdacht auf ZNS-Beteiligung gefunden, sodass weitere Studien die Bedeutung der PET für die Diagnostik neuropsychiatrischer Manifestationen bei SLE klären müssen.

■ Therapie

SLE-Patienten sollten eine Sonnenexposition meiden bzw. einen Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor verwenden, da UV-Licht Schübe bei 70 % der Patienten auslösen kann.

Praxistipp

Die medikamentöse Therapie des SLE richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung.

Bei einem leichten Schweregrad mit Organmanifestationen, die niemals bedrohlich sind, wie nur Haut- und Gelenkbeteiligungen, ist eine mildere Therapie ausreichend als bei einem hohen Schweregrad mit Vorliegen einer Glomerulonephritis oder ZNS-Manifestation. Die Entscheidung über die Therapie wird daher vom Organbefall beim individuellen Patienten beeinflusst.

Praxistipp

Als erste Therapie von Schüben des SLE wird Prednisolon empfohlen.

Die Initialdosierung richtet sich nach dem oben beschriebenen Schweregrad der Erkrankung. Bei schweren Schüben werden Dosierungen von 1–2 mg/kg Prednisolonäquivalent verabreicht, bei mäßigem Schweregrad 0,25–0,5 mg/kg und bei leichtem Schweregrad bis 0,25 mg/kg Körpergewicht an Prednisolonäquivalent. Bei leichteren Schüben mit nur Arthralgien oder Myalgien sind oft auch nichtsteroidale Antiphlogistika ausreichend. Um die Dosis des Prednisolons in einen niedrigdosierten Bereich reduzieren zu können, werden Basistherapeutika eingesetzt. Am häufigsten werden Antimalariamittel (Hydroxychloroquin, Chloroquin) verordnet, die sehr gut geeignet sind, Erytheme und die Arthritis zu behandeln. Bei schweren Organmanifestationen sind Antimalariamittel allein nicht ausreichend wirksam, aber als additive Therapie zusätzlich zu Immunsuppressiva sinnvoll. Bei schweren Schüben wird initial meistens Cyclophosphamid als Bolustherapie mit Dosierungen zwischen 500 und 1000 mg/m² Körperoberfläche gegeben. Nach Erreichen einer Remission wird auf ein Immunsuppressivum mit geringeren Nebenwirkungen gewechselt. Am häufigsten wird Azathioprin in einer Tagesdosis von 1,5–2,5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt, bei Nebenwirkungen oder Unwirksamkeit auch andere Immunsuppressiva wie Methotrexat oder Ciclosporin. Beim Auftreten von SLE-Schüben trotz der Behandlung mit Immunsuppressiva kann der Blocker des „B cell activating factor“ (BAFF) Belimumab verordnet werden, der derzeit nur als i.v.-Applikation verfügbar ist. In einer kürzlichen multizentrischen spanischen Studie war das Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil wirksamer als Azathioprin, um Remissionen des SLE aufrechtzuerhalten. Allerdings ist diese Therapie nicht für den SLE zugelassen.

■ Therapie des neuropsychiatrischen SLE

Neuropsychiatrische Komplikationen sollten auch symptomatisch therapiert werden, z. B. mit Antikonvulsiva, Antidepressiva oder

Antipsychotika. Zusätzlich sollte die auslösende Komponente des SLE behandelt werden. Meist ist es schwierig, zu klären, ob eindeutig nur eine entzündliche oder eine thrombotische Komponente vorliegt. In diesem Fall sollten gegebenenfalls beide Komponenten behandelt werden. Größere kontrollierte Studien zur Behandlung neuropsychiatrischer Manifestationen bei SLE gibt es nicht. Es ist aber Konsens, neuropsychiatrische Komplikationen, nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen wie zum Beispiel (opportunistischen) Infektionen, initial mit einer Prednisolontherapie zu behandeln. Diese kann bei schweren neurologischen Manifestationen (zum Beispiel akuter Querschnittsmyelitis) als i.v. Bolustherapie (mit je 1 g Methylprednisolon über 3 Tage) begonnen werden. In manchen Fällen ist auch eine orale Glukokortikoidtherapie (1–2 mg/kg Körpergewicht) möglich. In der Regel wird zusätzlich parallel eine immunsuppressive Therapie erfolgen, meist mit Cyclophosphamid i.v. oder p.o., und nach einer 6-monatigen Cyclophosphamidtherapie wird mit Azathioprin (ca. 2 mg/kg Körpergewicht) weiterbehandelt. Als Alternativen können Ciclosporin A oder Mycophenolatmofetil eingesetzt werden. Bei trotz konventioneller Immunsuppression refraktären Fällen wurden in nichtkontrollierten Studien positive Effekte durch Plasmapherese, intravenöse Immunglobuline und Rituximab berichtet.

Wenn ein sekundäres Antiphospholipid-Syndrom vorliegt, ist zusätzlich zur Immunsuppression eine Antikoagulation oder eine Thrombozytenaggregationshemmung indiziert. Sind in der Vorgeschichte Thrombosen oder ein Abort aufgetreten, wird eine orale Antikoagulation (mit Ziel-INR 2–3) empfohlen, sonst ASS 100 mg/Tag.

■ Prognose

Die Prognose des SLE hat sich deutlich verbessert. Die 10-Jahres-Mortalität beträgt aber immer noch ca. 10 %, die 20-Jahres-Mortalität 32–40 %. Die häufigsten Todesursachen sind

die koronare Herzerkrankung, schwere Organmanifestationen (insbesondere Glomerulonephritis) und Infekte als Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie.

6.2 Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom ist eine Autoimmunerkrankung mit lymphozytärer Infiltration der Tränen- und Speicheldrüsen und führt zu Mund- und Augentrockenheit, dem Sicca-Syndrom. Die Prävalenz der Erkrankung wird zwischen 1 : 100 und 1 : 1000 angegeben, der Altersgipfel der Erstdiagnose liegt zwischen 40 und 60 Jahren. Frauen sind ca. neunmal häufiger betroffen als Männer. Das Sjögren-Syndrom kann primär oder sekundär, z. B. in Assoziation mit der rheumatoiden Arthritis oder einer anderen Kollagenose, auftreten.

■ Pathophysiologie und Ätiologie

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch weitgehend unklar. Das Sjögren-Syndrom ist eine multifaktorielle Erkrankung, die durch Umweltfaktoren auf dem Boden einer genetischen Prädisposition ausgelöst wird. Ein viraler Trigger der Erkrankung wird diskutiert, ist aber noch nicht gesichert. Sicher tragen genetische Risikofaktoren zur Ätiopathogenese der Erkrankung bei. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit Sjögren-Syndrom einen weiteren erstgradigen Verwandten mit Sjögren-Syndrom hat, beträgt ca. 10 %. Bei ca. 30 % der Patienten sind erstgradige Verwandte an anderen Autoimmunerkrankungen, insbesondere Autoimmunthyreoiditis, RA und SLE, erkrankt. Seit Jahrzehnten ist die Assoziation des Sjögren-Syndroms mit dem Haplotypen HLA-B8/DR3 bekannt, das Risiko auf diesem Haplotypen bleibt aber unbekannt. Derzeit laufen genomweite Assoziationsstudien, in denen sicher weitere Risikogene identifiziert werden. Nach den bisherigen Analysen sind mindestens 10 der bislang 30 identifizierten Suszeptibilitätsgene des SLE auch mit dem primären Sjögren-Syndrom assoziiert.

Immunhistologisch kann in den Drüsen eine Aktivierung von Speicheldrüsenepithelzellen, eine Infiltration von Lymphozyten (zu 75 % CD4+ T-Zellen, aber auch B-Zellen und dendritische Zellen) und die lokale Produktion von Zytokinen nachgewiesen werden. In den Drüsen besteht eine erhöhte Apoptoserate der epithelialen Zellen. Dort werden Autoantigene freigesetzt und autoreaktive T- und B-Zellen wandern ein, die diese Autoantigene erkennen. Die B-Zellen werden zu antigenpräsentierenden und Plasmazellen und produzieren Autoantikörper gegen SSA/Ro, SSB/La, alpha-Fodrin und beta-Fodrin und gegen muskarinische Acetylcholinrezeptoren. Die starke Aktivierung der B-Zellen äußert sich in einer Hypergammaglobulinämie.

Die Abnahme der Drüsensekretion ist zum Teil durch die Destruktion der Drüsen durch infiltrierende zytotoxische T-Zellen bedingt. Zusätzlich können proinflammatorische Zytokine mit der nervalen Steuerung der Drüsen (Freisetzung von Acetylcholin an den Synapsen) interferieren und die Drüsenproduktion hemmen. Ferner werden im Rahmen der Entzündung Metalloproteinasen (MMPs) gebildet, die die für eine normale Drüsenfunktion notwendige Interaktion der glandulären Zellen mit der extrazellulären Matrix hemmen.

Zusätzlich kann die Bildung von Immunkomplexen und eine Hypergammaglobulinämie auftreten, zu den Manifestationen zählen die Vaskulitis mit palpablen Purpura und eine durch Immunkomplexablagerungen ausgelöste Glomerulonephritis. Neurologische Komplikationen führen in 20–50 % der Fälle zu einer Beteiligung des peripheren Nervensystems (z. B. Polyneuropathie, Mononeuritis multiplex, Ganglionitis) und in bis zu 20 % zu ZNS-Manifestationen (z. B. Myelitis, aseptische Meningoenzephalitis, Cerebellitis, Hirninfarkte, Epilepsie, Enzephalopathie). Sie sind häufig Folge einer Vaskulitis.

■ Symptome

Als Symptome der Augentrockenheit können Augenbrennen oder Sandkorngefühl und als Symptom der Mundtrockenheit ständiger

Durst angegeben werden. Entgegen der in den meisten Lehrbüchern verbreiteten Meinung sind diese Symptome aber wenig spezifisch für das Sjögren-Syndrom. Das subjektive Gefühl trockener Augen bzw. der Mundtrockenheit wird anhand einer eigenen Studie von nur ca. 20 % der Probanden mit objektiver Mund- und/oder Augentrockenheit beklagt, aber genauso oft auch von Probanden ohne objektive Trockenheit. Da die Mehrheit der Patienten mit objektiver Trockenheit diese subjektiv gar nicht bemerkt, kann das Sjögren-Syndrom leicht übersehen werden und seine Prävalenz wird sicher deutlich unterschätzt.

Objektivere Symptome der Trockenheit sind rezidivierende Konjunktividen, Zunahme von Karies im höheren Lebensalter, Zunahme einer Neigung zu Atemwegsinfekten oder Schwierigkeiten, trockene Speisen zu schlucken.

Die Diagnostik des Sjögren-Syndroms wird zusätzlich dadurch erschwert, dass die objektive Mund- und Augentrockenheit in der Bevölkerung häufig ist und im Alter zunimmt. So haben ca. ein Drittel der über 60-Jährigen objektiv trockene Augen, wahrscheinlich als Folge einer physiologischen Atrophie der Drüsen. Zudem können oft verordnete Medikamente wie trizyklische Antidepressiva, Anticholinergika, Beta-blocker, Diuretika und Antihistaminika zur objektiven Trockenheit führen.

Praxistipp

Die Mehrheit der Patienten mit Sjögren-Syndrom klagt nicht über Mund- und Augentrockenheit.

Da die Mehrheit der Patienten mit Sjögren-Syndrom nicht über Mund- und Augentrockenheit klagt, können extraglanduläre Manifestationen des Sjögren-Syndroms leicht übersehen bzw. nicht in den Zusammenhang mit dem Sjögren-Syndrom gebracht werden. Zu diesen Symptomen zählen neben Arthritis, Myalgien, kutaner Vaskulitis, interstitieller Nephritis, interstitieller Zystitis und interstitiellen Lungenerkrankungen

oder Raynaud-Syndrom gerade auch neurologische Manifestationen. 20–50 % der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom leiden an neurologischen Symptomen. Jede Form der Polyneuropathie kann beim Sjögren-Syndrom vorkommen. Die Beteiligung des peripheren Nervensystems führt unter anderem zu Gangliopathien (insbesondere des N. trigeminus), zur subakuten sensorischen Neuropathie mit Gangataxie und ggf. Pseudoathetose, sensorischen Polyneuropathien, Mononeuritis multiplex und zu der sogenannten Adie-Pupille (Pupillotonie mit weiter Pupille und geringer Lichtreaktion, jedoch erhaltener Konvergenzreaktion). In einer japanischen Untersuchung betraf die ataktische sensible Neuropathie ca. 1/3 der Patienten mit neurologischer Beteiligung. Bei jeder einer Grunderkrankung nicht klar zuzuordnenden Polyneuropathie sollte an ein Sjögren-Syndrom gedacht und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden. Bis zu 20 % der Sjögren-Patienten leiden an einer ZNS-Manifestation (Myelitis, Cerebellitis, aseptische Meningitis, Epilepsie, Enzephalopathie). Insbesondere gibt es eine Beteiligung des ZNS, die schwer von einer MS zu unterscheiden ist. Patienten mit einem Sjögren-Syndrom sind jedoch meistens bei Erkrankungsmanifestation älter. So liegt der Altersmedian bei 55 Jahren. Auch finden sich deutlich seltener positive oligoklonale Banden im Liquor (ca. 25 %). Am wichtigsten sind jedoch die in den Klassifikationskriterien des Sjögren-Syndroms aufgeführten Kriterien (Xerostomie, Xerophthalmie), nach denen gezielt gesucht werden muss. Aktuelle Arbeiten diskutieren, dass beide Erkrankungen gleichzeitig vorliegen könnten, und es wird eine Prävalenz des Sjögren-Syndroms bei MS-Patienten bis zu 3,3 % angegeben. In einer französischen Studie konnte durch sorgsame Diagnostik bei 1/6 der Patienten mit der Diagnose einer primär-progressiven MS ein Sjögren-Syndrom nachgewiesen werden.

■ Diagnostik

Da wie oben beschrieben die subjektiven Klagen über Mund- und Augentrockenheit unzuverlässig sind, sollten bei dem Vorliegen

von Manifestationen, die mit dem Sjögren-Syndrom assoziiert sind (wie z. B. Polyneuropathie), immer unabhängig von den Angaben der Patienten die Funktion der Tränen- und Speicheldrüsen mit einfachen Tests objektiviert werden.

■ Tests der Augentrockenheit

Schirmer-Test Ein eingeknickter Streifen Filterpapier wird im äußeren Drittel des Unterlids beider Augen für 5 min platziert. Anschließend wird die Eindringtiefe der Tränenflüssigkeit in den Streifen gemessen. Pathologisch ist eine Eindringtiefe von maximal 5 mm in 5 min. In einer Evaluation des Schirmer-Tests beim Sjögren-Syndrom lag die Sensitivität des Tests bei 42 % und die Spezifität bei 76 %.

Bengal-Rosa-Färbung Bengal-Rosa ist ein Anilinfarbstoff, der devitalisierte Zellen anfärbt. Nach Aufbringung des Farbstoffs auf die Bindehaut des Patienten, der danach die Augen kurz schließen muss, reichert sich der Farbstoff in geschädigter Hornhaut (Cornea) an. Das Ausmaß der Anfärbung wird dann vom Augenarzt beurteilt. Der Untersucher bewertet das Ausmaß des epithelialen Defekts auf jedem Auge semiquantitativ auf einer Skala von 0 bis 9. Ein Score (der van Bijsterveld-Score) von mindestens 4 Punkten wird als pathologisch angesehen.

■ Tests der Mundtrockenheit

Saxon-Test Mit diesem Test wird der stimulierte Speichelfluss gemessen. Eine sterile 7,5 × 7,5 cm Komresse wird zweimal im 90°-Winkel gefaltet und gewogen. Der Patient muss die Speichelflüssigkeit im Mund zunächst hinunterschlucken. Anschließend soll er über 2 min auf der Komresse kauen. Die Komresse wird dann wieder gewogen, die Gewichts Differenz entspricht der Speichelmenge, die der Patient in 2 min produziert hat (Normwert anhand unserer eigenen Untersuchungen > 3,5 g/2 min, von anderen Untersuchungen aber auch mit 2,75 g/2 min angegeben).

Sonographie Die Sonographie der Speicheldrüsen hat sich in jüngerer Zeit als einfaches und zuverlässiges Verfahren in der Diagnostik des Sjögren-Syndroms herausgestellt. Als Symptom eines Sjögren-Syndroms können sonographisch parenchymale Inhomogenitäten und eine Verkleinerung der submandibulären Drüsen < 3 ml nachgewiesen werden. Die Sensitivität der Untersuchung lag bei 63 %, die Spezifität bei 99 %.

Als weitere Tests wurden früher auch die Speicheldrüsen-Szintigraphie, Sialographie und Sialometrie verwendet, die aber aufgrund der niedrigen Sensitivität, des hohen Aufwands bzw. der langen Testdauer nur noch selten durchgeführt werden.

■ Autoantikörper

Antikörper gegen SS-A (Ro) und SS-B (La)

Praxistipp

Das Sjögren-Syndrom ist mit Antikörpern gegen Ro (auch: Sjögren-Syndrom-Antigen-A, SS-A) assoziiert.

Bis heute gilt dieser Marker für viele Kollegen als der beste Labortest des Sjögren-Syndroms, die Prävalenz der Antikörper beim Sjögren-Syndrom liegt aber nur bei ca. 50–60 %. Die Prävalenz der Antikörper gegen SS-A (Ro) beim SLE beträgt ebenfalls ca. 50 %, zudem die in der Bevölkerung ca. 1 %, sodass die Spezifität für das Sjögren-Syndrom gering ist. Antikörper gegen SS-B (La) sind spezifischer als die gegen Ro, liegen aber nur bei ca. 25–30 % der Patienten vor. Die Diagnostik von Patienten ohne Ro-Antikörper, die sich hinsichtlich der klinischen Manifestationen nicht von den Ro-positiven Patienten unterscheiden, ist weit schwieriger und erfordert eine Speicheldrüsenbiopsie.

Letztlich werden zusätzliche Biomarker benötigt, um das Sjögren-Syndrom auch bei

den Patienten ohne Antikörper gegen SS-A (Ro) zu erkennen. Folgende Marker wurden oder werden hierzu verwendet bzw. in der Literatur diskutiert:

Antinukleäre Antikörper und Rheumafaktoren

Antinukleäre Antikörper (ANA) können bei fast allen und Rheumafaktoren bei ca. 60 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom nachgewiesen werden. Die Spezifität beider Marker ist niedrig. Dennoch sollte beim Vorliegen von zumindest höhertitrigen ANA bzw. erhöhten Rheumafaktoren und neurologischen Komplikationen wie Mononeuritis multiplex, Polyneuropathie oder Marklagerläsionen an ein Sjögren-Syndrom gedacht und eine weiterführende Diagnostik eingeleitet werden.

Antikörper gegen alpha-Fodrin Alpha-Fodrin ist ein Protein, das funktionell zum Zytoskelett gehört. Das Protein wird beim Sjögren-Syndrom bei Apoptosevorgängen in Schüben mit entzündlicher Aktivität gespalten. Eines der Spaltprodukte, nicht aber das intakte alpha-Fodrin, wird von den Autoantikörpern erkannt.

Die Prävalenz von IgA-Antikörper gegen alpha-Fodrin beim primären Sjögren-Syndrom lag in einer eigenen Studie bei 64 % und die der IgG-Antikörper gegen alpha-Fodrin bei 50 %. In einer japanischen Studie konnten sie bei 87 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom und neurologischen Komplikationen nachgewiesen werden. Sie korrelieren nicht mit den Antikörpern gegen Ro und La und sind daher geeignet, den Verdacht auf Sjögren-Syndrom bei Patienten ohne diese Antikörper zu erhärten. Antikörper gegen alpha-Fodrin kommen bei ca. 2 % der Blutspender, aber bei über 20 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei über 30 % der SLE-Patienten vor. Der Wert der alpha-Fodrin-Antikörper liegt darin, Patienten mit Sjögren-Syndrom ohne Ro-Antikörper zu identifizieren. Die endgültige Diagnosesicherung durch eine Speicheldrüsenbiopsie sollte aber angestrebt werden.

■ ■ Speicheldrüsenbiopsie

Bei dem Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom und fehlenden Antikörpern gegen SSA bzw. SSB, insbesondere beim Nachweis von Antikörpern gegen alpha-Fodrin, sollte eine Speicheldrüsenbiopsie erfolgen. Diese wird von HNO-Ärzten durchgeführt und kann relativ einfach in lokaler Betäubung aus kleinen Drüsen der Innenseite der Unterlippe erfolgen. Als Hinweis für ein Sjögren-Syndrom gelten lymphozytäre Aggregate mit mindestens 50 Lymphozyten pro Focus. Die Diagnostik erfordert sowohl auf der Seite des HNO-Arztes als auch auf der des Histopathologen einige Erfahrung mit solchen Biopsien.

■ ■ Klassifikationskriterien

1993 wurden erstmals vorläufige Kriterien einer europäischen Studiengruppe, bestehend aus Mitgliedern aus 26 Zentren in 12 Staaten, vorgeschlagen. Seitdem wurden diese Kriterien mehrfach überarbeitet. Kürzlich wurden daraus die „American/European consensus group criteria“ entwickelt, die jetzt allgemein benutzt werden (■ Tab. 6.2):

■ ■ Neurologische Diagnostik

Zur Diagnostik der peripheren neurologischen Manifestationen ist neben der genauen klinischen Untersuchung eine elektrophysiologische Diagnostik (Neurographie, Elektromyographie, evozierte Potentiale) indiziert. Als

bildgebendes Verfahren bei Verdacht auf ZNS-Beteiligung sollte eine MR-Tomographie erfolgen. Wie bei Verdacht auf ZNS-Beteiligung beim SLE sollten auch beim Sjögren-Syndrom in der MR-Tomographie T1/T2-Wichtungen, T2*, FLAIR-DWI und Gadolinium-verstärkte T1-gewichtete Sequenzen erfolgen. Die MRT-Veränderungen des SS, insbesondere der Nachweis multipler subkortikaler und periventrikulärer T2-Hyperintensitäten können denen der multiplen Sklerose ähneln. Im Liquor werden unabhängig von der Beteiligung des Nervensystems (zentrales oder peripheres Nervensystem) nur bei wenigen Patienten leichte entzündliche Veränderungen nachgewiesen. Eine leichte Plozytose (< 110 Zellen/ μ l) lässt sich bei etwa 10 % der Patienten mit einer Polyneuropathie, etwa 20 % der Patienten mit einer Hirnnervenschädigung und etwa 25 % der Patienten mit einer ZNS-Beteiligung finden. Oligoklonale Banden als Zeichen einer intrathekalen IgG-Synthese lassen sich bei 20–25 % der Gruppen finden. Quantitativ lässt sich eine intrathekale IgG-Synthese im Reiber-Diagramm selten nachweisen. Eine intrathekale IgM- oder IgA-Synthese im Reiber-Diagramm ist nicht typisch. Eine Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung (Erhöhung von Qalbumin) lässt sich bei etwa 20 % der Patienten mit einer Polyneuropathie oder Hirnnervenschädigung und bei etwa 60 % der Patienten mit einer ZNS-Beteiligung finden.

■ **Tab. 6.2** Klassifikationskriterien des Sjögren-Syndroms des „American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism“

1. Histopathologie (Lippenspeicheldrüsenbiopsie): Focus score > 1	3 Punkte
2. Anti-SS-A (Ro)-Antikörper positiv	3 Punkte
3. Okulärer Staining Score \geq 5 oder van Bijsterveld-Score \geq 4 auf mindestens 1 Auge	1 Punkt
4. Schirmer-Test \leq 5 mm/5 min auf mindestens 1 Auge	1 Punkt
5. Unstimulierte Speichelflussrate \leq 0,1 ml/min	1 Punkt

Ausschlusskriterien sind vorherige Radiatio der Kopf- und Nacken-Region, Lymphome, AIDS, Hepatitis C, Sarkoidose, Graft-versus-Host Disease und Einnahme von Anticholinergika. Für die Klassifizierung des primären Sjögren-Syndroms müssen mindestens 4 Punkte vorliegen.

■ Weitere Laboruntersuchungen

Nach Etablierung der Diagnose des Sjögren-Syndroms sollte nach monoklonaler Gammopathie (Serumelektrophorese), Komplementverbrauch (CH50, C3, C4), Kryoglobulinen und Hypothyreose gesucht werden. Die Gammopathie bzw. der Komplementverbrauch sind Risikofaktoren für die Entwicklung von Lymphomen, Kryoglobuline für Neuropathien und Vaskulitis. Bei 10–15 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom liegt gleichzeitig eine Autoimmunthyreoiditis mit Hypothyreose vor.

■ Therapie

Gegen die Allgemeinsymptome des Sjögren-Syndroms wie Fatigue, Myalgien und Arthralgien kann mit Hydroxychloroquin behandelt werden. Dieses Medikament kann anhand eigener Untersuchungen zumindest in der Frühphase der Erkrankung, in der die Drüsen noch nicht zerstört sind, die Tränen- und Speichelproduktion verbessern.

In neueren Untersuchungen war auch MabThera (Rituximab) in der Lage, bei Patienten im Frühstadium des Sjögren-Syndroms signifikante Besserungen der Drüsenfunktion zu erreichen.

Hinsichtlich der neurologischen Manifestationen des Sjögren-Syndroms gibt es keine kontrollierten Studien.

In der schon zitierten japanischen nicht-randomisierten Untersuchung zu neurologischen Manifestationen des Sjögren-Syndroms wurde der Therapieerfolg von Glukokortikosteroiden (1 mg/kg Prednison pro Tag p.o.) oder intravenösen Immunglobulinen (400 mg/kg über 5 Tage) bewertet. Initial führten beide Therapieschemata bei 33 % bzw. 41 % der Patienten zu einem Ansprechen. Glukokortikosteroide waren besonders erfolgreich bei Mononeuritis multiplex (73 % Ansprechen), intravenöse Immunglobuline dagegen bei Radiculoneuropathie (100 % Ansprechen bei allerdings nur drei behandelten Patienten) und schmerzhafter sensorischer Neuropathie (67 %). Bei allen Patienten war das

Ansprechen aber nicht langanhaltend und die Symptome waren letztlich progredient.

Wir setzen bei ZNS-Beteiligung bzw. peripherer neurologischer Beteiligung mit Polyneuropathie oder Mononeuritis multiplex in der Regel Azathioprin (ca. 2 mg/kg) und Prednisolon ein, bei schweren Verläufen primär eine Cyclophosphamidbolus-Therapie mit 6 Zyklen mit 500–750 mg/m² und begleitender Prednisolontherapie (initial 1 mg/kg) und anschließend eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin und niedrigdosierten Steroiden.

6.3 Sklerodermie

Die Sklerodermie bzw. systemische Sklerose ist eine systemische Erkrankung, die durch eine Hautverdickung gekennzeichnet ist und zu einer Fibrosierung verschiedener Gewebe, fibroproliferativer Vasopathie sowie Veränderungen des Immunsystems führt. Die Prävalenz der Sklerodermie liegt bei ca. 1 : 5000, die Inzidenz bei ca. 2 : 100.000. Der Altersgipfel der Erstmanifestation liegt zwischen 40 und 60 Jahren. Frauen sind ca. 5-mal häufiger betroffen als Männer.

■ Ursachen/Pathophysiologie

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch unbekannt. Die seltener betroffenen Männer haben zuvor meist auf dem Bau gearbeitet (insbesondere als Maurer oder Zimmerleute) oder waren Elektriker bzw. Ingenieure. Bei den Männern wird daher ein Einfluss eines Umweltfaktors vermutet. Bei Frauen wird diskutiert, ob die Exposition mit Lösungsmitteln eine Rolle spielt. Auch über den Einfluss von Viren wie CMV oder Parvovirus B19 wird spekuliert.

Sicher ist eine Rolle von genetischen Faktoren, die insgesamt aber nicht so stark beteiligt sind wie beim SLE oder Sjögren-Syndrom. In genomweiten Assoziationsstudien konnten die ersten Risikogene (MHC, IRF-5, CD247 und STAT-4) identifiziert werden, die zum Teil (MHC, IRF-5, STAT-4) auch ein Risiko

für die Entwicklung der anderen Kollagenosen vermitteln.

■ Pathogenese der Sklerodermie

Die Sklerodermie ist eine systemische Erkrankung, bei der es zu Entzündung und zunehmender Gewebsfibrose kommt. Durch exzessive Produktion von Kollagen Typ I und III und Endothelzellschaden kommt es zu einer Schädigung der Mikrovaskulatur. Es ist noch unklar, ob die Sklerodermie primär eine T-Zell-vermittelte Erkrankung ist oder durch Störungen der Fibroblasten ausgelöst wird. Eine T-Zell-Aktivierung könnte z. B. durch einen viralen Infekt ausgelöst werden. Andererseits können Fibroblasten von Sklerodermie-Patienten noch über längere Zeit in vitro auch ohne Anwesenheit von T-Zellen vermehrt Bindegewebsfasern produzieren und Immunzellen binden. Auch Autoantikörper können in der Pathogenese wichtig sein. Bei Sklerodermie-Patienten werden gehäuft Antikörper gegen Fibroblasten gefunden, die diese zur Produktion von proinflammatorischen Zytokinen veranlassen. Autoantikörper gegen den Rezeptor für PDGF auf Fibroblasten sind fast spezifisch für die Sklerodermie. Diese Autoantikörper stimulieren den Rezeptor und haben profibrotische Effekte und verstärken die Kollagenfaserbildung. Von zentraler Bedeutung für die Krankheitsentwicklung sind die Wachstumsfaktoren PDGF (platelet derived growth factor) und bFGF (basic fibroblast growth factor) sowie die Zytokine IL-1 (Interleukin-1) und Endothelin-1. TGF- β stimuliert bei normalen Fibroblasten und Sklerodermie-Fibroblasten die Kollagenbildung und wird verstärkt in der Haut von Sklerodermie-Patienten exprimiert.

■ Einteilung/Mortalität/Morbidität

Die Sklerodermie kann in drei Verlaufsformen unterteilt werden, nämlich in die limitierte bzw. zirkumskripte Form (z. B. die Morphaea), die auf die Haut und das angrenzende Gewebe beschränkt bleibt, die limitiert kutane Form, die primär an Händen und Füßen beginnt,

und die diffuse Form, die primär mit proximaler Hautbeteiligung oberhalb der Füße und Hände beginnt. Das sogenannte CREST-Syndrom (aus den engl. Begriffen Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal hypomotility, Sclerodactyly, Teleangiectasis) ist eine Form der limitierten systemischen Sklerose. Bei der diffusen Verlaufsform treten häufiger Organbeteiligungen auf, insbesondere Lungenfibrose und pulmonale Hypertension. Die Prognose der diffusen Form ist daher am schlechtesten: Die 10-Jahres-Überlebensrate der limitiert kutanen Form liegt bei über 75 %. Die 10-Jahres-Überlebensrate der diffusen Form lag früher bei ca. 25 %, hat sich in den letzten Statistiken aber deutlich verbessert.

■ Symptome

Die Sklerodermie beginnt meistens mit dem Raynaud-Syndrom und der Entwicklung von Autoantikörpern. Erst danach treten bei der Mehrheit der Patienten Hautveränderungen auf. Sowohl die limitiert kutane als auch die diffuse Form der systemischen Sklerose schreitet bei der Mehrheit der Patienten langsam voran. Die Verdickung und Induration der Haut, meistens an Händen und Füßen, breitet sich allmählich aus. In den ersten 2–3 Jahren der Erkrankung überwiegt die Ödembildung an Händen und Füßen. Die Ödeme können Folge einer Ablagerung von hydrophilen Glycosaminoglycanen in der Dermis sein, aber auch von Entzündung oder Gefäßveränderungen. Im Verlauf werden die Ablagerungen der Glycosaminoglycane durch fibrotische Kollagene ersetzt. Die Ödeme gehen dann zurück, aber die Haut wird starr, sodass die Finger schließlich schmaler werden (Madonnenfinger) und die Finger in Beugestellung fixiert werden (Krallhand). 95 % der Patienten entwickeln ein Raynaud-Syndrom. Das Raynaud-Syndrom ist Folge einer subintimalen Hyperplasie, die das Lumen der Gefäße deutlich einschränkt. Durch schweren Vasospasmus oder Gefäßverschluss können Nekrosen der Finger und Zehen auftreten. Das Raynaud-Syndrom wird aber auch bei ca. 10 %

der Bevölkerung, vor allem bei Frauen, beobachtet. Das Raynaud-Syndrom kann das erste Symptom der Sklerodermie sein und den Hautveränderungen vorausgehen.

Durch Aufweitung von Gefäßen unterhalb der Dermis treten Teleangiektasien auf. Diese fallen am deutlichsten im Gesicht und im oberen Brustbereich auf.

Die Fibrosierung bleibt nicht auf die Haut begrenzt, so kann schon im Frühstadium eine Verkürzung des Zungenbändchens auftreten. Im Verlauf sind Fibrosierungen im Gesicht charakteristisch, mit Mikrostomie bzw. Tabaksbeutelmund und starrer Mimik. Auch weitere Organe können betroffen sein:

Lunge An der Lunge kann einerseits eine pulmonale arterielle Hypertonie, andererseits eine Lungenfibrose auftreten. Beide Komplikationen zusammen sind heute die häufigste Todesursache bei Sklerodermie. Daher werden regelmäßige Screeninguntersuchungen zur Früherkennung der Komplikationen empfohlen (s. unten).

Niere Durch Gefäßrarefizierung in der Niere entsteht eine renale Krise, die früher die häufigste Todesursache bei der Sklerodermie war. Die renale Krise äußert sich durch krisenhaften Blutdruckanstieg, Ödeme, Oligurie und Kopfschmerz sowie raschen Kreatininanstieg. Ohne Behandlung (ACE-Hemmer) führt die renale Krise zum Nierenversagen und auch zum Tod. Bei über 75 % der Patienten tritt die Komplikation am Anfang, innerhalb der ersten 4 Jahre der Erkrankung, auf. Seit Einführung von ACE-Hemmern in den 1980er Jahren ist diese Komplikation aber selten geworden und wird nur noch bei ca. 10 % der Patienten beobachtet. Die renale Krise ist mit der diffusen Verlaufsform der Sklerodermie assoziiert und tritt häufiger bei Patienten auf, die in der Vergangenheit mit mindestens 15 mg Prednisolon/Tag behandelt worden sind. Daher sollten Sklerodermie-Patienten nur in begründeten Fällen mit höheren Dosen Prednisolon behandelt werden.

Herz Als Folge einer längerdauernden Lungenfibrose oder einer pulmonalen arteriellen Hypertension kann sich ein Cor pulmonale entwickeln. Eine Kardiomyopathie kann sich als Folge eines Ersatzes der Herzmuskulatur durch fibröses Gewebe entwickeln und führt zu Arrhythmien und Herzversagen.

Gastrointestinal Im Rahmen der Sklerodermie werden eine Atrophie der glatten Muskulatur des GI-Trakts und fibrotische Einlagerungen beobachtet. Die Peristaltik des gesamten GI-Trakts wird dadurch vermindert und verläuft im Spätstadium unkoordiniert. Durch eine Insuffizienz des unteren Ösophagusphinters entsteht ein gastroösophagealer Reflux. Selbst bei 50 % der asymptomatischen Patienten kann endoskopisch eine Refluxösophagitis nachgewiesen werden. Ferner kommt es zu einer Behinderung des Schluckakts durch Störung der Peristaltik im Ösophagus. Der Darm erweitert sich, es kommt zu Pendelbewegungen, Malabsorption und Wechsel von Obstipation und Diarrhö.

Muskuloskelettal Arthralgien und Myalgien treten häufig auf, eine Arthritis nur bei weniger als 10 % der Patienten. Wie oben beschrieben, kann die Fibrosierung der Haut zu Gelenkontrakturen führen. Ein Carpalunnelsyndrom ist häufig.

■ ■ Neurologische Manifestationen

Es ist umstritten, ob es im Rahmen der Sklerodermie zu gehäuft neurologischen Komplikationen kommt. Die meisten Beschreibungen neurologischer Komplikationen bestanden nur aus einzelnen Fallberichten. In den größeren Kohorten wurde zunächst keine Assoziation mit klinisch apparenten Neuropathien beschrieben. In einer prospektiven Studie von 125 Patienten litten vier an einem Carpalunnelsyndrom und jeweils einer an peripherer Neuropathie, Trigeminusneuralgie und Mononeuritis multiplex. In einer zweiten größeren Kohorte von 442 Patienten litten 4 % an

einer Trigeminusneuralgie. Das Carpaluntersyndrom ist Folge der Fibrosierung mit Einengung des Carpalunnels. Die Therapie unterscheidet sich nicht von der bei Patienten ohne Sklerodermie.

Praxistipp

Klinisch apparente periphere Neuropathien sind bei Patienten mit Sklerodermie selten.

In einer Studie an 29 Sklerodermie-Patienten ohne apparente Symptome, bei denen Nervenleitgeschwindigkeiten und sensorische Empfindlichkeitsschwellen untersucht wurden, fielen aber bei über 50 % der Patienten subklinische Störungen auf, insbesondere der taktilen Sensibilität in den Füßen. Nach dem Carpaluntersyndrom und der Trigeminusneuropathie ist die distale, symmetrische, sensorische axonale Polyneuropathie somit wohl die häufigste Neuropathie bei der Sklerodermie. In neurophysiologischen Untersuchungen gibt es jedoch keine spezifischen Befunde, die die periphere Neuropathie bei Sklerodermie von anderen Grunderkrankungen trennen können. Auch eine spezifische Therapie existiert nicht, es sei denn, es liegt eine Vasculitis vor, die immunsuppressiv behandelt werden kann. Die Mononeuritis multiplex kommt wiederum fast nur bei Patienten mit CREST-Syndrom vor. Diese Patienten haben aber auch häufiger ein sekundäres Sjögren-Syndrom, sodass dieses möglicherweise dann die wahrscheinlichere Ursache der Mononeuritis multiplex ist und nicht die Sklerodermie.

Eine ZNS-Beteiligung bei Sklerodermie ist sehr selten und wurde nur in Fallberichten beschrieben (z. B. Enzephalopathie, Demenz, Psychose, Myelitis). Im CCT kann häufiger als in Kontrollkollektiven eine Kalzifizierung der Basalganglien nachgewiesen werden. In MRT-Studien wurden bei klinisch neurologisch unauffälligen Sklerodermie-Patienten gegenüber Gesunden gehäufte Marklagerläsionen

festgestellt. Über die Liquoranalytik bei der Sklerodermie gibt es ebenfalls nur Einzelfallberichte, wobei eine intrathekale IgG-Synthese in Form von positiven oligoklonalen Banden beschrieben wurde. Es sollte beachtet werden, dass die Sklerodermie mit einem sekundären Sjögren-Syndrom assoziiert sein kann, das viel eher mit einer ZNS-Beteiligung assoziiert ist. Beim Auftreten einer Polyneuropathie bzw. ZNS-Manifestationen sollte bei Sklerodermie-Patienten daher immer eine Diagnostik hinsichtlich eines sekundären Sjögren-Syndroms eingeleitet werden.

Die autonome Neuropathie ist dagegen ein häufiges Phänomen und wird bei der Mehrheit der Patienten beobachtet. Zu den klinischen Manifestationen gehört die gastrointestinale Motilitätsstörung. Eine autonome Dysfunktion trägt wahrscheinlich auch zur Impotenz bei, die bei Sklerodermie-Patienten häufig vorkommt. Ferner kann häufig eine sympathische und parasymphatische Dysfunktion der kardiovaskulären Reflexe nachgewiesen werden, die klinisch in aller Regel aber irrelevant ist.

■ Myopathie/Myositis

Eine milde proximale Myopathie kommt gelegentlich vor. Die Serumkonzentration der CK ist dabei nicht erhöht. Im EMG kann ein myopathisches Muster mit kurzer Potentialdauer und einer erhöhten Rate von Polyphasien nachgewiesen werden. Eine Immunsuppression ist bei der nichtprogredienten Störung nicht effektiv.

Patienten mit Sklerodermie können ferner eine entzündliche Myopathie entwickeln, die klinisch und histologisch nicht von der Polymyositis zu unterscheiden ist. An eine solche Myositis sollte gedacht werden, wenn die CK deutlich erhöht ist, die Muskelschwäche progredient oder stark ausgeprägt ist und wenn der Befund im EMG mit einer Myositis gut vereinbar ist. Eine Diagnosesicherung durch Muskelbiopsie sollte angestrebt werden. Die Einschlusskörperchenmyositis ist bei der

Sklerodermie sehr selten. Die Therapie der Myositis erfolgt mit Glukokortikosteroiden und ggf. zusätzlicher Applikation von Immunsuppressiva wie bei der Polymyositis.

■ Diagnostik

Das American College of Rheumatology (ACR) hat 1980 Klassifikationskriterien für die systemische Sklerose entwickelt. Es müssen mindestens das Hauptkriterium oder zwei der Nebenkriterien vorliegen:

■ Hauptkriterium:

- Proximale Sklerodermie mit symmetrischer Verdickung, Verhärtung und Induration der Haut proximal der Metacarpophalangeal- oder Metatarsophalangealgelenke.

■ Nebenkriterien:

- Sklerodaktylie begrenzt auf Finger und Zehen
- Nekrosen an Fingern/Zehen
- Bilaterale basale Lungenfibrose

■ Laboruntersuchungen

Antinukleäre Antikörper (ANA) können bei ca. 90 % der Patienten nachgewiesen werden. Bei 30 % der Patienten mit diffuser Verlaufsform sind diese gegen Scl-70 (Topoisomerase I) gerichtet. Bei diesen Patienten tritt häufiger eine Lungenfibrose auf. Antikörper gegen das centromere Protein B (CENP-B) können bei bis zu 50 % der Patienten mit limitierter Erkrankungsform nachgewiesen werden, dagegen nur selten bei der diffusen Form. Antikörper gegen RNA-Polymerase I und III treten bei 15–20 % der Patienten mit diffuser Erkrankungsform auf. Antikörper gegen PM-Scl sind mit Overlapformen mit gleichzeitiger Myositis und zusätzlich mit der Nierenbeteiligung assoziiert.

■ Bildgebung

Die Echokardiographie wird zum Screening hinsichtlich einer pulmonal-arteriellen Hypertonie in jährlichen Abständen empfohlen. Bei dem echokardiographischen Verdacht auf eine PAH sollte dieser mittels eines Rechtsherzkatheters verifiziert werden.

Die konventionellen Röntgenaufnahmen des Thorax sind nicht geeignet, Frühformen der Lungenfibrose zu erkennen. Daher sollte bei dem Verdacht auf eine solche Komplikation eine HR-CT des Thorax erfolgen, in der eine Milchglaszeichnung als Manifestation einer frühen Lungenfibrose oder einer aktiven Alveolitis auffallen kann. Die HR-CTs sollten bei aktiver Alveolitis bzw. interstitieller Lungenfibrose alle 6 Monate, sonst alle 12 Monate, wiederholt werden.

Zur Verifizierung einer Ösophagusdysmotilität ist eine Breischluckuntersuchung indiziert.

■ Weitere Untersuchungen

Kapillarmikroskopie Die Kapillarmikroskopie ist hilfreich in der Abklärung des Raynaud-Syndroms. Bei Patienten mit Sklerodermie fallen eine Rarefizierung der Kapillaren einerseits und dilatierte Kapillaren (Megakapillaren) andererseits auf.

Lungenfunktionsmessung Die Lungenfunktionsmessung fällt in der Spätphase bei über 75 % der Patienten pathologisch aus. Zur Diagnostik und vor allem zur Verlaufskontrolle der interstitiellen Lungenerkrankung ist die Messung der DLCO indiziert. Durch die hohe Sensitivität der Methodik ist sie auch in der Lage, schon in der Frühphase die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung aufzuzeigen. Bei Patienten mit Lungenfibrose sind in der Regel DLCO, FVC und TLC reduziert. Bei isolierter Reduktion der DLCO muss an eine pulmonale Hypertonie gedacht werden. Kontrollen der Lungenfunktion mit Messung von TLC, FVC und DLCO werden alle 6 Monate empfohlen.

Bronchoskopie Die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) ist zur weiteren Abklärung bei Entzündungen in der Lunge indiziert. Eine Vermehrung von Granulozyten sollte eine aktive Alveolitis anzeigen und mit einem besseren Ansprechen auf Immunsuppressiva assoziiert sein.

■ Therapie

Eine Heilung der Sklerodermie ist zurzeit noch nicht möglich. Die Therapie richtet sich daher nach den Komplikationen der Erkrankung, die bei einem Patienten auftreten.

Die Hautverdickung kann wahrscheinlich mit Methotrexat günstig beeinflusst werden, allerdings nur mit geringem Effekt. In einer früheren Studie wurde ein positiver Einfluss von D-Penicillamin berichtet. Die Daten konnten später nicht bestätigt werden, sodass heute D-Penicillamin nur noch selten eingesetzt wird. Eine (P)UVA-Bestrahlung (Phototherapie) bewirkt bei mindestens 50 % der Patienten eine Reduktion der Hautdicke und Verbesserung der Beweglichkeit bei Kontrakturen und ist unsere Präferenz.

■ Raynaud-Syndrom

Bei Raynaud-Syndrom ist eine Vermeidung von Kälteexposition sinnvoll. Medikamentös wird es mit Calciumkanalblockern gebessert. Ferner können topische Nitrate gegeben werden. Bosentan, ein Endothelinrezeptor-Antagonist, kann die Bildung neuer digitaler Ulzera verhindern, ist aber auch in der Behandlung frischer digitaler Ulzerationen zugelassen. Sildenafil ist vor allem geeignet, die Abheilung frischer Nekrosen zu beschleunigen.

■ Alveolitis/Lungenfibrose

Diese Komplikation ist eine klare Indikation für eine immunsuppressive Therapie, die üblicherweise anfangs mit 6 Kursen i.v. Cyclophosphamid oder auch Cyclophosphamid p.o. erfolgt, danach Wechsel auf Azathioprin p.o. Als neuere Therapiemöglichkeiten waren in kleineren nichtrandomisierten Studien auch Rituximab und in einer größeren amerikanischen Studie Mycophenolat erfolgversprechend.

■ Pulmonale arterielle Hypertonie

Der Einsatz von Endothelinrezeptor-Antagonisten wie z. B. Bosentan führt zu einer klinischen und hämodynamischen Verbesserung bei den betroffenen Patienten. Als

effizient haben sich ferner Phosphodiesterase-Typ-5(PDE-5)-Inhibitoren wie Sildenafil oder Tadalafil erwiesen. Ferner können auch Prostaglandin-Derivate den pulmonalen Hochdruck bessern.

Die renale Krise kann am besten mit ACE-Hemmern behandelt werden, die bei den ersten Zeichen der Entwicklung eines Hypertonus verordnet werden sollten.

Bei Arthralgien können nichtsteroidale Antiphlogistika oder Hydroxychloroquin eingesetzt werden, bei Arthritis auch Methotrexat.

Die Therapie der neurologischen Manifestationen wird unter „Neurologische Manifestationen“ diskutiert.

Literatur

- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, Cervera R, Dalakas M, Doria A, Hanly JG, Huizinga TW, Isenberg D, Kallenberg C, Piette JC, Schneider M, Scolding N, Smolen J, Stara A, Tassioulas I, Tektonidou M, Tincani A, Buchem MA van, Vollenhoven R van, Ward M, Gordon C, Boumpas DT (2010) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 69:2074–2082
- Daniels TE (1984) Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 27:147–156
- Delalande S, Seze J de, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D et al (2004) Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 83:280–291
- Farrell DA, Medsger TA Jr (1982) Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 73:57–62
- Fox RI (2005) Sjögren's syndrome. *Lancet* 366:321–331
- Göransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R (2006) Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol* 63:1612–1615
- Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Dooley MA, Clarke A, Bernatsky S, Gladman D, Fortin PR, Manzi S, Steinsson K, Bruce IN, Ginzler E, Aranow C, Wallace DJ, Ramsey-Goldman R, Vollenhoven R van, Sturfelt G, Nived O, Sanchez-Guerrero J, Alarcón GS, Petri M, Khamashta M, Zoma A, Font J, Kalunian K, Douglas J,

- Qi Q, Thompson K, Merrill JT (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) (2008) Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 58:843–853
- Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, Clarke A, Bernatsky S, Isenberg D, Rahman A, Alarcón GS, Gladman DD, Fortin PR, Sanchez-Guerrero J, Romero-Diaz J, Merrill JT, Ginzler E, Bruce IN, Steinsson K, Khamashta M, Petri M, Manzi S, Dooley MA, Ramsey-Goldman R, Vollenhoven R van, Nived O, Sturfelt G, Aranow C, Kalunian K, Ramos-Casals M, Zoma A, Douglas J, Thompson K, Farewell V (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) (2010) Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 69:529–535
- Hochberg MC (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725
- Jara LJ, Pacheco-Reyes H, Medina G, Angeles U, Cruz-Cruz P, Saavedra MA (2007) Prolactin levels are associated with lupus activity, lupus anticoagulant, and poor outcome in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 1108:218–226
- Jennings JE, Sundgren PC, Attwood J, McCune J, Maly P (2004) Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance. *Neuroradiology* 46:15–21
- Joven BE, Almodovar R, Carmona L, Carreira PE (2010) Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Semin Arthritis Rheum* 39:285–293
- Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, Lockshin MD (2007) Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 66:927–930
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, Hoogen F van den, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M (EUSTAR Co-Authors) (2009). EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) *Ann Rheum Dis* 68:620–628
- Lee P, Bruni J, Sukenik S (1984) Neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 11:480–483
- Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A, Pfahlberg A, Harrer T, Kalden JR (2002) Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 61:1065–1070
- Masi G, Annunziata P (2016) Sjogren's syndrome and multiple sclerosis: two sides of the same coin? *Autoimmun Rev* 15:457–461
- McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, James JA (2005) Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat Med* 11:85–89
- Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, Brouwer E, Kallenberg CG, Bootsma H (2010) Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 62:960–968
- Mitsikostas DD, Sfrikakis PP, Goadsby PJ (2004) A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain* 127:1200–1209
- Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H et al (2005) The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 128:2518–2534
- Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB (2009) Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 10:373–379
- Muñoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M (2010) The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol* 6:280–289
- Pars K, Pul R, Schwenkenbecher P, Sühs KW, Wurster U, Witte T, Bronzlik P, Stangel M, Skripuletz T (2017) Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with Sjögren's syndrome. *Eur Neurol* 77:91–102
- Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) (1980) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 23:581–590
- Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, Martin JE, Alizadeh BZ, Palomino-Morales R, Coenen MJ, Vonk MC, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Broen JC, Riel PL van, van 't Slot R, Italiaander A, Ophoff RA, Riemekasten G, Hunzelmann N, Simeon CP, Ortego-Centeno N, González-Gay MA, González-Escribano MF; Spanish Scleroderma Group, Airo P, Laar J van, Herrick A, Worthington J, Hesselstrand R, Smith V, Keyser F de, Houssiau F, Chee MM, Madhok R, Shiels P, Westhovens R, Kreuter A, Kiener H, Baere E de, Witte T, Padykov L, Klareskog L, Beretta L, Scorza R, Lie BA, Hoffmann-Vold AM, Carreira P, Varga J, Hinchcliff M, Gregersen PK, Lee AT, Ying J, Han Y, Weng SF, Amos CI, Wigley FM, Hummers L, Nelson JL, Agarwal SK, Assassi S, Gourh P, Tan FK, Koeleman BP, Arnett FC, Martin J, Mayes MD (2010) Genome-wide association study of

- systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat Genet* 42:426–429
- Rihs M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T (2009) Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 48:796–799
- Schady W, Sheard A, Hassell A, Holt L, Jayson MI, Klimiuk P (1991) Peripheral nerve dysfunction in scleroderma. *Q J Med* 80:661–675
- Seze J de, Devos D, Castelnovo G, Labauge P, Dubucquoi S, Stojkovic T, Ferriby D, Vermersch P (2001) The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 57:1359–1363
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X, International Sjögren' Syndrome Criteria Working Group 2016 (2017) American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification criteria for Primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 69:35–45
- Smith V, Vanthuyne M, Vander Cruyssen B, Van Praet J, Vermeiren F, Smets H, Houssiau F, De Keyser F (2008) Over-representation of construction-related occupations in male patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 67:1448–1450
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271–1277
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 42:599–608
- Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, Tanaka Y (2007) Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 66:470–475
- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, Allanore Y, Müller-Ladner U, Distler O, Iannone F, Pellerito R, Pilecky M, Miniati I, Ananieva L, Gurman AB, Damjanov N, Mueller A, Valentini G, Riemekasten G, Tikly M, Hummers L, Henriques MJ, Caramaschi P, Scheja A, Rozman B, Ton E, Kumánovics G, Coleiro B, Feierl E, Szucs G, Von Mühlen CA, Ricciari V, Novak S, Chizzolini C, Kotulska A, Denton C, Coelho PC, Kötter I, Simsek I, Lefebvre PGP de la, Hachulla E, Seibold JR, Rednic S, Stork J, Morovic-Vergles J, Walker UA (2010) Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 69:1809–1815
- Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE (1999) Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992. *Arthritis Rheum* 42:46–50
- Versura P, Frigato M, Cellini M, Mulè R, Malavolta N, Campos EC (2007) Diagnostic performance of tear function tests in Sjögren's syndrome patients. *Eye* 21:229–237
- Wandinger KP, Stangel M, Witte T, Venables P, Charles P, Jarius S, Wildemann B, Probst C, Iking-Konert C, Schneider M (2010) Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 62:1198–1200
- Weiner SM, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfleisch J, Brink I, Otto P, Nitzsche EU, Moser E, Peter HH (2000) Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis* 59:377–385
- Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA (2008) Ultrasonography of salivary glands – a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 35:285–293
- Witte T, Bierwirth J, Schmidt RE, Matthias T (2006) Antibodies against alpha-fodrin are associated with dry eyes and mouth in the general population. *J Rheumatol* 33:1713

Neurologische Komplikationen der Vaskulitiden

Torsten Witte, Elke Voß und Martin Stangel

- 7.1 Einführung – 206**
- 7.2 Großgefäßvaskulitiden – 210**
 - 7.2.1 Arteriitis cranialis – 210
 - 7.2.2 Polymyalgia rheumatica – 213
 - 7.2.3 Takayasu-Arteriitis – 214
 - 7.2.4 Polyarteriitis nodosa – 215
- 7.3 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) – 218**
 - 7.3.1 Granulomatose mit Polyangiitis
(Wegener-Granulomatose) – 218
 - 7.3.2 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
(alter Name: Churg-Strauss-Syndrom) – 221
 - 7.3.3 Mikroskopische Polyangiitis – 223
- 7.4 Kryoglobulinämische Vaskulitis – 224**
- 7.5 Behçet-Syndrom – 226**
- 7.6 Primäre Vaskulitis des Zentralen Nervensystems – 229**
- Literatur – 235**

7.1 Einführung

Vaskulitiden sind entzündliche Erkrankungen der Blutgefäße, die in primäre und sekundäre Formen unterteilt werden (■ Tab. 7.1, ■ Tab. 7.2). Sekundäre Vaskulitiden treten im Rahmen anderer Grunderkrankungen

auf, z. B. bei Kollagenosen oder rheumatoider Arthritis. Auch können sekundäre Vaskulitiden durch Medikamente, Infektionen oder Neoplasien verursacht werden. In diesem Kapitel werden nur die primären Vaskulitiden besprochen. Eine Einteilung der Vaskulitiden erfolgt unter anderem basierend

■ **Tab. 7.1** Unterscheidung primärer Vaskulitiden nach der revidierten Nomenklatur der Chapel-Hill-Konsensuskonferenz (CHCC)

	Beteiligung in %*	
	ZNS	PNS
Großgefäßvaskulitis		
Riesenzellarteriitis (RZA)	10	5–15
Takayasu-Arteriitis (TA)	30	–
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße		
Polyarteriitis nodosa (PAN)	20–40	50–75
Kawasaki-Erkrankung	Sehr selten	Sehr selten
Kleingefäßvaskulitis		
ANCA-assoziierte Vaskulitis (AAV)		
Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener)	10–15	20–50
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss)	20–25	50–75
Mikroskopische Polyangiitis (MPA)	< 5	10–20
Immunkomplex-Kleingefäßvaskulitis		
IgA-Vaskulitis (IgAV, Henoch-Schönlein)	Sehr selten	Sehr selten
Kryoglobulinämische Vaskulitis (CV)	Sehr selten	selten
Anti-GBM-Erkrankung	–	–
Hypokomplementämische Urtikariavaskulitis (HUV, anti-C1q-Vaskulitis)	Sehr selten	–
Vaskulitis variabler Gefäßgröße		
Behçet-Erkrankung (BD)	10–40	5
Cogan-Syndrom (CS)		
Vaskulitis einzelner Organe		
Primäre Angiitis des ZNS (PACNS)	100	–
Kutane leukozytoklastische Angiitis (CLA)	Sehr selten	Sehr selten
Kutane Arteriitis	–	–
Isolierte Aortitis	–	–
Andere		

*Die Angaben zur Häufigkeit einer Beteiligung des PNS oder ZNS variieren je nach Literaturstelle.

■ **Tab. 7.2** Sekundäre Vaskulitiden

Exogene Stimuli	
Medikamente	Hydralazin Phenytoin Thyreostatika Thiazide Allopurinol Penizillin, Sulfonamide Morphin, Kokain, Amphetamine
Infektionen	<i>Viral:</i> Hepatitis, HIV, Herpesgruppe <i>Bakteriell:</i> Lues, Borrelien, Streptokokken, Mykobakterien <i>Pilze:</i> Aspergillus, Kryptokokken, Histoplasmose <i>Parasitär:</i> Askariden, Zystizerken
Endogene Stimuli	
Kollagenosen	Rheumatoide Arthritis Lupus erythematodes Sjögren-Syndrom Sklerodermie
Infektionsassoziiert	(Para)infektiöse Vaskulitis (z. B. bei CMV, Borreliose) Chronische Hepatitiden (Hepatitis B/C) Retrovirusassoziierte Vaskulitis
Maligne Erkrankungen	Lympho- und myeloproliferative Erkrankungen Karzinome
Andere entzündliche Erkrankungen	Morbus Crohn Colitis ulcerosa Sarkoidose

auf histologischen Veränderungen, anhand immunologischer Marker sowie des Gefäßkalibers. Die primären Vaskulitiden werden nach der Chapel-Hill-Klassifikation eingeteilt, die zuletzt 2012 revidiert wurde (■ Tab. 7.1).

Vaskulitiden sind meist immunologisch bedingte Entzündungen der Gefäßwand, wobei als Auslöser Autoantikörper, zirkulierende Immunkomplexe und zellvermittelte Immunprozesse eine Rolle spielen. Vaskulitiden sind fast immer systemische Erkrankungen, die jedes Organ betreffen können. Eine Beteiligung des zentralen (ZNS) oder peripheren Nervensystems (PNS) tritt daher meist nicht isoliert auf, sondern in Kombination mit Allgemeinsymptomen wie Fieber, Arthralgien, Myalgien, Fatigue und anderen Organmanifestationen an der Haut, Lunge oder Niere. Eine Vaskulitis mit isolierter Beteiligung des PNS ist selten und wird als nichtsystemische

vaskulitische Neuropathie oder isolierte Vaskulitis des peripheren Nervensystems bezeichnet. Bei ebenfalls seltener isolierter Erkrankung des ZNS wird diese als primäre Vaskulitis (Angiitis) des ZNS (PACNS) oder isolierte Angiitis des ZNS (IAN) bezeichnet (s. unten).

■ Pathogenese

Die Pathogenese der Vaskulitiden ist heterogen. Von Gell und Coombs werden vier Typen der Immunreaktion unterschieden. Typ I beschreibt eine allergieassoziierte Vaskulitis (z. B. bei eosinophiler Granulomatose mit Polyangitis, früher Churg-Strauss-Syndrom). Bei Typ II handelt es sich um antikörpervermittelte Immunreaktionen (z. B. bei ANCA-positiven Vaskulitiden). Immunkomplexvermittelte Immunreaktionen werden als Typ III definiert (z. B. die kryoglobulinämische Vaskulitis) und bei Typ IV kommt es zu zellulärvermittelten Immunreaktionen

(z. B. bei den Riesenzellarteritiden). Durch diese zugrunde liegenden Pathomechanismen kann es auch zu einer Beteiligung der Gefäße des zentralen Nervensystems kommen.

Die Schädigung des peripheren Nervensystems entsteht im Rahmen von Vaskulitiden durch einen Befall der Vasa nervorum mit folgender Ischämie peripherer Nerven. Mindestens zwei der oben aufgeführten Pathomechanismen können zu einer Schädigung führen, nämlich die Ablagerung von Immunkomplexen und die zellvermittelte Immunität:

- Die Ablagerung von Immunkomplexen auf der Gefäßwand, z. B. bei der Kryoglobulinämie, führt zu einer Aktivierung des Komplementsystems und von Zellen, die Fc-Rezeptoren exprimieren, also neutrophilen Granulozyten und Monozyten. Die aktivierten Komplementkomponenten und die Freisetzung von Sauerstoffradikalen durch die Granulozyten führen zu einer Zerstörung der Blutgefäße. Die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch die Monozyten beschleunigt den Prozess.
- Eine T-Zell-Aktivierung wird durch die Präsentation von Antigenen, u. a. durch Endothelzellen, induziert. Die Attacke von zytotoxischen T-Zellen führt zur Gefäßzerstörung, ferner werden durch Freisetzung proinflammatorischer Zytokine neutrophile Granulozyten und Monozyten aktiviert, die die Attacke auf die Gefäßwände weiter verstärken. Zu den „pauci-immunen“ Vaskulitiden ohne Nachweis von Immunkomplex-Ablagerungen zählen z. B. die ANCA-assoziierten Vaskulitiden.

Beide pathophysiologischen Wege können auch in Kombination auftreten.

■ **Klinische Manifestationen/Leitsymptome**

Eine B-Symptomatik mit Gewichtsverlust, Arthralgien, Myalgien, Fatigue und subfebrilen Temperaturen bzw. Fieber ist die typische nichtneurologische Manifestation aller

systemischen Vaskulitiden. Zu den weiteren auf eine Vaskulitis hinweisenden Symptomen zählen Episkleritis, ein blutiger Schnupfen, eine Glomerulonephritis (mit Proteinurie, Ödemen und ggf. Oligurie) und Veränderungen der Haut mit Purpura, Erythema nodosum, Nagelfalznekrosen, Ulzerationen oder ein Raynaud-Syndrom.

Die Beteiligung des zentralen Nervensystems kann sich anhand vielseitiger Symptome äußern. Oft kommt es zu Kopfschmerzen, die lokalisiert oder holozephal sein können; auch meningitische Reizsyndrome treten auf. Des Weiteren kommt es häufig zu einer Enzephalopathie, die sich zum Beispiel mit Konzentrations- und Gedächtnisstörungen und/oder anhand einer Wesensänderung zeigt. Fokale neurologische Symptome, wie epileptische Anfälle oder Hirnnervenläsionen, zerebrale (auch transiente) Ischämien und intrazerebrale Blutungen mit multifokalen Symptomen (z. B. sensiblen, motorischen und neuropsychologischen Ausfällen) treten ebenfalls auf. Seltener kommt es zu einer Beteiligung des Rückenmarks.

Zu den möglichen Manifestationsformen der Vaskulitiden am peripheren Nervensystem zählen die

- Mononeuritis multiplex (asymmetrische, schmerzhafte, distal betonte Neuropathie),
- distale symmetrische sensomotorische axonale Polyneuropathie,
- Radikulopathie und/oder Plexopathie.

Bei einer Mononeuritis multiplex sollte immer an eine Vaskulitis gedacht werden, da es sich um die häufigste Ursache dieser Neuropathie handelt. Die ischämischen Läsionen der Nerven treten meist zufällig verteilt über den Verlauf der peripheren Nerven auf. Als Konsequenz manifestieren sich in der Frühphase meist Schädigungen sowohl von sensorischen als auch von motorischen Nerven. Das Befallsmuster ist überwiegend asymmetrisch. Da der Befallsort durch die Vaskulitis zufällig verteilt ist, sind lange Nerven mit höherer Wahrscheinlichkeit betroffen als kurze. Die häufigste initiale Manifestation der Mononeuritis multiplex sind Schädigungen der Äste des N.

ischiadicus, hier insbesondere die Peronäuslähmung. Auch alle anderen Nerven wie z. B. der N. ulnaris oder N. medianus können betroffen sein. Im Verlauf der Erkrankung treten Schädigungen weiterer Nerven hinzu, sodass das klinische Bild der Mononeuritis multiplex in der späteren Phase durch Summationseffekte symmetrisch wird und damit einer distalen, symmetrischen Neuropathie ähneln kann.

Häufigere Differenzialdiagnosen der Mononeuritis multiplex

- Akute oder chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
- Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie
- Chronische Infektionen (Borreliose, Hepatitis B und C, HIV-Infektion)
- Kollagenosen und Vaskulitiden
- Sarkoidose
- Paraneoplasie und Neoplasie mit Nerveninvasion
- Hyper-Eosinophilen-Syndrom
- Diabetische Neuropathie

■ Diagnostik

Die Diagnose einer Vaskulitis stützt sich auf die Klinik, Laborbefunde sowie den histologischen Nachweis der Gefäßwandentzündung.

Zur Erhärtung der Verdachtsdiagnose einer Vaskulitis, insbesondere bei der B-Symptomatik und damit der Differenzialdiagnosen von Infektionen und Malignomen, werden bei uns folgende Laborparameter bestimmt:

- BKS und CRP als Entzündungsmarker, C3, C4, CH50 (als Aktivitätsmarker)
- GOT, GPT, CK, LDH, Ferritin, Kreatinin, Proteinurie/Erythrozyturie (Urinstatus) als Marker für die Beteiligung weiterer Organe, bei Proteinurie mit Elektrophorese
- Differenzialblutbild mit Eosinophilen (als Marker des Churg-Strauss-Syndroms [neuer Name: EGPA]),
- c- und p-ANCA und Kryoglobuline als Vaskulitismarker, bei pathologischem

Immunfluoreszenztest zusätzlich Bestimmung von Antikörpern gegen PR3 und MPO

- ANA und Antikörper gegen SS-A (Marker für Kollagenosen), ggf. weitere Differenzierung in ENA- und dsDNA-Antikörper bei erhöhtem ANA
- S-Glucose (DD der Neuropathie)
- Serologie hinsichtlich HIV, Hepatitis B, C, Lues, Borrelien
- IgG, IgA und IgM im Serum, Serumelektrophorese, ggf. Immunfixation (DD Lymphom/Plasmozytom)
- TSH
- Blutkulturen (aus differenzialdiagnostischen Erwägungen)
- Hämo occult-Test
- EKG

Ferner sollten in der Abklärung unklarer systemischer entzündlicher Erkrankungen immer ein Röntgenbild des Thorax und eine Sonographie des Abdomens als bildgebende Basisdiagnostik erfolgen. Die weiterführende Diagnostik mit z. B. CT des Thorax, Echokardiographie, FDG-PET, Angiographie, Farbduplex-Sonographie, Biopsien oder weiteren Laboruntersuchungen resultieren aus den Ergebnissen der Basisdiagnostik und werden bei uns in einer späteren Stufe durchgeführt.

Bei dem Verdacht auf eine zerebrale Beteiligung einer Vaskulitis ist eine kraniale Computertomographie (CCT) nicht sensitiv genug. Daher ist eine MR-Tomographie mit T1/T2-Wichtung, Diffusionswichtung (Nachweis akuter ischämischer Läsionen), T2*- oder SWI-Sequenz (Blutungen), Kontrastmitteldarstellung und MR-Angiographie bereits in der Basisdiagnostik indiziert. Da kleinere Gefäße mittels MR-Angiographie nicht erfasst werden, kann in manchen Fällen im Rahmen der erweiterten Diagnostik eine konventionelle Angiographie (DSA) zur Darstellung vaskulitischer Gefäßveränderungen notwendig sein.

Des Weiteren ist zur Abklärung einer neurologischen Beteiligung bei systemisch-entzündlicher Erkrankung auch eine Liquoranalyse indiziert, die pathologische Befundmuster aufzeigen kann. Hier sollte immer

ein Grundprogramm inklusive Bestimmung der Zellzahl, Zellbild, Laktat, Gesamtprotein, Albumin, IgG, IgA und IgM in Liquor und Serum mit zusätzlicher Darstellung des Albuminquotienten und der Immunglobuline im Reiberdiagramm zum Zweck des Nachweises einer intrathekalen Synthese und Blut-Liquor-Schrankenfunktionsstörung erfolgen. Insbesondere ist eine differenzialdiagnostische Abgrenzung einer zugrunde liegenden Infektion oder Neoplasie wichtig. Zu diesem Zweck sollte neben der zytologischen Untersuchung immer auch eine mikrobiologische Analytik des Liquor cerebrospinalis stattfinden.

Insbesondere bei Verdacht auf eine Beteiligung des peripheren Nervensystems sollten elektrophysiologische Untersuchungen erfolgen. So kann durch Messung der sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten sowie durch die Elektromyographie bei Vaskulitis oft eine axonale Neuropathie verifiziert werden. Auch die Messung der evozierten Potentiale (SEP, VEP, MEP) kann in der Diagnostik hilfreich sein.

Eine Nervenbiopsie sollte bei schwerer bzw. progredienter Polyneuropathie erfolgen. Insbesondere bei hochgradigem Verdacht auf eine vaskulitische Polyneuropathie oder Mononeuritis multiplex ist die Biopsie indiziert, da sich aus dem Ergebnis häufig die therapeutische Konsequenz einer Immunsuppression ableitet. Die Sensitivität der Methodik ist allerdings niedrig (50–60 %). Der optimale Biopsieort sollte vorher durch die Elektroneurographie lokalisiert werden. Die Nervenbiopsie wird meistens aus dem N. suralis entnommen, als Alternativen werden äußerst selten der N. peroneus superficialis oder auch radialis superficialis oder saphenus ausgewählt. Bei dem Verdacht auf eine Vaskulitis soll die kombinierte Nerv-Muskel-Biopsie häufiger einen pathologischen Befund erbringen als die alleinige Nervenbiopsie. Eine immunhistochemische Untersuchung der Biopsie ist zum Nachweis einer Infiltration durch T-Zellen und Makrophagen notwendig. Die Anfertigung von Stufenschnitten erhöht die Sensitivität der Methodik. Die Biopsie sollte nur in

Zentren erfolgen, in denen Erfahrungen mit der Methodik vorliegen, um eine angemessene diagnostische Ausbeute zu erreichen.

Im Folgenden werden die Besonderheiten einiger primärer Vaskulitiden mit häufigen neurologischen Manifestationen diskutiert.

7.2 Großgefäßvaskulitiden

7.2.1 Arteriitis cranialis

Die Arteriitis cranialis (Arteriitis temporalis Horton, Riesenzellarteriitis) ist die häufigste primäre systemische Vaskulitis. Die Patienten sind fast alle älter als 50 Jahre. Die Krankheit ist in kälteren Regionen häufiger. In Schweden liegt die Inzidenz bei über 50-Jährigen bei 1 : 5000 und die Prävalenz bei über 50-Jährigen bei ca. 1 : 400, in Deutschland bei ca. 1 : 500–1 : 1000. Frauen sind dreimal häufiger betroffen als Männer.

Die Arteriitis cranialis betrifft große und mittlere Gefäße. Am häufigsten sind Äste der A. carotis externa (A. temporalis, seltener A. occipitalis) entzündet, bei ca. $\frac{1}{3}$ der Patienten sind die A. ophthalmica und Aa. ciliares posteriores und bei 10–20 % der Aortenbogen und Aortenbogenäste befallen. Intrakranielle Gefäße sind nur sehr selten betroffen. 30–60 % der Patienten haben gleichzeitig eine Polymyalgia rheumatica.

■ Ätiologie/Pathophysiologie

Die Ätiologie und Pathogenese der Arteriitis cranialis sind unbekannt. Es besteht eine familiäre Neigung für die Erkrankung, und HLA-DR4 (bzw. das DRB1*04-Allel) und Polymorphismen von ICAM-1 sowie einer Reihe von Zytokin-Genen wurden als genetische Suszeptibilitätsfaktoren identifiziert. Rauchen verstärkt das Erkrankungsrisiko bei Frauen, nicht aber bei Männern. Ein infektiöser Erreger wird angenommen, insbesondere da die Inzidenz der Erkrankung wellenförmig verläuft und in einigen Ländern im Sommer, in anderen im Winter eine Spitze erreicht. In einigen Arbeiten wurde spekuliert, dass Infektionen mit

Parainfluenzavirus Typ-1, Mycoplasma pneumoniae oder Parvovirus B19 die Arteriitis cranialis auslösen. Neuere Arbeiten beschreiben bei ca. zwei Drittel der A.-temporalis-Biopsien die Detektion von Varizella-Zoster-Virus-Antigen.

Histologisch findet sich eine granulomatöse Panarteriitis mittelgroßer und großer Arterien mit Riesenzellen, lymphomononukleärer Infiltration und Stenosierung des Lumens durch Intimaproliferation. Immunhistologisch besteht das Infiltrat vorwiegend aus CD4+-T-Zellen und aus Makrophagen. Zusätzlich finden sich multinukleäre Riesenzellen des Langerhans- bzw. des Fremdkörpertyps. Die T-Zellen sind oft klonal expandiert, sodass sie offenbar als Reaktion auf ein spezifisches Antigen proliferieren.

■ Symptome

Das Leitsymptom sind bei mehr als zwei Drittel der Patienten neu aufgetretene heftige Kopfschmerzen die meist unilateral und frontotemporal betont auftreten. Ein bilateraler Kopfschmerz schließt die Diagnose jedoch nicht aus. Die Kopfschmerzen haben meist einen bohrenden und stechenden Charakter. Die Kenntnis dieser Vaskulitis ist vor allem in der Differenzialdiagnostik von Kopfschmerzen wichtig. Die Kopfschmerzen verstärken sich oft beim Husten oder durch Anstrengung. Auch kommt es beim Kauen zu Schmerzen, sodass beim Essen Pausen eingelegt werden müssen (Claudicatio masticatoria). Dieses Symptom ist Folge einer Vaskulitis der die Massetermuskulatur versorgenden Äste der A. carotis externa. Begleitend treten oft B-Symptome auf. Die schwerste Komplikation der Erkrankung ist die Erblindung als Folge einer Vaskulitis der Ziliararterien, die bei 10–30 % der Patienten auftreten kann. Der Erblindung durch eine anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) gehen meist Flimmerskotome oder eine Amaurosis fugax voraus. Die einmal aufgetretene AION ist fast immer irreversibel. Bei dem Verdacht auf eine Arteriitis cranialis muss daher bei dem Auftreten von Flimmerskotomen oder einer Amaurosis fugax sofort eine Cortisontherapie begonnen werden.

Die Arteriitis cranialis ist oft mit der Poly-myalgia rheumatica assoziiert. Diese Krankheit äußert sich durch symmetrische Myalgien in der Schulter-, Becken- und Nackenmuskulatur (s. unten). Ein Befall intrakranieller Gefäße ist sehr selten, das ZNS kann aber bei 1–2 % der Patienten durch zerebrale Ischämien bei Beteiligung hirnversorgender Gefäße betroffen sein, am häufigsten im Posteriorstromgebiet. Auch ein vertebrobasilärer Befall mit Hirnstammsymptomen und der Befall anderer intrazerebraler Gefäße können, wenn auch seltener, vorkommen.

Die großen Gefäße sind bei der Arteriitis cranialis bei 10–20 % der Patienten mitbetroffen. Diese Variante unterscheidet sich von der ohne Befall großer Gefäße, denn die Temporalarterien sind seltener beteiligt und die Erblindung ist seltener. Die Patienten sind zu 90 % Frauen und sind bei der Erstmanifestation jünger als bei der Variante ohne Aortenbeteiligung. Als Erstsymptom tritt häufig eine Blutdruckseitendifferenz und eine Claudicatio-Symptomatik der Arme auf. Die thorakale Aortitis führt zu einer deutlich erhöhten Inzidenz von Aortenaneurysmen und -dissektionen.

■ Diagnostik

Für die Klassifikation der Arteriitis cranialis wurden 1990 von der ACR Kriterien entwickelt. Diagnosekriterien gibt es noch nicht.

ACR-Klassifikationskriterien

- Alter > 50 Jahre
- Neuartige oder neu auftretende Kopfschmerzen
- Abnorme Temporalarterien (Druckdolenz, abgeschwächte Pulsation)
- BSG > 50 mm in der ersten Stunde
- Histologische Veränderungen bei Biopsie der Temporalarterie

Wenn mindestens drei der Kriterien vorliegen, ist die Sensitivität für die Arteriitis cranialis 93,5 % und die Spezifität 91,2 %.

Bei dem klinischen Verdacht auf eine Arteriitis cranialis sollten die BSG und das CRP bestimmt werden, die meistens, aber nicht immer, deutlich erhöht sind. Antiphospholipidantikörper können bei bis zu 50 % der Patienten nachgewiesen werden. Auch erhöhte Leberwerte und eine Thrombozytose sind in bis zu 50 % der Fälle nachweisbar. Mit der Krankheit assoziierte Autoantikörper konnten bislang nicht identifiziert werden. Der diagnostische Goldstandard bleibt daher die Biopsie der Temporalarterien, die bei jedem Verdacht auf eine Arteriitis cranialis indiziert ist. Die Methodik ist unkompliziert und Komplikationen sind selten, sodass die Biopsie ggf. auch ambulant erfolgen kann. Es muss unbedingt ein großes Segment, mindestens 2 cm, der Temporalarterie entnommen werden. In einigen Zentren wird sogar grundsätzlich eine beidseitige Biopsie entnommen, dieses Vorgehen ist aber umstritten. Die Sensitivität der unilateralen Biopsie liegt bei ca. 85 %. Die Vaskulitis ist histologisch auch noch nach Beginn einer Cortisontherapie nachweisbar, da die Auflösung des entzündlichen Infiltrats mehrere Wochen bis Monate dauert. Eine z. B. bei Verdacht auf Arteriitis cranialis und Amaurosis fugax sehr dringende Cortisontherapie darf wegen einer geplanten Biopsie nicht verzögert werden. Die Biopsie sollte dann nach Therapiebeginn erfolgen.

■ Bildgebende Verfahren

Mit der hochauflösenden farbkodierten Duplexsonographie mit einer 10-MHz-Sonde kann ein Halo-Phänomen als Folge eines Gefäßwandödems bei Vaskulitis nachgewiesen werden. Die Methodik hatte in einer deutschen Studie eine Sensitivität von ca. 90 % und eine sehr hohe Spezifität. In einer zweiten Studie lag die Sensitivität dagegen nur bei 40 %. Die Aussagekraft der Methodik ist sicher von der Erfahrung des Befunders abhängig, und die Sonographie ersetzt noch nicht die Biopsie.

Die Untersuchung der Gefäße mittels Gadolinium-gestützter 1,5- oder 3-Tesla-Magnetresonanztomographie (MRT) wurde bislang nur in einer Studie untersucht. Die Sensitivität

für die Erkennung einer Arteriitis cranialis war mit über 90 % sehr hoch, sodass diese Methode für die Zukunft sehr vielversprechend erscheint.

Die MR-Tomographie/Angiographie hat auch einen festen Platz in der Diagnostik der Entzündung im Bereich des Aortenbogens, aus dem keine Biopsien entnommen werden können. Die Durchführung einer MRT des Aortenbogens ist z. B. bei Patienten mit B-Symptomatik und Verdacht auf eine Vaskulitis der großen Gefäße sinnvoll.

Alternativ kann auch ein FDG-PET-CT erfolgen, mit dem in der differenzialdiagnostischen Abklärung von Patienten mit unklarem Fieber die Entzündung der großen Gefäße sensitiv diagnostiziert werden kann, in dem aber auch Tumoren oder Abszesse auffallen würden.

■ Therapie

Die Standardtherapie der Arteriitis cranialis ist die Gabe von Cortison. Üblicherweise wird initial 1 mg/kg KG Prednisolon oral verabreicht. Nach frühestens 2 Wochen wird die Dosis allmählich reduziert, sodass nach ca. 4 Wochen eine Tagesdosis von 30 mg erreicht wird. Danach kann die Dosis weiter um 2,5 mg alle 1–2 Wochen und ab einer täglichen Dosis von 10 mg um 1 mg pro Monat erfolgen. In unserer Klinik reduzieren wir die Dosis zunächst nur auf minimal 5 mg/Tag und schleichen erst nach zweijähriger Cortisontherapie das Medikament ganz aus. Voraussetzungen für die Reduktion der Prednisolondosis sind eine klinische Remission und ein normales CRP. Beim Auftreten eines Rezidivs ist die Erhöhung auf die letzte wirksame Dosis plus 10 mg Prednisolon erforderlich. Wenn Prednisolon eingespart werden muss bzw. die Prednisolondosis trotz langsamen Vorgehens nicht auf maximal 10 mg/Tag reduzierbar ist, kann zusätzlich Methotrexat 10–25 mg/Woche plus Folsäure (50 % der Methotrexatdosis) verabreicht werden. Dosen bis zu 15 mg Methotrexat pro Woche werden in unserer Klinik in der Regel p.o., über 15 mg/Woche dagegen s.c. appliziert. Alternativ wird auch Azathioprin

zum Einsparen von Steroiden eingesetzt. Bei drohender Erblindung wird mit i.v. Prednisolon 500–1000 mg täglich über 3–5 Tage begonnen, und danach erfolgt ein Wechsel auf eine orale Dosis von 1 mg/kg KG und weitere Dosisreduktion wie oben beschrieben.

In einer kürzlich publizierten kontrollierten Studie war Tocilizumab signifikant besser als Placebo in der Remissionserhaltung der durch hochdosierte Steroide erreichten Remission der Riesenzellerarteriitis. Die Behandlung ist allerdings noch nicht für die Riesenzellerarteriitis zugelassen.

In retrospektiven Analysen hat sich gezeigt, dass die Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100 die Rate an Erblindung bzw. zerebraler Ischämie um den Faktor 3–4 reduziert. Daher wird die Behandlung der Patienten mit Arteriitis cranialis mit ASS 100 mg/Tag zusätzlich zum Prednisolon empfohlen. Andere Autoren warnen jedoch auch wegen der möglichen Gefahr einer Blutung bei Vaskulitis.

■ Prognose

Bei der Mehrheit der Patienten kann die Cortisontherapie bei kompletter Remission beendet werden. Das Überleben der Patienten unterschied sich in einer Studie nicht von dem der Gesamtbevölkerung.

7.2.2 Polymyalgia rheumatica

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist mit der Arteriitis cranialis assoziiert, kann aber auch unabhängig davon bestehen. Auch die PMR ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 70 und 80 Jahren. Häufig werden die beiden Erkrankungen auch als ein Kontinuum angesehen und können gemeinsam auftreten. Ungefähr die Hälfte der Patienten mit Arteriitis temporalis entwickelt Symptome einer PMR vor, während oder nach der Diagnosestellung der Arteriitis. Allerdings bestehen z. T. Unterschiede bei den therapeutischen Empfehlungen, weshalb hier auch auf die PMR eingegangen werden soll.

Die Inzidenz der PMR variiert je nach geographischer Region und ethnischer Zugehörigkeit. Sie wird in Nordeuropa mit 20 : 100.000 Menschen älter als 50 Jahre angegeben. Pathophysiologisch besteht ähnlich wie bei der Arteriitis temporalis eine Assoziation mit dem HLA-System und den Zytokinsystemen IL12/IFN γ sowie IL-6/IL-17/IL-21.

■ Symptome

Die typische Symptomatik bei PMR sind insbesondere morgendliche Schmerzen und Steifheit im Bereich des Nackens und der Schulter-/Oberarmmuskulatur sowie des Beckengürtels. Der Beginn ist meist subakut innerhalb von Tagen eher als Wochen. Die Schmerzen sind in der Regel symmetrisch und können so ausgeprägt sein, dass die Patienten nicht aus dem Sitzen aufstehen können.

■ Diagnostik

Für die PMR wurden 2012 vorläufige Klassifikationskriterien von der EULAR/ACR formuliert:

Bei einem Alter > 50 Jahren, beidseitigen Schulterschmerzen und einer erhöhten BSG und/oder CRP waren folgende Punkte hinweisend für eine PMR:

– Morgensteifigkeit > 45 min.	2 Punkte
– Hüftschmerz oder eingeschränkte Beweglichkeit	1 Punkt
– Normaler Rheumafaktor oder Anti-Citrullin-Ak	2 Punkte
– Keine weiteren Gelenkschmerzen	1 Punkt

≥ 4 Punkte sind hinweisend auf eine PMR mit einer Sensitivität von 68 % und eine Spezifität von 78 %.

Einen spezifischen Biomarker gibt es bei der PMR nicht. Die wesentliche Differenzialdiagnose ist die rheumatoide Arthritis des höheren Lebensalters. Typisch ist aber eine deutlich erhöhte BSG (meist > 50 mm in der ersten Stunde) und ein erhöhtes CRP. Ein klinisches Ansprechen auf die Therapie und Normalisierung der BSG/des CRP können die Diagnose

unterstützen. IL-6 ist zwar in der Regel auch erhöht, allerdings besteht derzeit kein Anhalt, dass die Messung von IL-6 der von BSG oder CRP überlegen wäre. Die Bestimmung von Rheumafaktor, ANCA und Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene (ACPA) können bei der Differenzialdiagnose helfen und sollten negativ sein. Folgende weitere Laboruntersuchungen werden empfohlen: Blutbild, Glukose, Kreatinin, Leberenzyme, alkalische Phosphatase, Calcium, Vitamin D und Proteinelektrophorese.

Bei einer gleichzeitigen Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis) kann die MR-Angiographie (oder CT-Angiographie) des Aortenbogens und der großen abgehenden Gefäße das Ausmaß der Vaskulitis erfassen. Ebenso kann mittels FDG-PET und kombiniertem PET-CT die Vaskulitis dargestellt werden.

■ Therapie

Ebenso wie die Arteriitis temporalis spricht auch die PMR in der Regel gut auf Steroide an, allerdings scheinen hier niedrigere Dosierungen auszureichen. Als Initialdosis werden 12,5–20 mg Prednisolon täglich empfohlen. Bei klinischer Besserung und Normalisierung der BSG/CRP muss die Dosis dann individuell auf die niedrigste effektive Dosis reduziert werden. Bei einem Rezidiv sollte dann wieder auf die letzte wirksame Dosis erhöht werden. Um Steroide einzusparen, können Immunsuppressiva wie Methotrexat (7,5–25 mg wöchentlich) oder auch Azathioprin (2 mg/kg KG) hinzugegeben werden. Von TNF-Blockern wird abgeraten.

Die Dauer der Therapie muss individuell gestaltet werden. Bei Erreichen einer Dauerremission kann die Medikation langsam ausgeschlichen werden. BSG/CRP-Kontrollen sollten im ersten Jahr monatlich, dann alle 2 Monate erfolgen.

■ Prognose

Die Lebenserwartung ist bei PMR nicht verkürzt, solange keine schwere Aortitis vorliegt. Schwere Komplikationen sind sehr selten, auch wenn die Vaskulitis bei unbehandelten Patienten persistiert.

7.2.3 Takayasu-Arteriitis

Die Takayasu-Arteriitis ist ebenfalls eine granulomatöse Erkrankung der großen Gefäße. Meistens sind jüngere Frauen betroffen, sodass das Alter (< 50 Jahre) in die ACR-Kriterien eingeht. Die Erkrankung kommt in Asien und Lateinamerika häufiger vor als in Europa. Es kommt zu einem Befall der vom Aortenbogen abgehenden Gefäße. Daher sind v. a. die A. subclavia, die A. carotis communis links und der Truncus brachiocephalicus befallen.

■ Ätiologie/Pathophysiologie

Ätiologie und Pathogenese der Takayasu-Arteriitis sind letztlich unbekannt. Bei Asiatinnen besteht eine Assoziation mit HLA-Bw52. Wahrscheinlich spielen auch Antikörper gegen Aortenendothel eine Rolle in der Pathophysiologie.

Histologisch findet sich eine Riesenzellarteriitis mit einem der Arteriitis cranialis identischem Bild.

■ Symptome

Die Patienten leiden initial meist unter Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Temperaturerhöhung und Gewichtsabnahme. Kopfschmerzen sind das häufigste Symptom. Durch die Stenosierung der A. subclavia kann es zum Ausfall der Handpulse kommen, sodass der Begriff der „pulseless disease“ geprägt wurde. Der Blutdruck ist am Arm dann meist nicht oder erniedrigt messbar. Auch kann ein „subclavian steal“-Phänomen bei Subclaviastenose auftreten. Häufig treten Schwindel und Synkopen auf. Auskultatorisch können Strömungsgeräusche festgestellt werden. Des Weiteren kann es zu Arm- und Beinschmerzen kommen. Transiente zerebrale Ischämien und zerebrale Infarkte sowie ischämiebedingte okuläre Syndrome (z. B. Verschwommensehen oder Amaurosis fugax, ischämische Retinopathie und Optikusneuropathie) treten ebenfalls auf.

■ Diagnostik

Von der ACR wurden Klassifikationskriterien etabliert. Zu diesen gehören:

- Patient bei Erstmanifestation der Krankheit < 50 Jahre
- Claudicatio der Extremitäten
- Verminderter Brachialarterienpuls
- Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen > 10 mmHg
- Geräusch bei der Auskultation über der A. subclavia oder Aorta
- Auffälligkeiten bei der Angiographie

Bei drei dieser sechs Kriterien besteht eine Sensitivität von 90 % und Spezifität von 98 %.

Labordiagnostisch zeigt sich meist eine Entzündungskonstellation mit erhöhtem CRP und beschleunigter Blutsenkungsgeschwindigkeit. Bereits durch die Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße gelingt der Nachweis von Subclavia- und Carotisstenosen. In der Sonographie von Aorta und supraaortaler Äste können typische hochspezifische Befunde (Wandverdickungen) nachgewiesen werden. Mittels MRT- oder CT-Angiographie können die Stenosen der betroffenen Gefäße sehr gut dargestellt werden, sodass eine konventionelle Angiographie meist nicht mehr nötig ist. In gesonderten MRT-Sequenzen (Recovery-Gradientenecho) mit Kontrastmittel ist ein verzögertes Enhancement der Aorta nachweisbar. Mittels Ganzkörper-FDG-PET kann das Ausmaß der entzündlichen Gefäßveränderungen aufgezeigt werden. Ophthalmologisch wird aufgrund einer krankheitsbedingten arteriellen Hypertonie häufig ein Fundus hypertonicus festgestellt, und auch die Echokardiographie zeigt oft den Befund einer hypertensiv bedingten Linksherzhypertrophie. Im Falle von notwendigen operativen Eingriffen (z. B. Aortenklappenersatz) sollte eine histologische Untersuchung betroffener Gefäßwände angestrebt werden, die dann den Befund einer Vaskulitis mit Riesenzellen erbringen kann.

■ Therapie

Die Standardtherapie besteht in einer Behandlung mit Prednisolon (initial 1 mg/kg KG, anschließend langsame Dosisreduktion) und MTX (20 mg/Woche). Auch Azathioprin wird alternativ zu MTX verwendet. Eine additive Gabe von MMP-Hemmern (Minocyclin oder Doxycyclin) zu Prednison war in kleineren Studien ebenfalls wirksam. Meist als Eskalationstherapie, in manchen Zentren auch primär, erfolgt eine intravenöse Cyclophosphamidpulsbehandlung (3–6 Gaben mit jeweils 500–1000 mg/m² KÖF alle 4 Wochen). Auch Behandlungen mit monoklonalen Antikörpern (Infliximab, Rituximab, Tocilizumab) sind in der Literatur beschrieben. Zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie wird eine Behandlung mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder alternativ ASS + Dipyridamol, Clopidogrel) empfohlen.

Im Falle irreversibler hochgradiger Stenosen müssen Angioplastie oder Bypass-Operation erwogen werden. Auch kann aufgrund von Aortenklappeninsuffizienz oder -dilatation eine Aortenklappenerstz notwendig werden.

■ Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt rund 90 % in einer größeren Studie. Die Mortalität ist vor allem durch die kardiale Beteiligung bestimmt.

7.2.4 Polyarteriitis nodosa

Die Polyarteriitis nodosa (PAN) ist eine nekrotisierende systemische Vaskulitis mittelgroßer Arterien. Periphere neurologische Komplikationen sind häufig (50–75 %). Meist handelt es sich um eine Mononeuritis multiplex. Eine Beteiligung des ZNS kommt ebenfalls vor. Die Erkrankung ist mit der replikativen Hepatitis B, aber auch mit chronischer Hepatitis C und HIV-Infektion assoziiert. Die „klassische“ PAN ist im Gegensatz zu der mikroskopischen Polyangiitis nicht mit ANCA assoziiert.

Die Inzidenz der PAN liegt zwischen 4 und 10 : 1 Mio., die Prävalenz beträgt bis 33 : 1 Mio. Einwohner. Das Erstmanifestationsalter liegt meist in der 6. Lebensdekade. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

■ Ätiologie/Pathogenese

Die PAN ist mit aktiver Hepatitis B assoziiert. Klinisch sind die PAN mit und ohne Virusnachweis sehr ähnlich, die Mononeuritis multiplex ist aber häufiger bei der Hepatitis-assoziierten Form. Mit zunehmender Verbreitung der Hepatitis-B-Impfung nimmt die Zahl der Hepatitis-B-infizierten PAN-Patienten, die früher bei bis zu 50 % aller PAN-Patienten lag, ab. Die Ätiologie und Pathogenese der PAN ist noch weitgehend unklar. Immunkomplexe spielen wahrscheinlich eine Rolle. Es ist aber noch schwer verständlich, warum zirkulierende Immunkomplexe bei der PAN nicht auch die kleinen Gefäße schädigen.

Bei der PAN entwickelt sich eine segmentale transmurale Entzündung mittlerer Arterien, Venen werden nie befallen. Durch eine Intimaproliferation kommt es zu Stenosierungen, verlangsamter Flussgeschwindigkeit und zu Thrombosierungen. Im Verlauf kann es durch die Entzündung zur Schwächung der Gefäßwand und dann zur aneurysmatischen Dilatation kommen, die später rupturieren kann.

■ Symptome

Neben der B-Symptomatik mit Fieber, Arthralgien, Gewichtsverlust und Fatigue ist eine periphere Neuropathie mit einer Prävalenz von bis zu 75 % das häufigste und oft das erste Symptom der PAN. Meist tritt diese als Mononeuritis multiplex an den unteren Extremitäten auf. Aber auch Radikulopathien, Plexopathien sowie symmetrische Polyneuropathien können vorkommen.

Die Beteiligung des ZNS wurde früher als selten angesehen. In jüngeren Studien wurden aber auch Hirnblutungen (Subarachnoidalblutung, intrazerebrale Blutung) bzw. ischämische Schlaganfälle beobachtet. Angaben über die Häufigkeit einer Beteiligung des ZNS bei PAN variieren stark (10–40 %). Anhand von

Autopsien scheinen diese nicht immer durch eine Vaskulitis bedingt zu sein, sondern sind auch Folge eines arteriellen Hypertonus, der durch die Vaskulitis ausgelöst werden kann. Auch eine Retinopathie, eine diffuse Enzephalopathie, epileptische Anfälle und Hirnnervenausfälle sowie Kopfschmerzsyndrome sind bei der PAN beschrieben.

Neben der B-Symptomatik und neurologischen Manifestationen ist eine Hautmanifestation ein häufiges Symptom der PAN, die bei ca. 70 % der Patienten besteht. Hierzu zählen die Livedo racemosa, Ulzera und schmerzhafte, erythematöse Knoten. In Biopsien aus den Knoten oder aus Bezirken mit einer Livedo kann histologisch eine Vaskulitis in der Wand mittlerer Arterien gesichert werden. Da diese nicht in der Epidermis, sondern erst in der tieferen Dermis liegen, muss die Hautbiopsie ausreichend tief entnommen werden. Die sonst übliche Stanzbiopsie reicht nicht aus.

Eine Nierenbeteiligung mit Stenosen und Aneurysmen der A. renalis ist häufig. Die Stenosierungen verursachen eine Hypertonie. Ferner können Rupturen der Aneurysmen auftreten. Eine Glomerulonephritis tritt dagegen nicht auf.

Die Vaskulitis der Viszeralarterien kann sich mit Bauchschmerzen, besonders nach Mahlzeiten (Angina abdominalis), mit Darminfarkten und mit Perforation äußern.

Myalgien und Muskelschwäche sind häufige Symptome der PAN. Die CK ist dabei meist normal oder allenfalls leicht erhöht.

■ Diagnostik

Die PAN ist in der Regel eine schwere Erkrankung mit ausgeprägten Symptomen (B-Symptomatik, Neuropathie, Hautbeteiligung). Zur Diagnosesicherung sollte immer eine biopsische Sicherung (Haut, Nerv-Muskel, Niere) angestrebt werden. Zusätzlich sollte eine Angiographie erfolgen, mit der Aneurysmen im Bereich der nieren- oder der hirnersorgenden Gefäße nachgewiesen werden können. Bei Verdacht auf eine Beteiligung des ZNS sollte zunächst eine Kernspintomographie des Gehirns erfolgen.

Ein diagnostischer Labormarker der PAN existiert nicht. Mit den Laboruntersuchungen kann daher nur das Ausmaß der Entzündung und der Organbeteiligung bestimmt werden. Hier fallen meist eine Erhöhung der Akutphaseparameter sowie manchmal ein Komplementverbrauch (CH50, C3 und C4 erniedrigt) auf. Ferner muss die Hepatitis-B- und -C-Serologie bestimmt werden. Aus differenzialdiagnostischen Erwägungen müssen bei der B-Symptomatik vor allem Infektionen und Malignome ausgeschlossen werden, ferner andere Autoimmunerkrankungen. Daher sollten auch ANA, ANCA, RF und Kryoglobuline bestimmt werden, die bei der PAN aber nicht erhöht oder pathologisch sind.

Von der ACR wurden Klassifikationskriterien etabliert. Zu diesen gehören:

- Gewichtsverlust > 4 kg seit Krankheitsbeginn
- Livedo reticularis
- Unerklärter Hodenschmerz oder Schwellung
- Myalgie, Schweregefühl in den Beinen
- Mononeuritis oder Polyneuropathie
- Diastolische Blutdruckerhöhung > 90 mmHg
- Serum-Kreatininerhöhung > 1,5 mg/dl bzw. 132 $\mu\text{mol/l}$
- Hepatitis-Virusnachweis im Serum
- Pathologisches Arteriogramm (Aneurysmata, Verschlüsse)
- Typische Histologie

Bei 3 dieser 10 Kriterien besteht eine Sensitivität von 82 % und Spezifität von 86,6 %.

■ Therapie

Bei virusassoziierten Formen der PAN wird zunächst die Infektion behandelt, bei schwerer Organmanifestation muss parallel eine Therapie mit Prednisolon, meist 1 mg/kg KG p.o., begonnen werden. Die Therapie der Hepatitis B erfolgt in der Regel mit Lamivudin, die der Hepatitis C angesichts zahlreicher neuer Therapien in Absprache mit Hepatologen.

Bei der PAN ohne Nachweis einer Hepatitis B oder C kann bei leichtem Verlauf ohne schwere Organmanifestation mit einer

Prednisolonmonotherapie (initial 1 mg/kg KG) behandelt werden. Eine neurologische Beteiligung ist aber eine schwere Organmanifestation und erfordert bereits initial eine Immunsuppression mit Cyclophosphamid und Prednisolon. Ob eine orale oder intravenöse Cyclophosphamidbolustherapie mit 600–750 mg/m² alle 4 Wochen über 6–12 Monate vorzuziehen ist, ist umstritten. Bei sehr schweren Verläufen kann die Steroidtherapie mit 1 g Methylprednisolon i.v. über 3–5 Tage begonnen werden. Danach wird eine orale Prednisolontherapie mit 1 mg/kg KG begonnen und wöchentlich, ein normales CRP und Remission der Vaskulitis vorausgesetzt, initial um 10 mg, ab einer Dosis von 30 mg um 5 mg und ab einer Dosis von 20 mg um 2,5 mg reduziert. Ab einer Dosis von 10 mg/Tag reduzieren wir weiter nur maximal um 1 mg pro Woche.

Die optimale Dauer der immunsuppressiven Therapie ist nicht durch Studien klar belegt. In einigen Zentren wird über 12 Monate mit Cyclophosphamid behandelt, in anderen nach 6 Monaten auf eine Azathioprinbehandlung umgestellt, die dann noch über ca. 1 Jahr fortgesetzt wird. Bei fehlendem Ansprechen auf eine Cyclophosphamidtherapie werden die Plasmapherese, Rituximab oder intravenöse Immunglobuline (IVIG) eingesetzt. Kontrollierte Studien gibt es bei der seltenen PAN noch nicht.

■ Prognose

Die Prognose hängt von den Organmanifestationen ab, die mit dem Five Factors Score (FFS) beurteilt werden können.

Five Factor Score der PAN und des CSS

(je Faktor wird ein Punkt vergeben)

- Proteinurie > 1 g/d
- Serum-Kreatinin > 1,58 mg/dl bzw. 140 $\mu\text{mol/l}$
- Gastrointestinale Beteiligung
- ZNS-Beteiligung
- Herzbeteiligung

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit ist 90 % bei einem FFS von 0 und 65 % bei einem FFS von ≥ 2 . Die Haupttodesursachen sind Nierenversagen und Herzinfarkte.

7.3 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)

Die Wegener-Granulomatose (neuer Name: Granulomatose mit Polyangiitis, GPA), die mikroskopische Polyangiitis und das Churg-Strauss-Syndrom (neuer Name: eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, EGPA) zählen zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV). Die Erkrankungen betreffen vorwiegend den HNO-Trakt, die Nieren und die Lunge. Periphere und zentrale neurologische Komplikationen kommen bei diesen Vaskulitiden ebenfalls vor. So wird die Häufigkeit einer Beteiligung des peripheren Nervensystems bei der mikroskopischen Polyangiitis mit 10–20 %, bei der GPA mit bis zu 50 % und bei der EGPA mit 50–75 % angegeben. Eine Beteiligung des ZNS ist bei der mikroskopischen Polyangiitis eher selten und tritt laut Literaturangaben bei der GPA in ca. 10 % der Fälle und bei der EGPA bei ca. 25 % der Erkrankten auf.

7.3.1 Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose)

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) ist eine schwere systemische nekrotisierende granulomatöse Erkrankung mit pauci-immuner Vaskulitis in kleinen und mittleren Gefäßen.

Die Erkrankung betrifft den HNO-Trakt und im Verlauf die Lunge und Nieren mit Ausbildung einer Glomerulonephritis. Eine periphere neurologische Beteiligung, vor allem als Mononeuritis multiplex, wurde bei bis zu 50 % der Patienten beschrieben und eine ZNS-Beteiligung (z. B. Granulome, Infarkte und Hämorrhagien) bei 4–11 %.

■ Epidemiologie

Die Inzidenz der WG liegt bei ca. 1 : 100.000. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Das Erstmanifestationsalter liegt meistens zwischen 35 und 55 Jahren.

■ Pathophysiologie

Die Pathogenese der GPA wird noch nicht komplett verstanden. Bei der Erkrankung entstehen zunächst Granulome, später eine Vaskulitis. Als Auslöser der Erkrankung gelten Umweltfaktoren, insbesondere chronische Infekte der oberen Atemwege. Eine chronische Besiedlung der Nase mit *Staphylococcus aureus* ist mit einem erhöhten Schubrisiko der GPA assoziiert. Auch die Exposition mit Lösungsmitteln bzw. Silikaten soll mit der GPA assoziiert sein.

Zusätzlich wurde eine genetische Assoziation mit Allelen bzw. Polymorphismen des alpha-1 Antitrypsins, CTLA-4, PTPN22 und des Fc-Rezeptors IIIb beschrieben.

Die Bildung von ANCA gegen Proteinase 3 ist das wesentliche Merkmal der GPA. In vitro haben diese Autoantikörper deutliche Effekte auf Granulozyten und induzieren die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies („reactive oxygen species“, ROS) sowie die Freisetzung lytischer Enzyme wie z. B. Elastase und PR3, die einen Gewebsschaden induzieren können. Einem Schub der GPA geht auch meistens ein Anstieg der ANCA voraus. Dennoch ist der Nachweis einer eindeutigen pathogenen Rolle der ANCA in vivo noch nicht geglückt.

■ Symptome

Als Erstsymptome treten am häufigsten auf den HNO-Bereich begrenzte Beschwerden mit blutigem Nasensekret und Ulzerationen in der Nase auf. Hinzu können Arthralgien und Myalgien kommen. Etwas seltener sind bereits initial Symptome der Beteiligung der unteren Atemwege mit Husten, Dyspnoe oder Hämoptysen und eine B-Symptomatik. Die Patienten können bereits in diesem Stadium an destrukturierenden Granulomen im HNO-Bereich mit

z. B. Sattelnase leiden. Die Granulome können auch druckbedingte Beschwerden und Ausfälle von Hirnnerven verursachen. Seltener kommt es zu einer basalen Meningitis. Ein Exophthalmus ist ebenfalls ein häufiges Symptom. ANCA sind im limitierten Stadium seltener. Die limitierte Form geht im Verlauf meistens in eine systemische Form über.

In dem Stadium der systemischen Vaskulitis sind meist die Lungen und die Nieren in Form einer Glomerulonephritis betroffen. Die Lungenbeteiligung kann sich mit Hämoptysen, Pleuritis und Pleuraerguss äußern, ca. $\frac{1}{3}$ der Betroffenen sind aber klinisch asymptomatisch. Die Lungenbeteiligung fällt dann erst in der Bildgebung auf. Die Glomerulonephritis führt zu Proteinurie, nephritischem Sediment mit Ausscheidung von Erythrozytenzylindern und Nierenversagen.

Als Beteiligung des peripheren Nervensystems können eine Mononeuritis multiplex und seltener eine symmetrische Polyneuropathie auftreten. Auch eine Beteiligung des ZNS (Ischämien, intrazerebrale und subarachnoidale Blutungen, Sinusvenenthrombosen, Enzephalopathie) kann auftreten.

Myalgien, Arthralgien und Arthritis sind weitere häufige Symptome, ebenso eine Episcleritis oder eine Uveitis.

■ Diagnostik

1990 wurden vom American College of Rheumatology (ACR) Kriterien für die Klassifikation der GPA etabliert, die aber nicht für den Einsatz in der täglichen Routine, sondern zur Abtrennung der GPA von anderen Vaskulitiden gedacht waren. Auch die damals noch neuen ANCA wurden in den Kriterien noch nicht berücksichtigt. Zu den vier Kriterien gehören:

- Entzündung in Nase oder Mund (ulzerierend/hämorrhagisch/purulent)
- Infiltration der Lunge im Röntgen-Thorax (Rundherde, Kavernen, „fixe“ Infiltrationen)
- Nephritisches Urinsediment
- Biopsisch-granulomatöse Entzündung (in der Gefäßwand oder perivaskulär)

Beim Vorliegen von zwei dieser Kriterien liegen die Sensitivität bei 88 % und die Spezifität bei 92 %.

Diese Kriterien wurden kürzlich gemeinsam von der ACR und European League against Rheumatism (EULAR) überarbeitet, und es wurden noch provisorische Kriterien vorgestellt, die voraussichtlich im Laufe des Jahres 2017 allgemein akzeptiert werden. Die Kriterien wurden für Patienten entwickelt, bei denen Experten eine Vaskulitis diagnostiziert hatten, und sollen die GPA von anderen Vaskulitiden abtrennen:

– Blutiger Ausfluss aus der Nase, Ulzera, Krustenbildung, sinonasale Verstopfung	3 Punkte
– Polypen in der Nase	–4 Punkte
– Verlust oder Verminderung des Hörens	1 Punkt
– Knorpelbeteiligung	2 Punkte
– Rote oder schmerzhafte Augen	1 Punkte
– cANCA oder PR3-Antikörper positiv	5 Punkte
– Eosinophile im Diff-Blutbild > 1000/ μ l	–3 Punkte
– Knoten, Raumforderungen oder Kavernen in der Bildgebung des Thorax	2 Punkte
– Biopsisch-granulomatöse Entzündung	3 Punkte

Beim Vorliegen von mindestens 5 Punkten liegen die Sensitivität bei 89 % und die Spezifität bei 94 %.

Die Routinelaboruntersuchungen sind in der Frühphase der Erkrankung oft noch normal, in der Generalisationsphase sind dann die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und das CRP erhöht, dazu liegt oft eine Thrombozytose und Anämie vor.

Der wichtigste diagnostische Test der GPA ist der Nachweis des „anti-neutrophil cytoplasmatic antibody“ (ANCA). Dieser Autoantikörper kann im Serum von mehr als 90 % der Patienten mit aktiver GPA nachgewiesen

werden. Zum Screening wird ein Immunfluoreszenztest verwendet, in dem bei der GPA typischerweise ein zytoplasmatischer ANCA (cANCA) auffällt. Ein ANCA an sich wird auch bei vielen anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen beobachtet. Der cANCA ist bei der GPA meist gegen die Proteinase 3 (PR3) gerichtet. Zur Bestätigung wird daher mittels ELISA im Serum der Patienten nach Autoantikörpern gegen PR3 gesucht. Die Kombination aus cANCA und Nachweis von Antikörpern gegen PR3 im ELISA wird bei ca. 85 % der Patienten mit aktiver generalisierter GPA nachgewiesen, pANCA und Antikörper gegen MPO bei ca. 10 %. Dagegen haben nur ca. 50 % der Patienten mit limitierter GPA ANCA (■ Tab. 7.3).

Die Spezifität der PR3-ANCA ist zwar hoch, sie können aber auch gelegentlich bei chronischen Infekten auftreten. Daher ist der Ausschluss von Infekten ein wesentlicher Bestandteil der Abklärung bei Verdacht auf GPA. Angesichts der Konsequenz einer langen Immunsuppression sollte daher eine Diagnosesicherung durch eine Biopsie angestrebt werden. Eine Biopsie aus dem HNO-Bereich ist wegen der leichten Zugänglichkeit am einfachsten. Die Sensitivität dieser Biopsie für den Nachweis von Granulomen liegt aber nur bei ca. 30 %. Bei fortbestehendem Verdacht auf GPA trotz unauffälliger Biopsie sollte mehrfach biopsiert werden.

■ Tab. 7.3 Vorkommen von ANCA bei Vaskulitiden

Erkrankung	pANCA (%)	cANCA (%)
Granulomatose mit Polyangiitis	10	85
Mikroskopische Polyangiitis	45–80	15–45
Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	60	10
Polyarteriitis nodosa	15	5

Daneben können Biopsate auch aus Muskel, Haut, N. suralis oder Niere sinnvoll sein.

In betroffenen Arealen der Haut kann eine leukozytoklastische Vaskulitis ohne oder fast ohne Ablagerungen von Komplement oder Immunglobulinen (pauci-immun) nachgewiesen werden, in der Niere eine nekrotisierende, pauci-immune Glomerulonephritis.

Weitere wichtige bildgebende Verfahren in der initialen Abklärung und der Verlaufskontrolle der Patienten sind Röntgen und CT des Thorax sowie eine MRT der Nasennebenhöhlen und des ZNS. Mit dieser Methodik können am besten Granulome im Kopfbereich nachgewiesen werden, die im Verlauf oft therapieresistent sind. Auffällige MRT-Befunde bei Beteiligung des ZNS können eine Kontrastmittelaufnahme der Meningen, Infarkte/Blutungen, eine Hirnatrophie oder auch Läsionen der weißen Substanz sein.

Die Liquoranalytik kann bei Beteiligung des ZNS ein entzündliches Liquorsyndrom aufzeigen, und eine intrathekale Synthese von ANCA wurde beschrieben.

■ Therapie

Die initiale Standardbehandlung der GPA, u. a. bei neurologischer Beteiligung, besteht in der Kombination von Prednisolon (1 mg/kg KG) und Cyclophosphamid oder alternativ der Behandlung mit Rituximab.

Nach Beginn einer Cyclophosphamidtherapie wird die Dosis des Prednisolons nach Erreichen einer Remission allmählich reduziert, sodass die Dosis nach 3 Monaten in der Regel kleiner als 10 mg/Tag ist. Cyclophosphamid sollte angesichts geringerer Nebenwirkungen gegenüber der oralen Applikation besser als i.v. Bolustherapie erfolgen. Nach neueren Analysen ist die Remissionsinduktion mit 750–1000 mg/m² alle 4 Wochen sogar leicht effektiver als mit oralem Cyclophosphamid. Die Bolustherapie wird sechsmal in vierwöchentlichen Abständen verabreicht.

In einer 2010 publizierten prospektiven Studie war eine initiale Therapie mit Rituximab im Vergleich mindestens ebenso erfolgreich in der Erreichung einer Remission wie

die Behandlung mit Cyclophosphamid/Prednisolon. Rituximab wurde mittlerweile für die Remissionsinduktion bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden zugelassen.

Nach erfolgreicher Induktionstherapie wird eine remissionserhaltende Therapie begonnen. Hier hat sich Azathioprin (2 mg/kg KG) als effizient erwiesen. Als Alternativen können Leflunomid, Methotrexat, Mycophenolatmofetil (MMF) oder Ciclosporin A eingesetzt werden. In einer französischen Studie war die Erhaltungstherapie mit 500 mg Rituximab alle 6 Monate signifikant besser in der Remissionserhaltung als die Vergleichstherapie mit Azathioprin 2 mg/kg/Tag. Eine Zulassung für die Erhaltungstherapie mit Rituximab besteht allerdings noch nicht.

■ Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 75 %. Die häufigsten Todesursachen sind Infektionen, respiratorisches bzw. renales Versagen, Malignome und Myokardinfarkt.

7.3.2 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (alter Name: Churg-Strauss-Syndrom)

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist eine systemisch-entzündliche Erkrankung mit allergischer Rhinitis, Asthma und Eosinophilie im peripheren Blut. Die EGPA ist eine Vaskulitis kleiner und mittlerer Arterien und Venen, mit extravaskulärer eosinophiler granulomatöser Entzündung. Die Inzidenz liegt in Deutschland bei ca. 1 : 100.000. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 40 Jahre.

■ Ätiologie/Pathogenese

Die Ätiologie und genaue Pathogenese der EGPA sind unbekannt. ANCA können zwar bei bis zu 50 % der Patienten nachgewiesen werden. Es ist aber nicht klar, ob diese Autoantikörper pathogen sind. Als genetische Risikofaktoren konnten bislang HLA-DRB1*07 und HLA-DRB4

sowie Polymorphismen des Interleukin(IL)-10-Gens identifiziert werden.

■ Symptome

In der Regel beginnt die Erkrankung mit einem Prodromalstadium, in dem eine allergische Rhinitis, eine asthmoide Bronchitis oder ein Asthma bronchiale auftreten können. Im Generalisationsstadium der GPA kommt es zur Entwicklung einer systemischen Vaskulitis mit Hypereosinophilie und extravaskulären Granulomen. Die am häufigsten betroffenen Organe sind die Lunge (Asthma bei bis zu 95 %, pulmonale Infiltrate bei bis zu 80 % der Patienten, eosinophiler Pleuraerguss), die Haut (Eruptionen bei ca. 70 %, subkutane knotige Granulome an den Extremitäten ca. 50 %) und das Nervensystem. Insbesondere die schmerzhafteste Mononeuritis multiplex tritt bei ca. 70 % der Patienten auf. Sie ist meistens mit dem Nachweis von ANCA assoziiert, während bei den Patienten ohne ANCA eher eine schmerzhafteste Mono- oder sensomotorische Polyneuropathie vorkommt, die durch eine Gewebsinfiltration mit Eosinophilen hervorgerufen wird. Eine ZNS-Manifestation mit kranialer Neuropathie und ischämischer Optikusneuropathie betrifft bis zu 25 % der Patienten. Enzephalopathien, Hirninfarkte oder intrazerebrale Blutungen sind dagegen deutlich seltener.

Ferner können eine segmentale Glomerulonephritis (bis 40 %) und eine kardiale Beteiligung (ca. 50 %) vorkommen. Die kardiale Manifestation mit Klappeninsuffizienz, Perikarderguss, endomyokardialer Beteiligung, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz ist die wohl schwerste Organbeteiligung und ist für die Hälfte der Todesfälle an der EGPA verantwortlich.

■ Diagnostik

Die Diagnose einer EGPA wird vermutet, wenn eine ausgeprägte Eosinophilie (meist über 1500/μl), Asthma und eine allergische Rhinitis bestehen. Ferner sind die Entzündungsparameter und das IgE im Serum meist erhöht. Der ANCA ist nur bei bis zu 50 % der

Patienten erhöht. Bei der EGPA wird wie bei der mikroskopischen Polyangiitis im Immunfluoreszenztest ein pANCA nachgewiesen, im ELISA ist dieser überwiegend gegen Myeloperoxidase (MPO) gerichtet. Ein pANCA an sich wird bei vielen chronischen Entzündungen gehäuft beobachtet. Die Kombination des pANCA in der Immunfluoreszenz mit dem Nachweis der MPO-Spezifität im ELISA erhöht die Spezifität für eine Vaskulitis (EGPA und MPA) deutlich. Die beste diagnostische Bestätigung der EGPA ist aber eine Biopsie, die meistens aus der Lunge, der Haut, dem HNO-, oder Muskel-Nerv-Bereich entnommen wird. In solchen Biopsien können eine Gewebeeosinophilie, eine Vaskulitis oder Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen und im Kern nekrotischen Eosinophilen nachgewiesen werden.

Als bildgebende Diagnostik ist in der Abklärung bei Verdacht auf EGPA ein Röntgen des Thorax indiziert, in dem Infiltrate, eine hiläre Lymphadenopathie oder ein Pleuraerguss auffallen können. Bei trotz des konventionellen Röntgenbilds noch unklarer Dyspnoe sollte eine HR-CT erfolgen, in der Milchglastrübungen auffallen können. Bei einem solchen Befund ist eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) indiziert, um eine Lungenbeteiligung der EGPA mit Eosinophilie in der BAL von Infektionen, alveolärer Hämorrhagie oder Malignomen zu unterscheiden.

Bei Verdacht auf eine Beteiligung des ZNS sollte zunächst eine kraniale Kernspintomographie mit MR-Angiographie erfolgen.

Die ACR hat sechs Kriterien für die Klassifikation der EGPA bei Patienten mit dokumentierter Vaskulitis erarbeitet. Bei Nachweis von mindestens vier dieser Kriterien beträgt die Spezifität 99 % und Sensitivität 85 %.

ACR-Kriterien zur Klassifikation der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis

- Asthma bronchiale
- Eosinophilie (> 10 % im Differenzialblutbild)

- Allergie
- Mono-/Polyneuropathie
- Lungeninfiltration (migratorisch, transitorisch)
- Paranasale Sinusauffälligkeit
- Histologisch: Blutgefäß mit extravaskulärer Eosinophilenakkumulation

Zu den häufigsten Differenzialdiagnosen zählen eosinophile Pneumonien, die allergisch bronchopulmonale Aspergillose, das Hyper-eosinophilen-Syndrom, die Granulomatose mit Polyangiitis und die mikroskopische Polyangiitis.

Therapie

Die Wahl der initialen Therapie hängt von der Aktivität und Organbeteiligung der EGPA ab. Für deren Beurteilung können sowohl der „Five Factors Score“ (FFS) als auch der Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) verwendet werden. Der FFS ist dafür wohl besser geeignet, denn er führt zu einer therapeutischen Konsequenz (s. unten).

Five Factors Score (FFS)

- Herzbeteiligung
- Gastrointestinale Beteiligung (Blutung, Perforation, Infarkt, Pankreatitis)
- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,58 mg/dl bzw. 140 µmol/l)
- Proteinurie (> 1 g/Tag)
- ZNS-Beteiligung

Für die Anwesenheit jedes Faktors wird 1 Punkt vergeben.

Bei einem FFS < 1 wird nur eine Monotherapie mit Prednisolon 1 mg/kg KG empfohlen, bei sehr schweren Verläufen ggf. auch Beginn mit i.v. Puls von je 1 g Methylprednisolon über 3–5 Tage. Die Dosis des Prednisolons sollte nach Remission der Symptome langsam in einen niedrigdosierten Bereich reduziert

werden. Wir setzen die Cortisontherapie erst nach 2 Jahren ab. Bei über 90 % der Patienten mit einem FFS von < 1 werden mit einer Steroidmonotherapie langdauernde Remissionen erreicht.

Bei einem FFS von mindestens 1, in aller Regel damit auch bei neurologischer Beteiligung, ist dagegen eine zusätzliche Immunsuppression indiziert. Bei milderen Formen und ggf. bei einem FFS von 1 werden Azathioprin (2 mg/kg KG) oder Methotrexat bzw. auch Ciclosporin A oder Interferon-alpha eingesetzt. Bei schweren Verläufen erfolgt die initiale Immunsuppression mit Cyclophosphamid. Die intravenöse Applikation mit 600–750 mg/m² alle 4 Wochen ist vom Nebenwirkungsprofil her günstiger als die orale Applikation. Nach Erreichen einer Remission nach ca. 6 Monaten kann die Immunsuppression auf Azathioprin (2 mg/kg KG) oder Methotrexat umgesetzt werden.

■ Prognose

Die Prognose der EGPA hängt von der Ausprägung des Krankheitsbilds am Anfang ab. Die 5-Jahres-Mortalität beträgt 12 %, wenn keiner der FFS-Faktoren vorliegt, 26 % bei Anwesenheit von einem und 46 % bei Anwesenheit von mindestens drei Faktoren.

7.3.3 Mikroskopische Polyangiitis

Die mikroskopische Polyangiitis (MPA) ist eine nekrotisierende nichtgranulomatöse Angiitis kleiner Gefäße. Sie ist häufig mit Lungen- und Nierenbeteiligung und dem Nachweis eines pANCA assoziiert. Eine periphere neurologische Beteiligung, überwiegend als Mononeuritis multiplex, betrifft bis zu 20 % der Patienten, eine ZNS-Beteiligung ist sehr selten.

■ Epidemiologie

Die Inzidenz der Erkrankung liegt bei ca. 4 auf 1 Mio. Einwohner. Die Prävalenz beträgt ca. 1–3 Fälle pro 100.000 Einwohner. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

■ Symptome

Die MPA befällt bevorzugt Lunge und Nieren. Etwa 50 % der Patienten haben als frühe Symptome eine B-Symptomatik mit Fieber, Gewichtsverlust und Myalgien. Ein Hautausschlag, oft als Folge einer leukozytoklastischen Vaskulitis, betrifft ebenfalls bis zu 50 % der Patienten. Die am häufigsten betroffenen Organe sind die Lunge und die Nieren. Eine Glomerulonephritis mit Proteinurie, Erythrozytenzylindern im Urin und Niereninsuffizienz betrifft die Mehrheit der Patienten, ebenso die Lungenbeteiligung, die sich klinisch durch Hämoptysen, Dyspnoe oder Husten äußern kann. Die häufigste neurologische Manifestation ist die Mononeuritis multiplex. Eine ZNS-Symptomatik (Enzephalopathie, epileptische Anfälle) ist dagegen deutlich seltener.

■ Diagnostik

Entzündungsparameter wie die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und das CRP sind erhöht. In der Labordiagnostik ist der ANCA von überragender Bedeutung, der bei der MPA im Immunfluoreszenztest meist ein perinukleäres Muster hat (pANCA). Der pANCA ohne Nachweis einer Spezifität für die Myeloperoxidase ist noch unspezifischer für eine Vaskulitis als der cANCA und wird u. a. bei $\frac{1}{3}$ der SLE-Patienten, aber auch bei chronischen Infekten beobachtet. Der Nachweis der Bindung des pANCA an Myeloperoxidase (MPO) im ELISA erhöht die Spezifität für eine ANCA-assoziierte Vaskulitis dagegen deutlich.

Trotz der hohen Spezifität des MPO-ANCA sollte angesichts der Perspektive einer langen Immunsuppression die histologische Bestätigung der Vaskulitis angestrebt werden. Geeignete Biopsien können bei entsprechender Beteiligung aus der Haut, der Niere oder in einer offenen Lungenbiopsie gewonnen werden. Bei Nervenbeteiligung kann auch eine Suralisbiopsie erfolgen. Histologisch kann eine nekrotisierende Vaskulitis nachgewiesen werden, die sich nicht von der bei PAN unterscheidet. Die PAN ist aber auf mittlere Arterien begrenzt, während die MPA auch

Arteriolen, Venulen und Kapillaren befällt. Immunglobulin und Komplementablagerungen sind nicht oder nur minimal vorhanden (pauci-immune Vaskulitis). Im Unterschied zur GPA, die auch mit ANCA assoziiert ist und oft Nieren und Lunge befällt, werden bei der MPA keine Granulome gebildet. Die GPA ist meistens mit PR3-ANCA, die MPA dagegen mit MPO-ANCA assoziiert. Die Beteiligung der oberen Atemwege ist seltener bei der MPA.

■ Therapie

Für die Therapie der MPA gelten dieselben Prinzipien wie bei der GPA. Bei schwerer Organbeteiligung inklusive neurologischer Beteiligung erfolgt die initiale Behandlung mit Cyclophosphamid und Prednisolon oder mit Rituximab.

■ Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate der MPA liegt bei ca. 75 %.

7.4 Kryoglobulinämische Vaskulitis

■ Definition

Kryoglobuline sind mono- oder polyklonale Immunglobuline, die bei Kälte präzipitieren. Ablagerungen von solchen Immunkomplexen auf Gefäßwänden können eine Vaskulitis induzieren. Kryoglobuline werden anhand ihrer Zusammensetzung in drei Typen differenziert:

- Typ I: Monoklonale Kryoglobulinämie (meist IgM)
- Typ II: Gemischte Kryoglobulinämie mit einer monoklonalen und einer gemischten Komponente
- Typ III: Gemischte Kryoglobulinämie mit reiner polyklonaler Komponente

Die Typ-I-Kryoglobulinämie ist mit lymphoproliferativen Erkrankungen (multiples Myelom, Morbus Waldenström, monoklonale

Gammopathie unbestimmter Signifikanz), die Typ-II-Kryoglobulinämie mit Hepatitis C, die Typ-III-Kryoglobulinämie mit Kollagenosen assoziiert.

Die essenzielle kryoglobulinämische Vaskulitis wurde als Vaskulitis mit Ablagerung von Kryoglobulinen definiert, die kleine Gefäße (Kapillaren, Venulen und Arteriolen) betrifft und mit dem Nachweis von Kryoglobulinen im Serum assoziiert ist.

■ Epidemiologie

Die genaue Prävalenz der kryoglobulinämischen Vaskulitis ist unbekannt, liegt aber bei ca. 1 : 100.000. Frauen sind etwa dreimal häufiger betroffen als Männer, das Erstmanifestationsalter liegt im Mittel bei 40–50 Jahre. Bei mindestens 80 % der Patienten liegen gemischte Kryoglobulinämien vor.

■ Krankheitsbild

Neurologische Manifestationen, vorwiegend periphere Neuropathien, kommen vor allem bei der gemischten Kryoglobulinämie vor, sodass diese hier genauer vorgestellt wird.

Praktisch alle Patienten mit kryoglobulinämischer Vaskulitis haben initial eine Hautbeteiligung, bevorzugt an den unteren Extremitäten. Palpable Purpura sind das mit einer Prävalenz von > 90 % häufigste Primärsymptom der gemischten kryoglobulinämischen Vaskulitis (■ Abb. 7.1). Neurologische Manifestationen



■ Abb. 7.1 Palpable Purpura bei einem Patienten mit kryoglobulinämischer Vaskulitis

sind die zweithäufigste Organbeteiligung. Bis zu 90 % der Patienten mit gemischter kryoglobulinämischer Vaskulitis leiden an einer peripheren Neuropathie (sensomotorische Polyneuropathien, Plexusneuritis und Mononeuritis multiplex). Eine Beteiligung des ZNS mit Leukenzephalopathie ist ebenfalls beschrieben.

Als weitere Organbeteiligungen kommen entzündliche Veränderungen in der Niere, überwiegend mit membranoproliferativer Glomerulonephritis vor. Die Glomerulonephritis manifestiert sich dann mit Proteinurie und Erythrozytenzylindern im Urin und kann zu nephrotischem Syndrom bzw. akutem Nierenversagen führen. Etwa 50 % der Patienten leiden an Arthralgien/Myalgien, eine Arthritis bzw. Myositis ist dagegen seltener. Bei bis zu 50 % der Patienten tritt eine Lungenbeteiligung auf. Klinisch manifestiert sich diese Komplikation mit Dyspnoe, trockenem Husten oder Pleuritis, radiologisch durch interstitielle Infiltrate.

■ Diagnostik

Bei peripheren Neuropathien und palpablen Purpura, akraler Zyanose oder Raynaud-Syndrom müssen Kryoglobuline im Serum der Patienten bestimmt werden.

Die Serumprobe muss hierzu in vorgewärmten Röhrchen idealerweise vor Ort im Labor abgenommen, als zweitbeste Möglichkeit bei 37 °C ins Labor transportiert werden. Wird das Blut vorher abgekühlt, so präzipitieren die Kryoglobuline zusammen mit dem Blutkuchen und können dann nicht mehr nachgewiesen werden. Im Labor wird das Blut bei 37 °C präzipitiert. Das warme Serum, das bei korrekter Behandlung noch die Kryoglobuline enthält, wird vom Blutkuchen getrennt und dann bei 4 °C im Kühlschrank bis zu 7 Tage stehen gelassen, da die Präzipitation lange dauern kann. In der weiteren Diagnostik sollte der Kryokrit (Anteil des Präzipitats am ursprünglichen Serumvolumen) zur Verlaufskontrolle und die Zusammensetzung des Präzipitats (monoklonal oder gemischt) mittels Immunfixation beurteilt werden.

Da die Rate falsch-negativer Befunde in der Labordiagnostik der Kryoglobulinämie hoch ist, sollten die Laboruntersuchungen bei fortbestehendem Verdacht auf eine Kryoglobulinämie wiederholt werden.

Bei gemischter Kryoglobulinämie sollten zur Ursachenabklärung antinukleäre Antikörper und eine Hepatitis-C-Serologie bestimmt werden. Auch eine HIV-Serologie ist sinnvoll, da bei 2–15 % der HIV-Patienten, insbesondere solcher ohne antiretrovirale Therapie, Kryoglobuline nachgewiesen wurden. Bei der monoklonalen Typ-I-Kryoglobulinämie, die deutlich seltener mit neurologischen Symptomen assoziiert ist, muss dagegen eine hämatologische Diagnostik hinsichtlich einer lymphoproliferativen Erkrankung erfolgen.

■ Histologie

Die endgültige Sicherung einer Vaskulitis ist letztlich nur durch eine Biopsie möglich. Bei der kryoglobulinämischen Vaskulitis sind die Purpura auf der Haut leicht zugänglich und sollten daher biopsiert werden. In der Biopsie wird bei leukozytoklastischer Vaskulitis ein vorwiegend neutrophiles perivaskuläres Infiltrat um kutane postkapilläre Venulen nachgewiesen. Zusätzlich zur Lichtmikroskopie muss aus differenzialdiagnostischen Erwägungen eine immunhistologische Aufarbeitung der Biopsiepräparate erfolgen, in der Ablagerungen von Immunkomplexen (mit Immunglobulinen und Komplement) nachgewiesen werden.

■ Therapie

Bei schon bestehenden neurologischen Manifestationen einer kryoglobulinämischen Vaskulitis besteht immer eine Behandlungsindikation. Die Art der Therapie hängt von der Grunderkrankung ab:

Bei lymphoproliferativer Erkrankung mit Typ-I-Kryoglobulinämie erfolgt eine Behandlung der Grunderkrankung durch Chemotherapie, die von Hämatologen durchgeführt und überwacht werden sollte. Bei Morbus

Waldenström wird initial meist mit Chlorambucil und Glukokortikosteroiden behandelt.

Bei gemischter Kryoglobulinämie und Hepatitis-C-Infektion sollte zunächst die Hepatitis C behandelt werden. Bei schweren Komplikationen der Vaskulitis (Polyneuropathie, Glomerulonephritis) kann vorher eine Behandlung mit Glukokortikosteroiden erforderlich sein, die aber das Ansprechen auf eine antivirale Therapie vermindern kann.

Die neuen Therapien der Hepatitis-C-Infektion führen bei über 90 % der Patienten zu anhaltenden Remissionen.

Bei fehlendem Ansprechen oder Rezidiven wird die kryoglobulinämische Vaskulitis, besonders bei Glomerulonephritis und Polyneuropathie, mit Glukokortikosteroiden behandelt. In der Regel reichen diese alleine bei schweren Verläufen nicht aus und es werden daher zusätzlich Immunsuppressiva wie Azathioprin oder bei schweren Verläufen Cyclophosphamid eingesetzt. Zur Therapie von Purpura, Arthralgien und Fatigue reichen Dosierungen von 0,25–0,5 mg/kg/Tag an Prednisolon aus, während bei Glomerulonephritis, Serositis oder Polyneuropathie initial höhere Dosierungen (0,5–2 mg/kg/Tag) erforderlich sind. Größere kontrollierte Studien existieren mit diesen Medikamenten nicht, die Wirkung wird aber in zahlreichen Fallberichten dokumentiert. Die Symptome der Vaskulitis werden durch immunsuppressive Therapien gut kontrolliert. Derzeit bestehen keine Bedenken gegen eine immunsuppressive Therapie bei Hepatitis C, anders als bei der Hepatitis B.

Bei sehr schweren bzw. lebensbedrohlichen Komplikationen kann die Plasmapherese eingesetzt werden. Anschließend sollte Cortison oder besser Cyclophosphamid gegeben werden, um zu verhindern, dass nach Abschluss der Plasmapherese eine verstärkte Produktion von Kryoglobulinen auftritt. Die Therapie ist allerdings sehr teuer und erfordert eine stationäre Aufnahme.

Sehr vielversprechend ist die neue Behandlungsoption der kryoglobulinämischen Vaskulitis mit Rituximab. Sie führte in kleineren

Studien bei ca. 80 % der Patienten zu einer kompletten Remission der kutanen Vaskulitis, zu einer Verbesserung der Polyneuropathie und des Kryokrit, allerdings auch zu einem Anstieg der HCV-Replikation.

7.5 Behçet-Syndrom

Das Behçet-Syndrom ist eine Kleingefäß-Vaskulitis mit Beteiligung der Venen und wird von oralen und genitalen Ulzerationen und einer Uveitis charakterisiert. Die Krankheit wurde nach dem türkischen Dermatologen Hulusi Behçet benannt, der 1924 den ersten Fallbericht schrieb.

Die Ätiologie der Krankheit ist unbekannt. Es wird ein infektiöser Trigger als Auslöser der Autoimmunerkrankung diskutiert, u. a. wurde an die in der Mundhöhle vorkommenden Keime Herpes simplex virus (HSV), Streptococcus species, Staphylococcus species und Escherichia coli gedacht. Zusätzlich liegt eine erbliche Prädisposition vor. Zumindest bei den türkischen Patienten ist die Erkrankung mit HLA-B51 assoziiert.

■ Epidemiologie

Die Prävalenz des Behçet-Syndroms liegt in Deutschland bei 1 auf 500.000 Einwohner, in der Türkei jedoch bei 300–500 auf 100.000. Auch in den Ländern entlang der alten Seidenstraße (Japan, Korea, China, Iran) kommt die Krankheit häufiger vor und die Prävalenz beträgt dort ca. 20 auf 100.000 Einwohner. Dort sind Männer zwei- bis dreimal so häufig betroffen als Frauen, auch verläuft die Krankheit bei Männern schwerer und eine neurologische Beteiligung ist häufiger. Bei Deutschen erkranken dagegen Frauen etwas häufiger als Männer. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

■ Klinik und Diagnostik

Die Leitsymptome des Behçet-Syndroms sind eine aphthöse Stomatitis mit oralen Ulzerationen und rezidivierende genitale Ulzerationen, ferner eine Uveitis und Hautveränderungen.

■ ■ Diagnosekriterien des Behçet-Syndroms

1990 entwickelte die „International Study Group for Behçet's Disease“ Diagnosekriterien für die Erkrankung. Zuvor war die Prävalenz von diversen Symptomen bei 914 Patienten mit Behçet-Syndrom mit der in Kontrollgruppen verglichen worden. Als Diagnosekriterien wurden Symptome ausgewählt, die mit hoher Sensitivität und Spezifität mit dem Behçet-Syndrom assoziiert waren. Da 97 % der Patienten an rezidivierenden oralen Ulzerationen litten, wurde dieses Symptom als obligates Diagnosekriterium festgelegt. Zusätzlich müssen mindestens zwei weitere typische Komplikationen vorliegen:

- Rezidivierende orale Ulzerationen (aphthös oder herpetiform, mindestens dreimal in 12 Monaten) **und** zwei der folgenden klinischen Zeichen:
- Rezidivierende genitale Ulzerationen
- Augenläsionen (Uveitis, retinale Vaskulitis, Glaskörperinfiltration)
- Hautläsionen (Erythema-nodosum-ähnliche Läsionen, Pseudofollikulitis, papulopustulöse oder acneiforme Läsionen)
- Positiver Pathergietest (Bildung einer sterilen erythematösen Papel mit einem Durchmesser von mindestens 2 mm 48 Stunden nach Hautstich mit einer 22-24er sterilen Nadel).

Grundsätzlich ist die Behçet-Krankheit eine Multisystemerkrankung vaskulitischer Genese, bei der neben Haut/Schleimhäuten und Augen die Gelenke (Mono- oder Oligoarthritis), der Magen-Darm-Trakt (Schleimhautulzerationen im Ileum oder Zökum), die Lunge (Pulmonalarterienarteriitis) und die Aorta bzw. Extremitätengefäße (Thrombophlebitis, Arteriitis mit Entwicklung von Pseudoaneurysmen) betroffen sein können.

Orale Aphthen treten bei insgesamt 97 % der Patienten auf und sind bei 70 % der Patienten das erste Symptom. Sie treten schubweise mit meist ca. 3–5 Schüben pro Jahr auf und heilen ohne Hinterlassung von Narben ab. Die genitalen Ulzerationen zeigen sich im Bereich von Skrotum oder Labien und

hinterlassen Narben, nach denen im Intervall gesucht werden kann.

Die Augenbeteiligung mit Uveitis, Hypopyon und retinaler Vaskulitis tritt in der Anfangsphase der Erkrankung auf und ist bei ca. 10 % der Patienten das Erstsymptom. Beim häufigen Auftreten der posterioren Uveitis kann es zur Erblindung kommen. Das Behçet-Syndrom gehört in der Türkei zu den häufigsten Ursachen der Erblindung überhaupt.

Die Vaskulitis ist mit einer Vielzahl von Symptomen assoziiert, je nach Lokalisation der Entzündung. Die Beteiligung der Venen äußert sich als superfizielle Thrombophlebitis, die mit einem Erythema nodosum verwechselt werden kann. Auch besteht eine Neigung zu tiefer Venenthrombose. Thrombosen in zerebralen Venen wurden bei 8 % der Patienten beschrieben. Eine Vaskulitis großer Gefäße ist mit Pulmonalarterienaneurysmen assoziiert. Diese Komplikation führt zu einer hohen Letalität.

Zu den Hautveränderungen zählen das Erythema nodosum, Pseudofollikulitiden und papulopustuläre Läsionen. Eine papulopustulöse nichtspezifische Reaktion 24–48 Stunden nach lokalem Nadelstich wird als positiver Pathergietest bezeichnet. Die entstehende Pustel ist steril.

Eine Arthritis bzw. Arthralgien betreffen die Mehrheit der Patienten. Es sind überwiegend größere Gelenke der unteren Extremitäten betroffen. Die Arthritis ist nichterosiv und meist asymmetrisch. Die Arthritis verläuft in Schüben und nur selten chronisch-progredient. Der Gastrointestinaltrakt ist bei ca. 10 % der Patienten beteiligt. Tiefe Ulzera, besonders in der Ileozökalregion und im Ösophagus, führen zu Blutungen und Bauchschmerzen. Renale Komplikationen betreffen ca. 10 % der Patienten und führen zu Proteinurie bei Glomerulonephritis. Auch eine Amyloidose kann auftreten. Auch das Herz kann bei 10 % der Patienten betroffen sein. Als Manifestationen wurden eine Vaskulitis bzw. Thrombosen der Koronargefäße, Perikarditis, Myokarditis und Endokarditis beschrieben. Bei den meisten Patienten kommt es zu kognitiven Störungen mit Störungen im Kurzzeitgedächtnis und der

Merkfähigkeit. Ferner kommt es zu Sprach- und Schluckstörungen sowie akuter Taubheit. Krampfanfälle sind seltener.

■ Laboruntersuchungen

Diagnostische Marker des Behçet-Syndroms gibt es nicht. CRP und BKS korrelieren mit der entzündlichen Aktivität der Erkrankung und sind in den Schüben meistens erhöht.

■ Neurologische Manifestationen des Behçet-Syndroms

Neurologische Symptome finden sich bei 10–30 % der Patienten und treten fast nie als Erstsymptom der Erkrankung, sondern erst mit einer Latenz von 1–8 Jahren nach der Erstmanifestation auf.

Es werden eine parenchymatöse und eine vaskuläre Form des Neuro-Behçet unterschieden.

Fokale neurologische Manifestationen sind die häufigste Manifestation der parenchymatösen Form des Neuro-Behçet und können Folge von Läsionen im Hirnstamm, im Marklager, im kortikospinalen Trakt und in den Basalganglien sein. Eine zerebelläre Beteiligung ist dagegen selten.

Das häufigste Symptom sind Kopfschmerzen. Je nach Ort der Schädigung treten Pyramidenbahnzeichen, Paresen oder enzephalopathische Symptome mit Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörung auf. Seltener sind sensible Symptome, epileptische Anfälle und intrazerebrale Blutungen beschrieben. Anhand von histologischen Untersuchungen sind die Parenchymläsionen Ausdruck von entzündlichen Infiltraten, Gliose, Nekrose und Verlust von Neuronen. Eine Vaskulitis wird dagegen in den parenchymatösen Läsionen selten nachgewiesen, sondern betrifft eher größere Gefäße im ZNS. Als Folge einer solchen Vaskulitis können ischämische Insulte, Aneurysmen und Subarachnoidalblutungen auftreten. Bei der parenchymatösen Form des Neuro-Behçet können in der MR-Tomographie (T2-Wichtung) multiple Läsionen im Hirnstamm und Mittelhirn, die bis in die Basalganglien und das Marklager reichen und

als akute Läsionen Kontrastmittel aufnehmen, dargestellt werden.

Bei der Untersuchung des Liquors finden sich meistens eine Pleozytose und eine Blutliquorschrankenfunktionsstörung (erhöhtes Protein, erhöhter Albuminquotient). Eine intrathekale Synthese von IgG ist selten beschrieben, und positive oligoklonale Banden sind, wenn überhaupt, meist nur passager nachweisbar.

Das Leitsymptom des selteneren vaskulären Neuro-Behçet (ca. 20 % aller Neuro-Behçet-Fälle) ist eine intrakranielle Hypertension als Folge von Sinusthrombosen. Als Symptom der Sinusthrombose treten häufig Kopfschmerzen auf, bei sekundärer Parenchymschädigung können weitere fokale neurologische Symptome vorkommen. Die Thrombosen können mittels MR-Angiographie oder CT-Angiographie dargestellt werden. Beim vaskulären Neuro-Behçet ist der Liquor normal, ein erhöhter Öffnungsdruck bei intrakranieller Hypertension kommt vor.

■ Prognose

Die Prognose des Neuro-Behçet hängt von der Art der Manifestationen ab. Sie ist ungünstiger bei hoher Attackenfrequenz mit inkompletter Erholung, progredientem Verlauf und zerebellären Symptomen. Auch ein entzündlicher Liquorbefund mit hoher Zellzahl erscheint prognostisch ungünstig. Der Symptombeginn des parenchymatösen Neuro-Behçet ist in der Regel akut, der Verlauf schubförmig und die Prognose eher ungünstig. In einer dreijährigen Verlaufsuntersuchung litten 90 % der Patienten mit nachgewiesenen entzündlichen Veränderungen im Liquor an progredienter Behinderung, weiteren neurologischen Manifestationen oder verstarben. Die Prognose des vaskulären Neuro-Behçet ist dagegen besser. Nur 25–30 % der Patienten mit normalem Liquorbefund erlitten innerhalb einer dreijährigen Kontrolle Rezidive.

■ Therapie

Die Therapie des Behçet-Syndroms hängt von der Art der Manifestation ab, es gibt keine

evidenzbasierte Standardtherapie. Gegen die oralen und genitalen Aphthen werden bei leichteren Verläufen topische oder ggf. systemische Steroide im Schub eingesetzt. Bei häufigen Schüben kann prophylaktisch mit Colchizin oder ggf. mit Immunsuppressiva wie Azathioprin behandelt werden. Solche Therapien und auch Sulfasalazin und Interferon-alpha sind auch bei der Arthritis hilfreich. Bei Augenbeteiligung hat sich insbesondere eine Interferontherapie bzw. Ciclosporin als effektiv erweisen. Bei schweren Verläufen können auch TNF-Blocker eingesetzt werden. Ulzera im Darm können in Schüben mit Cortison und zur Remissionserhaltung mit Sulfasalazin oder Azathioprin behandelt werden. Bei schweren Vaskulitiden, insbesondere mit Aneurysmen der Pulmonalarterie, wird initial mit Cyclophosphamidpulstherapie und anschließender Remissionserhaltung z. B. mit Azathioprin behandelt.

■ Therapie der neurologischen Manifestationen

Im Schub kann mit Kortikosteroiden als intravenöse Pulstherapie (500–1000 mg Methylprednisolon) über 5–7 Tage behandelt werden, ein orales Ausschleichen mit initial 1 mg/kg Prednisolonäquivalent über 2–3 Monate soll frühen Rezidiven vorbeugen. Bei zunehmender Aktivität während der Reduktion kann eine Dauerintervalltherapie mit niedrig dosierten Kortikoiden erforderlich werden. Zur Einsparung von Cortison werden zusätzlich Immunsuppressiva verordnet. In kleineren Studien wurden hier Azathioprin, Chlorambucil, Cyclophosphamid und Methotrexat eingesetzt. Initial wird meist Cyclophosphamid oder auch Chlorambucil eingesetzt, in der Remissionserhaltung dann Azathioprin oder Methotrexat. Ciclosporin A wird beim Neuro-Behçet wegen gelegentlicher ZNS-Nebenwirkungen und dann differenzialdiagnostischen Problemen nur ungern eingesetzt.

Bei Thrombosen, insbesondere Sinusthrombosen, wird systemisch antikoaguliert.

7.6 Primäre Vaskulitis des Zentralen Nervensystems

■ Epidemiologie und Pathogenese

Bei der primären Vaskulitis des Zentralen Nervensystems (Primary Angiitis of the Central Nervous System: PACNS) oder auch isolierten ZNS-Angiitis handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung. Die Inzidenz kann bei mangelnden epidemiologischen Studien nur geschätzt werden: sie liegt bei ca. 1–3 : 1 Mio. Einwohner. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, und Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Die Ursache der PACNS ist unklar. Wie auch bei anderen autoimmun-entzündlichen Prozessen wird angenommen, dass die Erkrankung möglicherweise durch Infektionen wie z. B. durch Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, Varizellen, HI-Virus, Mykoplasmen oder Chlamydien getriggert wird.

Histopathologisch steht eine Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße des ZNS im Vordergrund. Es können sowohl leptomeningeale, kortikale als auch subkortikale Gefäße betroffen sein, wobei es sich überwiegend um Arterien und weniger um Venen handelt. Einzelne Fälle mit rein spinaler Manifestation wurden ebenfalls beschrieben. Histopathologisch können drei verschiedene Subtypen unterschieden werden. Bei den meisten Patienten (58 %) findet sich eine granulomatöse Entzündung. Diese kann mit β -Amyloid-Ablagerungen assoziiert sein und wird dann auch als Amyloid- β -assoziierte Angiitis (ABRA) bezeichnet. Seltener stehen lymphozytäre Infiltrate (28 %) oder eine nekrotisierende Vaskulitis mit fibrinöider Nekrose (14 %) im Vordergrund.

■ Klinische Manifestation

Abhängig von den betroffenen Hirnarealen und Gefäßen kann sich eine primäre ZNS-Angiitis mit sehr unterschiedlichen Symptomen präsentieren. Der klinische Verlauf ist meist subakut schubförmig oder chronisch progredient, wobei im Verlauf sowohl zerebrale Ischämien (40 %) als auch Blutungen (10 %) auftreten können.

Als häufigste subakute Symptomatik werden Kopfschmerzen (40–60 %) und Zeichen einer zerebralen Enzephalopathie mit kognitiven Defiziten und affektiven Auffälligkeiten (40–80 %) beschrieben. Des Weiteren treten fokalneurologische Ausfälle (40–70 %) auf, hierunter am häufigsten eine Hemiparese (40 %) und eine Aphasie (25 %), sowie epileptische Anfälle (20 %), Sehstörungen (35 %) oder auch eine Ataxie (20 %).

■ Diagnose

Die Diagnosestellung einer primären ZNS-Vaskulitis stellt aufgrund des Fehlens spezifischer Diagnosemarker und der Variabilität der klinischen Präsentation häufig eine große Herausforderung dar. Zur Abgrenzung von systemischen Vaskulitiden mit zerebraler Manifestation und anderen Ursachen ist in der Regel eine umfangreiche Zusatzdiagnostik erforderlich.

■ Tab. 7.4 fasst das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine zerebrale Vaskulitis zusammen.

■ Labor- und Liquordiagnostik

Es gibt keinen diagnostischen Test für die PACNS. Systemische Entzündungszeichen mit einem leicht erhöhten CRP oder einer leicht beschleunigten BSG finden sich nur selten. Komplement, Rheumafaktor, ANA, ENA, ANCA, Antiphospholipidantikörper, Immunkomplexe und Kryoglobuline sind negativ, ansonsten muss eine systemische Vaskulitis in Betracht gezogen werden.

Im Liquor zeigen sich häufig unspezifische entzündliche Veränderungen mit einer leichten lympho-monozytären Pleozytose sowie einer Eiweißerhöhung. Oligoklonale Banden sind nur sehr selten beschrieben. Bei mehr als 80 % der Patienten mit histologisch gesicherter PACNS findet sich bei der Erstpunktion ein auffälliger Befund, im Verlauf ist der Liquorbefund fast immer pathologisch. Eine wichtige Rolle spielt die Liquordiagnostik insbesondere für den differenzialdiagnostischen Ausschluss einer infektiösen Genese der zerebralen Vaskulitis oder von Malignomen.

Praxistipp

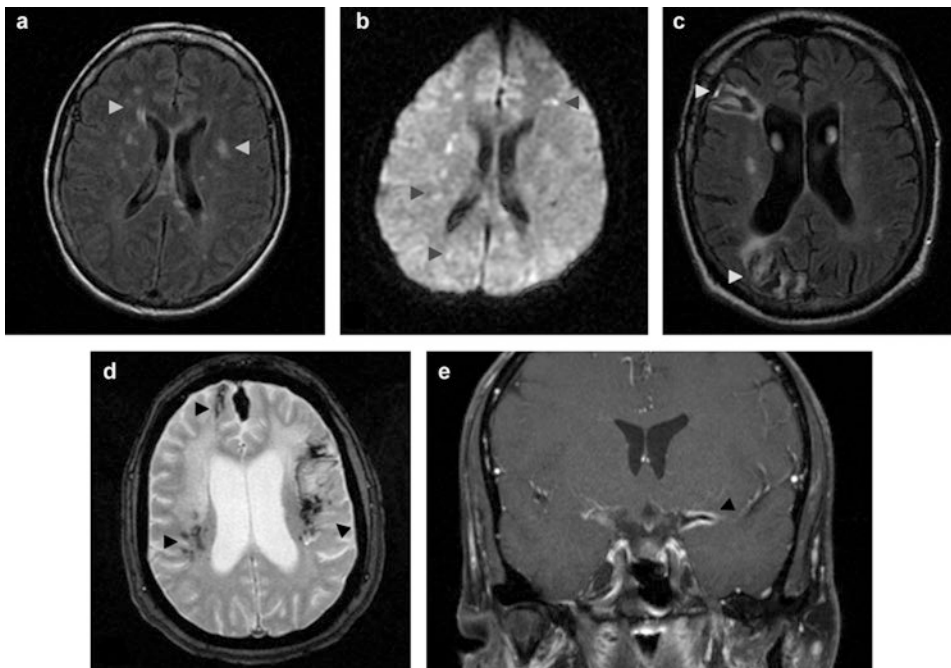
Der Liquor weist in der Regel unspezifische Entzündungszeichen auf und ist bei 80–90 % der Patienten mit bioptisch gesicherter PACNS pathologisch.

■ Bildgebung

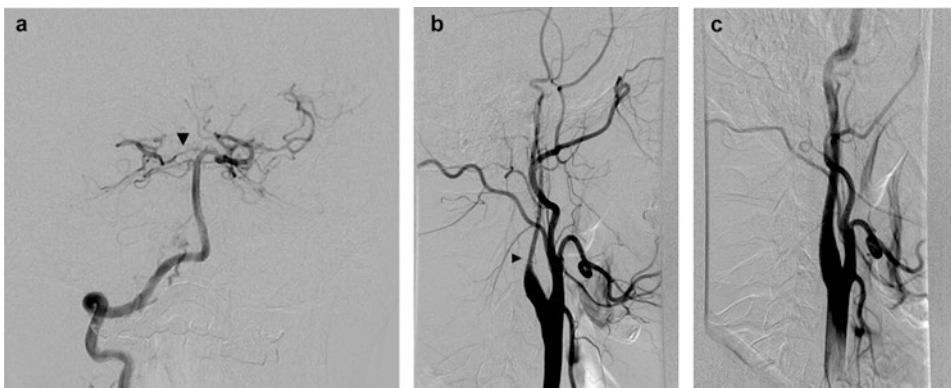
Die Kernspintomographie (MRT) ist in > 95 % der Fälle pathologisch und hat damit eine hohe Sensitivität für die Diagnose einer PACNS. Die MRT-Veränderungen sind jedoch wenig spezifisch (Spezifität 19–38 %). Am häufigsten finden sich multifokale ischämische Läsionen unterschiedlichen Alters, die sowohl im Cortex als auch in der weißen Substanz zu finden sind, meist supratentoriell, selten in Hirnstamm und Zerebellum. Neben ischämischen Läsionen können auch intrazerebrale, seltener auch subarachnoidale Blutungen in der MRT zur Darstellung kommen, wobei insbesondere ältere Blutungsresiduen in den Gradientenechosequenzen (T2*) nachgewiesen werden können. Als Zeichen der floriden Entzündung können einzelne Läsionen Gadolinium aufnehmen. Gelegentlich kommt auch eine isolierte größere tumorähnliche Läsion zur Darstellung. In Einzelfallberichten wurde auch bei histologisch gesicherter Vaskulitis ein normaler MRT-Befund beschrieben (■ Abb. 7.2).

Ergänzend sollte zur Diagnostik einer zerebralen Vaskulitis eine Gefäßdarstellung erfolgen. Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist ähnlich wie die MRT zwar sehr sensitiv (Sensitivität bis 90 %), jedoch ebenso unspezifisch (Spezifität < 30 %). Als Hinweis auf eine Vaskulitis kann die Angiographie Gefäßverengungen oder -verschlüsse, segmentale Erweiterungen, Kalibersprünge und ein sogenanntes „beading“ (perlschnurartige Gefäßveränderungen) aufweisen. Seltener finden sich auch Aneurysmen oder Gefäßdissektionen. Indirekte Zeichen sind eine verlängerte Kreislaufzeit und Kollateralgefäße (■ Abb. 7.3).

■ Tab. 7.4 Basis- und Zusatzdiagnostik bei Verdacht auf zerebrale Vaskulitis	
Basisdiagnostik (obligat)	
Kraniales MRT	T1-, T2-, Flair-, T2*- Sequenzen, Diffusionswichtung, Kontrastmittelgabe, MR-Angiographie
Labor	Differenzialblutbild, BSG, CRP, Kreatinin inkl. GFR, CK, Leber, Gerinnung, Schilddrüsenwerte, Proteinelektrophorese, Rheumafaktor, ANA (wenn pathologisch ENA-Differenzierung), c/pANCA, Antiphospholipidantikörper, Immundefixation, ACE; Bei Fieber Blutkulturen Urinstatus, Hämoccult Serologie: Lues, Borrelien, Hepatitis B und C, HIV
Liquor	Zellzahl, Zytologie, Protein gesamt, oligoklonale Banden, Herpesgruppe, Borrelien, Lues Bei erhöhter Zellzahl Kultur/ggf. Antigene (Bakterien und Pilze)
Ultraschall	Dopplersonographie der intra- und extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße, ggf. auch A. temporalis Oberbauchsonographie
Röntgen	Thorax, ggf. Dünnschicht-CT-Thorax bei Verdacht auf Sarkoidose
Zusatzdiagnostik (fakultativ)	
Labor	LDH, Haptoglobin, Ferritin, Immunglobuline quantitativ, Kryoglobuline, Komplement, Kälteagglutinine, Coombs-Test Serologie: Mykoplasmen, Chlamydien, Toxoplasmose, Zystizerkose Tbc-Diagnostik: Quantiferon-Test, Tine-Test, Tbc-Diagnostik aus Sputum und Urin Katecholamine im Urin, Urinelektrophorese Lymphozytentypisierung Thrombophiliediagnostik Humangenetik (bei Verdacht auf CADASIL ggf. Hautbiopsie)
Liquor	PCR Herpesgruppe, ggf. Pilze, Bakterien, Mykobakterien, Toxoplasmen
Bildgebung	Konventionelle Angiographie der Hirngefäße Fluoreszenzangiographie des Fundus Ganzkörper-PET zur systemischen Tumor-/Entzündungssuche
Diagnosesicherung (vor Therapie immer anstreben!)	
Biopsie	Bei Hinweis auf systemische Vaskulitis gezielte Biopsie aus z. B. Temporalarterie, Nasenschleimhaut, Konjunktiven, Lymphknoten, Haut, Muskel, Nerv, Niere, Lunge, Leber, Knochenmark und/oder kombinierte leptomeningeale und parenchymatöse ZNS-Biopsie (möglichst aus kontrastmittelaufnehmender Läsion)



■ **Abb. 7.2** Charakteristische Veränderungen in der Kernspintomographie bei zerebralen Vaskulitiden. Es zeigen sich typischerweise multilokuläre ischämische Infarkte (a und c, Flair-Sequenzen). In der Diffusionswichtung (b) wird deutlich, dass es sich bei den Läsionen in a um unterschiedlich alte Ischämien handelt. Je nach betroffener Gefäßgröße kann es zu lakunären (a) als auch territorialen Infarkten (c) kommen. Außerdem können an unterschiedlichen Lokalisationen intrazerebrale Blutungen auftreten, ältere Blutungsresiduen sind mit Gradienten-echosequenzen (d) nachweisbar. Bei Vaskulitiden großer und mittlerer Gefäße ist der Nachweis einer vermehrten Kontrastmittelanreicherung der Gefäßwände möglich, hier der A. cerebri media (e, T1-Sequenz mit Gadolinium)



■ **Abb. 7.3** Konventionelle Angiographie bei zerebralen Vaskulitiden. In der DSA können bei Vaskulitiden der großen und mittleren Gefäße Stenosen, Gefäßwandunregelmäßigkeiten, Verschlüsse und Kollateralkreisläufe nachgewiesen werden. In der DSA zeigt sich im Seitenvergleich eine deutliche Verschmälerung des P1- und P2-Segments der rechten A. cerebri posterior mit Wandunregelmäßigkeiten (a). Gelegentlich kommt es im Rahmen von zerebralen Vaskulitiden auch zu Gefäßdissektionen. Die linke A. carotis interna weist als Hinweis auf eine abgelaufene Dissektion im Vergleich zur unauffälligen Gegenseite (c) ein „string-sign“ (b) auf, eine langstreckige hochgradige Stenose mit zipfeligem Verlauf, die in einem vollständigen Verschluss der A. carotis interna endet

Da bei der PACNS überwiegend kleine und mittlere Gefäße betroffen sind, kann die Angiographie auch negativ sein. In einigen Fallserien war die initial durchgeführte DSA bei histologisch gesicherter PACNS nur bei 25 % positiv. Im Verlauf fanden sich vaskulitistypische Veränderungen mit multilokulären Gefäßeinschnürungen und Gefäßabbrüchen in zwei Drittel der Fälle. Die MR-Angiographie ist aufgrund der geringeren räumlichen Auflösung der DSA unterlegen. Wenn jedoch bereits die MR-Angiographie mehr als zwei Kaliberirregularitäten nachweist, bringt die DSA keinen zusätzlichen diagnostischen Gewinn. In hochauflösenden kontrastmittelverstärkten MRT-Sequenzen kann der Nachweis der Gefäßwandentzündung oder eine Verdickung großer bis mittelgroßer Arterien gelingen, allerdings sind diese Veränderungen ebenfalls nicht spezifisch für die PACNS, sondern finden sich auch bei Arteriosklerose oder dem reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RCVS).

Praxistipp

Bei unauffälligem Liquorbefund und einer unauffälligen MRT ist das Vorliegen einer PACNS äußerst unwahrscheinlich.

■ ■ Biopsie

Auch wenn die Sensitivität einer Hirnbiopsie zur Diagnose einer PACNS nicht sehr hoch ist, stellt sie nach wie vor den Goldstandard dar. Nur histologisch kann die Diagnose einer PACNS gesichert werden. Aufgrund der segmentalen und fokalen Verteilung der PACNS kann durch gezielte Auswahl des Biopsieareals und einer Kombination aus leptomeningealer und parenchymatöser Biopsie die Sensitivität auf bis zu 80 % erhöht werden. Die Biopsie sollte möglichst aus einer kontrastmittelaufnehmenden Läsion erfolgen. Wenn dies nicht möglich ist, wird die Biopsie einer gut erreichbaren Läsion der nichtdominanten Hemisphäre oder bei fehlenden Veränderungen

am anterioren Pol des nichtdominanten Temporallappens empfohlen. Das Risiko einer Hirnbiopsie ist relativ gering, die Mortalität liegt bei unter 1 %. Die Morbidität einer langfristigen immunsuppressiven Therapie mit Cyclophosphamid ist höher als die einer Hirnbiopsie (3,3 %), sodass vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie immer eine Biopsie angestrebt werden sollte. Der Biopsie hat vor allem auch für den Ausschluss anderer Erkrankungen einen großen Stellenwert. Die Rate an Fehldiagnosen bei der PACNS allein anhand klinischer und bildgebender Befunde ist hoch. Bei bis zu 30 % der Patienten mit klinischem, MR-tomographischem und angiographischem Verdacht auf PACNS deckt die Biopsie andere Diagnosen auf, insbesondere auch solche, die keiner immunsuppressiven Behandlung bedürfen.

Praxistipp

Zur Differenzialdiagnose und Diagnosesicherung einer PACNS sollte möglichst eine Hirnbiopsie angestrebt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass durch die Biopsie eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, liegt bei über 75 %.

■ ■ Diagnosekriterien

Bei den ursprünglich vorgeschlagenen Diagnosekriterien der primären ZNS-Angiitis von Calabrese und Mallek von 1988 wurden neben einer nicht anders erklärbaren neurologischen Symptomatik und dem Ausschluss einer systemischen Vaskulitis oder anderen ursächlichen Erkrankungen ein charakteristischer angiographischer Befund oder eine histopathologische Diagnosesicherung gefordert. Aufgrund der mangelnden Spezifität der Angiographie wurden die Kriterien insbesondere zur besseren Abgrenzung der PACNS vom RCVS 2009 von Birnbaum und Hellmann überarbeitet und die Stellung einer definitiven Diagnose allein durch die Biopsie postuliert.

Diagnosekriterien der PACNS

Nach Calabrese und Mallek:

- Neurologische Symptomatik, die trotz ausführlicher Diagnostik inklusive Liquor und Bildgebung ungeklärt bleibt
- Charakteristischer Befund einer Vaskulitis in der zerebralen Angiographie oder histopathologischer Nachweis einer Vaskulitis des ZNS
- Ausschluss einer systemischen Vaskulitis oder einer anderen Erkrankung, welche die Befunde der Angiographie oder Biopsie erklären kann

Nach Birnbaum und Hellmann:

- **Definitive PACNS:**
Histopathologisch bestätigte Vaskulitis
- **Wahrscheinliche PACNS:**
Charakteristische Befunde in der zerebralen Angiographie, im MRT und Liquor ohne histologischen Nachweis einer Vaskulitis

■ Differenzialdiagnose

Das differenzialdiagnostische Spektrum der isolierten Angiitis des ZNS ist breit und umfasst insbesondere infektiöse Erkrankungen, systemische primäre und sekundäre Vaskulitiden, andere chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankungen wie die multiple Sklerose, Amyloidangiopathie, Leukenzephalopathien bei Stoffwechselerkrankungen und Tumoren wie Lymphome sowie nicht entzündliche Vaskulopathien, zu denen auch das RCVS gezählt wird. Eine sichere Diagnosestellung gelingt nur unter Zusammenschau von klinischen, serologischen, neuroradiologischen und neuropathologischen Befunden.

Insbesondere bei fehlendem biotischem Nachweis einer Vaskulitis oder einer anderen Krankheitsursache ist vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie eine Abgrenzung zum reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) wichtig. Denn hierbei handelt es sich um eine nicht entzündliche Vaskulopathie, die in den meisten Fällen

einen gutartigen Verlauf nimmt. Als Ursache für das RCVS werden keine Entzündungen, sondern Vasospasmen angenommen. Unter dem RCVS werden mittlerweile verschiedene frühere Krankheitsentitäten zusammengefasst wie z. B. die benigne Angiopathie des ZNS (BACNS), drogeninduzierte Angiitis, migräneassoziierte Vasospasmen, das Call-Fleming-Syndrom oder auch die postpartale Angiopathie. Der Angiographiebefund ist auch beim RCVS durch Kaliberschwankungen gekennzeichnet und lässt sich nicht von einer PACNS unterscheiden. Die angiographischen Veränderungen sind beim RCVS allerdings typischerweise innerhalb von 3 Monaten reversibel. Im Gegensatz zur PACNS ist der Liquorbefund beim RCVS in der Regel unauffällig. Die MRT zeigt in über 70 % der Fälle einen normalen Befund, kann jedoch auch zerebrale Ischämien, parenchymatöse oder subarachnoidale Blutungen oder auch ödematöse Veränderungen ähnlich wie bei einem posterioren reversiblen Leukenzephalopathie-Syndrom (PRES) aufweisen. Das RCVS betrifft überwiegend junge Frauen und kann spontan auftreten, in den meisten Fällen findet sich jedoch in der Anamnese die Einnahme vasoaktiver Substanzen oder Drogen oder eine kurz zurückliegende Entbindung.

■ Therapie

Prospektive Behandlungsstudien zur PACNS gibt es nicht, die Therapieempfehlungen orientieren sich deshalb an den Behandlungsstrategien von systemischen Vaskulitiden mit schwerer Organmanifestation. Therapie der Wahl ist eine kombinierte Gabe von Prednisolon (1 mg/kg KG/Tag) und Cyclophosphamid (beginnend mit 2 mg/kg KG/Tag). Die Steroidbehandlung kann auch als Pulstherapie eingeleitet werden und es kann auch eine weniger toxische Cyclophosphamid-Pulstherapie (z. B. 6-mal 15 mg/kg i.v. alle 3–4 Wochen) durchgeführt werden. Aufgrund geringer Fallzahlen ist die erforderliche Behandlungsdauer nicht klar. Empfohlen wird eine Therapiedauer von mindestens 6–12 Monaten, bei einer Therapiedauer von 12 Monaten sind Rezidivraten

von unter 10 % beschrieben (bei 6 Monaten 30 %). Die meisten Patienten sprechen initial auch auf eine Monotherapie mit Steroiden an, die Rezidivraten werden hierbei höher eingeschätzt. Vergleichende Therapiestudien existieren jedoch nicht. Azathioprin als weniger toxisches Immunsuppressivum kann als Erhaltungstherapie nach Remission eingesetzt werden oder als primäre Behandlungsalternative dienen bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Cyclophosphamid oder auch bei fehlendem histologischem Nachweis einer PACNS. Analog zu den systemischen Vaskulitiden können zur Erhaltungstherapie auch Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Leflunomid eingesetzt werden. Für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden konnte gezeigt werden, dass Rituximab zur Remissionsinduktion ebenso effektiv ist wie Cyclophosphamid, sodass auch eine Induktionstherapie mit Rituximab bei der PACNS erwogen werden kann.

Bei begründetem Verdacht auf eine primäre ZNS-Angiitis aber einem negativen Biopsieergebnis zeigte sich in einer kleinen retrospektiven Studie kein prognostischer Vorteil durch eine immunsuppressive Therapie. Insbesondere bei biopsienegativen Patienten kann daher auch ein Therapiebeginn mit einer Steroid-Monotherapie erwogen werden. Die Auswahl der immunsuppressiven Therapie muss letztendlich im Einzelfall vom Krankheitsverlauf abhängig gemacht werden.

Einen spezifischen Parameter zum Behandlungsmonitoring gibt es nicht, sodass der klinische Verlauf und der MRT-Befund mit regelmäßigen Verlaufskontrollen z. B. alle 3 Monate zur Beurteilung des Therapieerfolges herangezogen werden müssen.

Praxistipp

Die immunsuppressive Therapiestrategie der PACNS ist aufgrund mangelnder kontrollierter Studien angelehnt an die Empfehlung der Behandlung systemischer Vaskulitiden mit schwerer

Organmanifestation, wobei bei der Auswahl der Therapie immer auch die Diagnosesicherheit und der individuelle Krankheitsverlauf Berücksichtigung finden sollten.

Literatur

- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B (1999) Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 122:2171–2182
- Alexander MD, Yuan C, Rutman A, Tirschwell DL, Palagallo G, Gandhi D, Sekhar LN, Mossa-Basha M (2016) High-resolution intracranial vessel wall imaging: imaging beyond the lumen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(6):589–597
- Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC (1999) Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 53(4):858–860
- Alreshaid AA, Powers WJ (2003) Prognosis of patients with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 61(6):831–833
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr et al (1990) The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 33:1129–1134
- Berlit P (2004) Cerebral vasculitis. *Nervenarzt* 75(8):817–828
- Birnbaum J, Hellmann DB (2009) Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 66:704–709
- Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, Markl M, Warnatz K, Hetzel A, Uhl M, Vaith P, Langer M (2008) Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 58:2574–2578
- Boyev LR, Miller NR, Green WR (1999) Efficacy of unilateral versus bilateral temporal artery biopsies for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 128:211–215
- Calabrese LH (1997) Therapy of systemic vasculitis. *Neurol Clin* 15(4):973–991
- Calabrese LH, Mallek JA (1997) Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 76:20–39
- Dasgupta B et al (2012) 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European league against rheumatism/American college of rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 71:484–492

- Dejaco C et al (2015) 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 74:1799–1807
- Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G (2004) Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol* 14(6):1005–1012
- Ducros A (2012) Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 11(10):906–917
- Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC (1990) Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med* 113:656–663
- Gayraud M, Guillevin L, Toumelin P le, Cohen P, Lhote F, Casassus P, Jarrousse B, French Vasculitis Study Group (2001) Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 44:666–675
- Guillemin L, Lhote F, Sauvaget F et al (1994) Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with interferon-alpha and plasma exchanges. *Ann Rheum Dis* 53:334–337
- Guillemin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibault N, Casassus P (1996) Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 75:17–28
- Guillemin L, Lhote F, Gherardi R (1997) Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects, neurologic manifestations, and treatment. *Neurol Clin* 15:865–886
- Hajj-Ali RA, Calabrese LH (2009) Central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 21(1):10–18
- Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, Fertmann R, Reinhold-Keller E (2011) Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 63:257–266
- Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT et al (1990) The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 33:1122–1128
- International Study Group for Behçet's Disease (1990) Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet* 335:1078–1080
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al (2013) 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 65(1):1–11
- Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P (1999) Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 122:2183–2194
- Kuker W (2007) Imaging of cerebral vasculitis. *Int J Stroke* 2(3):184–190
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr et al (1990) The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33:1101–1107
- Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, Leavitt RY, Lie JT et al (1990) The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 33:1088–1093
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY et al (1990) The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 33:1094–1100
- Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, Brown RD, Parisi JE, Christianson TJ, Giannini C (2009) Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol* 33:35–43
- Néel A, Pagnoux C (2009) Primary angiitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 27(1 Suppl 52):S95–107
- Park MC, Lee SW, Park YB, Chung NS, Lee SK (2005) Clinical characteristics and outcomes of Takayasu's arteritis: analysis of 108 patients using standardized criteria for diagnosis, activity assessment, and angiographic classification. *Scand J Rheumatol* 34:284–292
- Petersdottir V, Johansson H, Nordborg E, Nordborg C (1999) The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to cyclic fluctuations. *Rheumatology* 38:1208–1212
- Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL (2005) Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 53:93–99
- Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J 3rd, Hunder GG (2015) An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis. Description of 163 patients. *Medicine* 94(21):e738
- Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ (1997) Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 337:1336–1342
- Schmidt WA, Moll A, Seifert A, Schicke B, Gromnica-Ihle E, Krause A (2008) Prognosis of large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology* 47:1406–1408
- Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L (2006) Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. *Medicine* 85:54–65

- Siva A (2001) Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 248(6):451–468
- Smeeth L, Cook C, Hall AJ (2006) Incidence of diagnosed polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the United Kingdom, 1990–2001. *Ann Rheum Dis* 65:1093–1098
- Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB (1994) Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 21(7):1277–1282
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U, RAVE-ITN Research Group (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221–232
- Torres J, Loomis C, Cucchiara B, Smith M, Messé S (2016) Diagnostic yield and safety of brain biopsy for suspected primary central nervous system angiitis. *Stroke* 47(8):2127–2129
- Vital A, Vital C (2006) Neuromuscular biopsy and diagnosis of vasculitis. *Ann Pathol* 26:247–255
- Weyland CM, Goronzy JJ (2014) Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med* 371:50–57
- Wipfler-Freissmuth E, Moosig F, Schirmer M (2009) Recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR) for the treatment of „large-vessel vasculitides“. *Z Rheumatol* 68:260–263



Neurologische Komplikationen der rheumatoiden Arthritis

Torsten Witte

Literatur – 246

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von ca. 1 % die häufigste Polyarthrit. Frauen sind ca. 2- bis 4-mal häufiger als Männer betroffen. Das Hauptmanifestationsalter der Krankheit liegt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr. Die RA ist eine gelenkzerstörende Erkrankung, die früher immer zu schweren Deformitäten und Behinderungen der Patienten führte. Heute gibt es wirksame Medikamente, mit denen die Progression der chronischen Erkrankung bei der Mehrheit der Patienten aufgehalten werden kann.

■ Pathophysiologie/Ätiologie

Zu dem Risiko, an RA zu erkranken, tragen genetische und Umweltfaktoren und möglicherweise auch infektiöse Ursachen bei. In den letzten Jahren wurden durch genomweite Assoziationsstudien mindestens 80 Suszeptibilitätsgene identifiziert, die jeweils ein gering erhöhtes Risiko vermitteln, an RA zu erkranken. Das Erkrankungsrisiko eines Individuums steigt mit der Zahl vorliegender Risikogene an.

Zu den Umweltfaktoren, die zur Erkrankung an RA beitragen, gehören das Rauchen und ein hoher Kochsalzkonsum. Protektiv wirken dagegen mediterrane Kost, der Verzehr von Fisch und Alkoholkonsum.

Auch Infektionen werden als Auslöser diskutiert. Patienten mit rheumatoider Arthritis leiden häufig an einer Periodontitis und meistens ist Porphyromonas gingivalis in der Mundhöhle nachweisbar.

Die Autoimmunphänomene wie die Bildung von Rheumafaktoren (RF) und von Antikörpern gegen cyclische citrullinierte Peptid-Antigene (ACPA) sind bei über der Hälfte der RA-Patienten schon Jahre vor den ersten Symptomen einer Arthritis nachweisbar. Die RA beginnt daher nicht in den Gelenken. In diesem Vorstadium der RA sind die ACPA kreuzreaktiv mit citrullinierten Proteinen, die von Porphyromonas gingivalis gebildet werden. Es wird daher spekuliert, dass die Autoantikörperbildung Folge eines infektiösen Triggers ist und ihren Ursprung in der Mundhöhle oder den Atemwegen hat.

Nach dem Auftreten der Arthritis können alle Zellen des Immunsystems im entzündeten Gelenk nachgewiesen werden. Sie kommunizieren dort miteinander durch die Bildung aktivierender Zytokine, wie z. B. TNFalpha und IL-6. Die Zellen des Immunsystems führen eine koordinierte Abwehrreaktion gegen Bestandteile der Knorpel- und Knochenstruktur des Gelenks aus. Die diese Reaktion auslösenden Autoantigene sind noch nicht identifiziert worden.

■ Symptome

Praxistipp

Die RA beginnt meistens als Polyarthrit, d. h., es sind mindestens fünf Gelenke betroffen.

Die Patienten klagen dann über Schmerzen in den entzündeten Gelenken, die besonders in Ruhe auftreten, über eine lange Morgensteifigkeit von über 30 Minuten und über eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit. Zusätzlich können Allgemeinsymptome der Entzündung wie Erschöpfung, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß oder Fieber auftreten. Dem Arzt fällt als Leitsymptom der Arthritis die Gelenkschwellung, bedingt durch einen Gelenkerguss, auf. Die Arthritis tritt meistens symmetrisch auf und befällt meistens die Fingergrund- und -mittelgelenke (Metacarpophalangeal- und proximale Interphalangealgelenke).

In den ersten Wochen nach Auftreten der Arthritis treten bei bis zu 20 % der Patienten noch Spontanremissionen auf, bei der Mehrheit der Patienten ist der Verlauf aber ohne Therapie chronisch progredient. Die Arthritis führt zu einer Zerstörung des Knochens, überwiegend an den Ansatzstellen der Gelenkkapsel, und zum Abbau des Gelenkknorpels. Die Zerstörung der Gelenke löst Fehlstellungen (Subluxationen und Luxationen) mit Funktionseinschränkungen aus.

Etwa die Hälfte der Patienten hat zusätzlich zu der Arthritis noch extraartikuläre Manifestationen.

■ ■ Tränen- und Speicheldrüsen

Etwa ein Drittel der Patienten leidet zusätzlich an einem sekundären Sjögren-Syndrom mit zunehmender Zerstörung der Tränen- und Speicheldrüsen. Die Symptome entsprechen denen des primären Sjögren-Syndroms.

■ ■ Blutgefäße/Herz

Das Risiko, an einem Myokardinfarkt zu sterben, ist bei RA-Patienten bis zu doppelt so hoch wie in der Bevölkerung. Dieses Risiko steigt bei andauernd hoher Aktivität der Arthritis an und sinkt durch eine effiziente Therapie ab. Selten tritt bei der rheumatoiden Arthritis eine Perikarditis oder Myokarditis auf.

Eine Vaskulitis („rheumatoide Vaskulitis“) tritt überwiegend erst nach längerem Krankheitsverlauf der RA auf. Sie ist bei Männern (ca. 10 % der männlichen RA-Patienten) wesentlich häufiger als bei Frauen (unter 3 % der RA-Patientinnen) und ist mit hochpositiven Rheumafaktoren, ACPA sowie Rauchen assoziiert. Sie befällt kleine und mittlere Gefäße und führt zu Gewichtsverlust, Fieber, palpablen Purpura, akralen Nekrosen, aber auch Skleritis, Perikarditis, Pleuritis und Alveolitis. Häufig treten auch sensorische oder gemischt motorisch-sensorische Neuropathien, die meist die Beine betreffen, oder eine Mononeuritis multiplex auf.

In den Laboruntersuchungen sind in aller Regel CRP und BKS erhöht, bei der Hälfte der Patienten liegt ein Komplementverbrauch als Hinweis auf zirkulierende Immunkomplexe vor.

Beim Auftreten palpabler Purpura sollten diese biopsiert werden, um so die Vaskulitis histologisch zu sichern. Alternativ können Biopsien auch aus dem Randbereich von Ulzera oder dem N. suralis entnommen werden. Beim Auftreten neurologischer Symptome ist die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit sinnvoll.

Die Therapie basiert nicht auf kontrollierten Studien. Sie besteht empirisch in einer Intensivierung der Behandlung der RA. Initial wird die Dosis der Glucocorticoide erhöht, je nach Symptomen und betroffenen

Organen in der Regel auf 0,5–1 mg/kg Körpergewicht. Parallel wird die Basistherapie verstärkt, oft ein Biologikum initiiert. Bei schweren Organmanifestationen wird meistens mit Cyclophosphamid behandelt.

■ ■ Lunge

Eine Pleuritis, meist begleitet von Pleuraergüssen, tritt selten auf. Bei bis zu 20 % der Patienten wird dagegen eine Alveolitis beobachtet, die meistens milde verläuft und oft nur mit sensitiven Verfahren wie der Computertomographie diagnostiziert wird. Symptomatische Verläufe mit Husten und Dyspnoe sind dagegen deutlich seltener.

■ Diagnostik

Diagnosekriterien der RA existieren nicht. Das American College of Rheumatology (ACR) hat Klassifikationskriterien erarbeitet, an denen man sich bei der Diagnosestellung orientieren kann. Eine RA liegt vor, wenn durch die Manifestationen in [Tab. 8.1](#) mindestens 6 Punkte erreicht werden:

■ ■ Laboruntersuchungen

Zur Abklärung der Arthritis gehört die Bestimmung der Entzündungsparameter CRP und BKS. Diese Laborparameter werden auch in der Verlaufsuntersuchung zur Aktivitätsbeurteilung der Arthritis zusätzlich zur klinischen Untersuchung eingesetzt.

Bei dem Verdacht auf RA sollten die Rheumafaktoren gemessen werden, die bei ca. 70 % der Patienten, aber auch bei 5 % der Gesunden, nachweisbar sind.

Praxistipp

Spezifischer als die Rheumafaktoren sind die Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptid-Antigene (ACPA).

Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptid-Antigene (ACPA) kommen bei ebenfalls ca. 70 % der RA-Patienten, aber nur ca. 1 % der Kontrollen vor.

Tab. 8.1 Klassifikationskriterien der RA

	Punkte
A. Gelenkbeteiligung	
1 großes Gelenk	0
2–10 große Gelenke	1
1–3 kleine Gelenke (mit/ohne große Gelenke)	2
4–10 kleine Gelenke (mit/ohne große Gelenke)	3
> 10 Gelenke (mindestens ein kleines Gelenk)	5
B. Serologie	
Negativer RF und negativer ACPA (CCP)	0
Niedrig positiver RF oder niedrig positiver ACPA (CCP)	2
Hoch positiver RF oder hoch positiver ACPA	3
C. Akute-Phase-Reaktion	
Normales CRP und normale BKS	0
Erhöhtes CRP oder erhöhte BKS	1
D. Symptombdauer	
< 6 Wochen	0
≥ 6 Wochen	1
≥ 6 Punkte: Rheumatoide Arthritis wahrscheinlich	

Zur weiteren Laborabklärung gehört die Bestimmung des Differenzialblutbilds, des Serum-Kreatinins, CK, GOT/GPT, Urinstatus/Proteinurie. Diese Parameter werden auch im Verlauf gemessen, um mögliche Nebenwirkungen der in der Therapie der RA verordneten Medikamente zu kontrollieren.

■ ■ Bildgebung

Bei der Erstuntersuchung der Patienten sind Röntgenaufnahmen der Gelenke sind zur Erkennung erosiver Veränderungen indiziert. Die Röntgenuntersuchungen werden im Verlauf wiederholt, um die Wirksamkeit der Therapie in der Verhinderung der Progression der Gelenkzerstörung beurteilen zu

können. Während die radiologischen Kontrollen früher jährlich stattfanden, erfolgen sie heute angesichts der Wirksamkeit neuer Therapien bei den Patienten in Remission meist in größeren Intervallen.

■ Neuropsychiatrische Manifestationen bei RA

Depression Die Prävalenz einer Depression wird bei RA-Patienten je nach Population und Ausprägungsgrad unterschiedlich angegeben und beträgt bei Einbeziehung milder Symptome bis ca. 40 %. Die Prävalenz der Depression ist ca. doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung. Die größere Prävalenz der Depression wird u. a. auf Funktionseinschränkungen der RA-Patienten und chronifizierte Schmerzen zurückgeführt.

■ Neurologische Manifestationen der RA

Neurologische Manifestationen der RA können mehrere Ursachen haben. Einerseits können als Folge einer Vaskulitis bzw. beschleunigter Atherosklerose Durchblutungsstörungen mit Symptomen wie TIA, Apoplex, Mononeuritis multiplex oder Polyneuropathie entstehen. Andererseits kann es durch die Synovitis und Bildung von Pannusgewebe zur Kompression angrenzender Gewebe kommen (mit Symptomen wie z. B. Carpal-tunnelsyndrom). Zudem sind unter der immunsuppressiven Therapie Infektionen gehäuft, und die Medikamente selbst können zu Nebenwirkungen wie Myopathie oder Polyneuropathie führen.

■ ZNS-Manifestationen

Apoplex Das Risiko eines Schlaganfalls, insbesondere ischämischer Genese, ist bei RA-Patienten ca. 1,3- bis 2-mal so hoch wie in der Bevölkerung. Die Ursache liegt in der beschleunigten Atherosklerose durch die chronische Entzündung, während ZNS-Vaskulitiden als Ursache sehr selten sind.

Rhemaknoten Auch Rheumaknoten können sehr selten im ZNS auftreten und dann durch Kompression neurologische Defizite verursachen. Sie können bei der Lokalisation

im Spinalkanal auch zu Nervenwurzelkompressionen oder Spinalkanalstenosen führen.

■ ■ Krampfanfälle

Seltene Auslöser für Krampfanfälle bei der RA können eine ZNS-Vaskulitis, Rheumaknoten im ZNS, Nebenwirkungen von Medikamenten oder Infektionen sein. Eine MR-Tomographie des ZNS und eine Liquoranalyse werden zur Abklärung empfohlen, zur Diagnosesicherung ggf. auch eine Biopsie der Meningen.

■ ■ Andere ZNS-Manifestationen

Eine Meningoenzephalitis, Myelitis oder Optikusneuritis tritt selten als Nebenwirkung von Medikamenten, u. a. der TNF-Blockade, oder bei Infektionen auf. Die rheumatoide Meningitis als Folge einer hohen RA-Aktivität ist sehr selten und ist eine Ausschlussdiagnose, insbesondere von Infektionen. In der MRT können ein diffuses leptomeningeales Enhancement und Marklagerläsionen auffallen.

Die progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) ist eine sehr seltene, durch JC-Virus verursachte Erkrankung, die insgesamt bei der RA etwa doppelt so häufig vorkommt wie in der Normalbevölkerung, und unter Behandlung mit TNF-Inhibitoren und Rituximab (Rate hier ca. 1 : 25.000 mit Rituximab behandelte Patienten).

■ Zervikale Myelopathie

Die atlantoaxiale Subluxation ist die häufigste Form der zervikalen Beteiligung bei RA. Durch Pannusbildung und entzündliche Affektion des Bandapparats zwischen den ersten beiden Halswirbeln wird das Ligamentum transversum gelockert. Es entsteht eine atlantoaxiale Instabilität, durch die der vordere atlantodentale Abstand verlängert und der hintere verkürzt wird, sodass der Spinalkanal komprimiert werden kann.

Bei Patienten mit weiter progredienter Knochendestruktion der C1-2-Gelenke kommt es zu einem Höbertreten des 2. Halswirbels (vertikale Instabilität) und Absenkung des Craniums. Bei schweren Verläufen

kann eine Hirnstammkompression mit hoher Letalität auftreten.

Bei fortschreitend entzündlichen Veränderungen der kleinen Wirbelgelenke und biomechanischer Überlastung der mittleren und unteren Halswirbelsäule als Folge der Instabilität an den Kopfgelenken können Verschiebungen einzelner Halswirbel gegeneinander entstehen (subaxiale Luxation).

Eine zervikale Myelopathie mit Schädigung des Rückenmarks kann in allen drei Phasen auftreten. Sie äußert sich oft mit einer Gangunsicherheit in der Dunkelheit als Frühsymptom, ferner mit Nackenschmerzen und einer Paraspastik der Beine. Sensibilitätsstörungen oder motorische Ausfälle der Arme treten in der Regel erst später auf. In der neurologischen Untersuchung kann eine Steigerung der Reflexe an den Beinen und eine Störung der Tiefensensibilität auffallen sowie das Lhermitte-Zeichen.

■ ■ Diagnostik der zervikalen Myelopathie

In der Frühphase der HWS-Manifestation der RA haben die Patienten meistens nur wenige der o. g. Symptome. Wegen der potenziell schweren neurologischen Komplikationen der HWS-Manifestation der RA wurden daher früher routinemäßige jährliche Röntgenkontrollen der oberen Halswirbelsäule empfohlen. Die einfache seitliche Röntgenaufnahme der HWS reicht dabei nicht aus, da die Sensitivität für die Diagnostik einer frühen Instabilität zwischen dem 1. und 2. HWK nur bei 50 % liegt. Es sollte eine seitliche Röntgenaufnahme in Flexion erfolgen, in der die vordere atlantodentale Distanz zur Beurteilung der atlantoaxialen Instabilität bestimmt wird. Sie sollte unter 5 mm liegen. Da diese Komplikation unter den neuen Therapien der RA seltener geworden ist, erfolgen die Röntgenkontrollen heute oft seltener als jährlich. Im Rahmen der Erstdiagnostik sollte die HWS grundsätzlich überprüft werden, die Abstände der weiteren Kontrollen werden meistens an die Krankheitsaktivität der RA und die Symptomatik adaptiert.

■ ■ Konservative Therapie der zervikalen Myelopathie

Im Frühstadium der zervikalen Myelopathie wird die Therapie der RA intensiviert, um eine Remission und damit eine Verhinderung der weiteren Progression der Gelenkdestruktion zu erreichen. Die Patienten sollten informiert werden, starke Flexionsbewegungen des Kopfes zu vermeiden. In der Frühphase können zervikal bedingte Schmerzen als Folge eines erhöhten Muskeltonus durch Physiotherapie mit dem Ziel der Muskelentspannung und Stärkung der Muskulatur der oberen HWS durch isometrische Übungen gelindert werden. Eine aktive Flexion und maximale Rotation der HWS sollte dabei vermieden werden. Schmerzen können auch durch das Tragen einer Halskrawatte und damit Ruhigstellung gelindert werden. Eine dauerhafte Stabilisierung wird so aber nicht erreicht.

■ ■ Operative Therapie der zervikalen Myelopathie

Beim Auftreten einer neurologischen Schädigung sowie bei anhaltenden starken Schmerzen ist eine operative Therapie indiziert. Bei elektrophysiologisch nachgewiesener Rückenmarkschädigung mit pathologischen Resultaten von SSEP und MEP und bei radiologisch gesicherter Zunahme einer bekannten Instabilität kann ebenfalls eine Operationsindikation bestehen. In dem chirurgischen Eingriff erfolgt eine atlantoaxiale Fixation durch beidseitige Verschraubung der atlantoaxialen Gelenke. Bei fortgeschrittenen Befunden mit knöcherner Destruktion der Kopfgelenke oder der unteren HWS erfolgt zusätzlich eine okkzipitozervikale Fusion. Dabei wird die HWS mit Schrauben und Stäben gegen den Hinterkopf stabilisiert.

■ Peripheres Nervensystem

Symptomatische Neuropathien wurden bei ca. 20 % und subklinische bei bis zu 80 % der RA-Patienten beschrieben.

■ ■ Kompressionsneuropathien

Carpaltunnelsyndrom Das Carpal tunnel-syndrom (CTS) repräsentiert die bei weitem häufigste Kompressionsneuropathie und wurde in Fallserien bei bis zu 69 % der RA-Patienten beschrieben. Sie ist meistens Folge einer Tenosynovitis entlang der Beugersehnen der Finger, die durch den Carpal tunnel verlaufen. Neben den elektrophysiologischen Tests sind daher vor allem rheumatologische Untersuchungen mit Palpation der Sehnen, aber auch Ultraschalluntersuchungen zur Sicherung der Ursachen indiziert. Die Behandlung besteht in erster Linie in der Verstärkung der Therapie der RA und erst bei deren Versagen und bei ausgeprägten Symptomen in einer chirurgischen Dekompression.

Andere Das Tarsaltunnelsyndrom, das deutlich seltener ist als das CTS, ist Folge einer Kompression des N. tibialis posterior am medianen Malleolus. Die Kompression kommt durch eine Tenosynovitis am Flexor retinaculum, durch Valgusdeformitäten, Frakturen oder ein posttraumatisches Ödem zustande. Die Patienten klagen über Parästhesien und Schmerzen der Fußsohle und der ersten drei Zehen.

■ ■ Andere Neuropathien

Distal sensorische und sensomotorische Neuropathien wurde zusammen bei 1–18 % der RA-Patienten beschrieben. Die distal symmetrische sensorische Neuropathie, die zu symmetrischen Parästhesien und Brennen vor allem in den Füßen, meist weniger ausgeprägt in den Händen, führt, hat eine gute Prognose. Eine Progression zu schweren Neuropathien ist selten, und bei 75 % der Patienten tritt eine partielle oder komplette Remission auf.

Kombinierte sensomotorische Neuropathien sind mit Zeichen der persistierend aktiven RA, vor allem auch mit einer sekundären

Vaskulitis und daher Symptomen wie Auftreten palpabler Purpura, von Nagelfalzentzündungen und von akralen Nekrosen assoziiert (s. oben, Blutgefäße/Herz). Die Patienten haben in den Laboruntersuchungen hohe Entzündungswerte, hohe Rheumafaktor-Konzentrationen und oft einen Komplementverbrauch als Hinweis für eine Immunkomplexbildung. Diese Neuropathien treten akut auf und verlaufen oft schwer. Zu den Symptomen zählen asymmetrisch auftretende Schmerzen und Parästhesien, Fußheberschwäche und Mononeuritis multiplex. In der Elektrophysiologie können eine axonale Degeneration oder schwere Demyelinisierungen auffallen. Einheitliche Therapieempfehlungen gibt es nicht, oft werden Cyclophosphamid und Steroide eingesetzt.

Demyelinisierende, meist subakut verlaufende, periphere Neuropathien wurden auch als seltene Nebenwirkung der TNF-Blockade beschrieben.

Das oft als Zweitlinienmedikament der RA eingesetzte Leflunomid verursacht ebenfalls Neuropathien.

■ Myopathien

Muskelschwäche und Atrophie sind vor allem Folge der Inaktivität bei hoch aktiven Arthritiden. Myopathien treten ferner als Nebenwirkungen von Medikamenten, insbesondere Steroiden, auf. Auch die Antimalariamittel, die in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden, können gelegentlich Neuromyopathien auslösen.

■ Therapie

Als erste Therapie bei einer aktiven RA wird in der Regel zur Unterbrechung des Schubes Prednison in einer Dosis von 20–30 mg/Tag empfohlen. Bei leichteren Schüben reicht auch der Einsatz von nicht-steroidalen Antiphlogistika. Das Cortison wird anschließend möglichst rasch wieder ausgeschlichen. Als

Dauertherapie werden sogenannte „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ (DMARDs) eingesetzt. Fast immer wird initial Methotrexat in Dosierungen bis 25 mg/Woche bevorzugt. Das Therapieziel ist, eine Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen. Wird dieses Ziel verfehlt, wird eine Kombinationstherapie von Methotrexat mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin oder mit Leflunomid gegeben. Wird das Therapieziel auch damit nicht erreicht, werden Biologika, in der Regel in Kombination mit Methotrexat, eingesetzt. Zu diesen Biologika zählen derzeit TNF-Inhibitoren, der IL6-Rezeptor-Inhibitor Tocilizumab und die T-Zell-gerichtete Behandlung mit Abatacept. In zweiter Linie kann auch die B-Zell-Depletion mit Rituximab erfolgen.

Parallel zur Behandlung der RA mit Medikamenten erfolgt eine auf die Erhaltung der Beweglichkeit zielende Therapie mit Physiotherapie, Ergotherapie und physikalischen Maßnahmen. Bei schweren Gelenkdeformitäten, die heute seltener werden, können chirurgische Eingriffe indiziert sein.

■ Prognose

Die Prognose der RA hat sich deutlich verbessert. Bei über der Hälfte der Patienten wird eine Remission oder zumindest niedrige Krankheitsaktivität erreicht und damit die Destruktion der Gelenke verhindert oder deutlich verlangsamt. Über die Hälfte der Patienten ist auch nach 15 Jahren noch voll arbeitsfähig. Eine schlechtere Prognose haben die seropositiven Patienten und solche mit extraartikulären Manifestationen und Krankheitsbeginn im Alter unter 30 Jahren. Die Mortalität der RA ist etwa doppelt so hoch wie in der Bevölkerung. Ursachen dieser Übersterblichkeit sind eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten bzw. Apoplex, eine erhöhte Lymphomrate und Infektionen im Rahmen der Immunsuppression.

Literatur

- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G (2010) 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69:1580–1508
- Brick JE, Brick JF (1989) Neurologic manifestations of rheumatologic disease. *Neurol Clin* 7:629–639
- Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, Davis JM 3rd, Hunder GG, Thernau TM, Gabriel SE (2011) The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 63:633–639
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S (2007) Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 146:797–808
- Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Bridges SL Jr, Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M, RACI consortium, GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi (2014) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506:376–381
- Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, Canning C, Schneeweiss S (2006) Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:1608–1612



Neurosarkoidose

Mathias Mäurer und Rüdiger Holzappel

Literatur 253

Die Sarkoidose ist eine entzündliche Multisystemerkrankung unbekannter Ursache mit einer Prävalenz in Westeuropa von ca. 50 : 100.000 und einer Inzidenz von 10 : 100.000/Jahr. Die Erkrankung ist durch multiple nichtverkäsende Granulome charakterisiert, die die Gewebsarchitektur zerstören und die Funktion des befallenen Gewebes behindern. Die Sarkoidose betrifft in der Regel junge Erwachsene im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, Frauen sind häufiger betroffen. Die Erkrankung verläuft typischerweise schubförmig mit Remissionen. Prinzipiell kann jedes Organ durch die Sarkoidose befallen sein, wobei in über 90 % der Fälle eine Lungenbeteiligung nachgewiesen werden kann. Eine Neurosarkoidose gilt als ungünstige Komplikation der Systemerkrankung Sarkoidose und wird in der Literatur mit einer Prävalenz zwischen 5 und 15 % angegeben. Post-mortem-Studien belegen jedoch, dass ein subklinischer Befall des Nervensystems wesentlich häufiger anzutreffen ist. Wenn sich neurologische Symptome bei einem Patienten mit aktiver, histologisch gesicherter Sarkoidose zeigen, ist die Diagnose einer Neurosarkoidose in der Regel einfach. Problematisch sind jedoch die Fälle, bei denen die granulomatöse Entzündung ausschließlich das Nervensystem befällt.

■ Klinische Präsentation

Eine Neurosarkoidose kann sich auf vielfältige Weise präsentieren, je nachdem an welcher Stelle die granulomatöse Entzündung das Nervensystem befällt. Zudem kann der Verlauf zwischen einer perakuten Symptomatik bis hin zu einer schleichenden chronischen Erkrankung variieren.

Praxistipp

Die häufigste klinische Präsentation einer Neurosarkoidose ist die Fazialisparese, häufig auch beidseitig.

Als häufigste klinische Präsentation der Neurosarkoidose gilt ein Befall der Hirnnerven

(72 %), häufig im Rahmen einer basalen granulomatösen Meningitis. In erster Linie ist der N. facialis befallen. Die Fazialisparese gilt generell als häufigste neurologische Manifestation der Sarkoidose, u. a. auch als Folge von Granulomen in der Glandula parotis (z. B. im Rahmen des Heerfordt-Syndroms: Uveitis, Parotitis und Fieber). Eine beidseitige Fazialisparese bei Sarkoidose ist relativ typisch, diese kann sowohl simultan als auch sequenziell auftreten.

Auch der N. opticus ist häufig betroffen. Seine Funktion ist durch eine direkte Infiltration gestört. In der Regel ist der granulomatöse Befall auf eine Seite begrenzt, es können aber auch beide Sehnerven betroffen sein. Man kann hier zwischen chronisch progressiven Manifestationen, die nur unzureichend auf Steroide ansprechen, und akuten Formen, die gut auf Steroide ansprechen, unterscheiden. Im letzteren Fall, v. a. wenn die Sehnervenneuritis im jüngeren Lebensalter auftritt, steht differenzialdiagnostisch eine Retrobulbärneuritis bei multipler Sklerose im Vordergrund. In solchen Fällen ist die Röntgenaufnahme des Thorax hilfreich. Bei Vorliegen einer Lymphadenopathie im Hilusbereich ist eine multiple Sklerose eher unwahrscheinlich.

Auch andere Hirnnerven können betroffen sein. Die Beteiligung von N. glossopharyngeus und vagus gilt als dritthäufigste Hirnnervenmanifestation, aber auch Hörstörungen und Schwindel, hervorgerufen durch eine Beteiligung des VIII. Hirnnervs, durch eine Neurosarkoidose wurden beschrieben.

Die Präsentation und der Verlauf des meningealen Befalls können sehr variabel sein. Die Palette reicht von asymptomatischen Verläufen über eine chronische aseptische Meningitis bis hin zu einem akuten Bild mit Kopfschmerzen, Fieber und Nackensteifigkeit. Die Hirnnervenstörungen wurden in diesem Zusammenhang schon oben angesprochen. Darüber hinaus kann durch die granulomatöse meningeale Entzündung eine Störung der Arachnoidalzotten mit konsekutiver Liquorzirkulationsstörung und Entwicklung eines druckaktiven Hydrozephalus als gefährlicher

Komplikation hervorgerufen werden. Wichtige Differenzialdiagnosen der häufig basal lokalisierten Meningitis sind Tuberkulose und Meningeosis neoplastica.

Neben dem Befall der Meningen können Granulome auch intraparenchymatös vorkommen. Nicht selten nehmen diese intraparenchymatösen Läsionen ihren Ausgang von den Meningen – sie entstehen dementsprechend entlang der perivaskulären Räume. Am häufigsten finden sich multiple periventrikuläre Läsionen, die Ähnlichkeit mit MS-Herden oder vaskulären Läsionen haben können und davon auch differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden müssen. Durch die multiplen Granulome kann eine Enzephalopathie entstehen, die durch epileptische Anfälle und psychiatrische Symptome gekennzeichnet sein kann. Auch Hirnstamm- und zerebelläre Symptome werden gefunden. Selten vorkommende raumfordernde intraparenchymatöse Granulome führen neben entsprechenden fokalen neurologischen Ausfällen zu einem erhöhten Hirndruck.

Granulome finden sich bei Sarkoidose auch häufig mittelliniennah im Bereich von Hypophyse und Hypothalamus und können entsprechende endokrine Störungen wie einen Diabetes insipidus (5 %) oder eine Amenorrhö bzw. Galaktorrhö hervorrufen.

Praxistipp

Granulome bei Sarkoidose finden sich häufig mittelliniennah im Bereich von Hypophyse und Hypothalamus mit entsprechenden hormonellen Störungen.

Wenn Granulome im Bereich des Rückenmarks auftreten (28 %), können sie sich entweder als intramedulläre Raumforderung manifestieren, oder es kann durch die granulomatöse Infiltration von Nervenwurzeln eine Radikulopathie entstehen. Meist sind zervikale oder thorakale Abschnitte betroffen.

Der Befall der Muskulatur durch eine Sarkoidose ist häufig (bei 50–75 % der Patienten),

verläuft jedoch häufig subklinisch. Die Patienten klagen bei einem Befall der Muskulatur über Schmerzen, muskuläre Schwäche und Druckempfindlichkeit der Muskulatur. Muskelatrophie und Muskelkrämpfe sind bei einigen Patienten zu beobachten. Der CK-Wert ist über die Norm erhöht. Problematisch kann die klinische Abgrenzung gegenüber einer Steroidmyopathie sein.

Auch ein Befall peripherer Nerven ist möglich, wobei die klinische Präsentation sehr heterogen ist – Befallsmuster von der Mononeuropathie bis hin zur distal symmetrischen Polyneuropathie sind möglich. Über die Häufigkeit des Auftretens existieren keine eindeutigen Zahlen. Während einige Autoren den Befall von peripheren Nerven als Rarität ansehen, existieren andere Beobachtungen, die das Auftreten einer distal symmetrischen PNP in 47 % der Fälle und das Auftreten einer Mononeuropathie in 25 % der Fälle mit Neurosarkoidose gefunden haben.

■ Diagnosestellung

Da die Neurosarkoidose als Komplikation einer systemischen Sarkoidose auftreten kann, sollte auch auf allgemeine Symptome einer chronischen Sarkoidose wie Reizhusten und Belastungsdyspnoe geachtet werden. In solchen Fällen empfiehlt sich dann auch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Kollegen der Inneren Medizin hinsichtlich Diagnose und Therapie.

Für die Diagnose einer systemischen Sarkoidose ist in erster Linie eine Röntgenaufnahme oder ein CT der Lunge sinnvoll, da 90 % aller systemischen Erkrankungen einen Lungenbefall haben.

Diagnostischer Goldstandard ist dann der histologische Nachweis nichtverkäsender Epitheloidzellgranulome. Dies gelingt in 95 % mittels transbronchialer Biopsie im Rahmen einer Bronchoskopie. Auch Biopsien von Haut oder Lymphknoten können bei der Diagnosestellung hilfreich sein.

Laborbefunde sind häufig wenig spezifisch. Die bronchoalveoläre Lavage mit Nachweis einer Erhöhung der Lymphozytenzahl

und der CD4/CD8-T-Zell-Ratio (> 3) ist ein wichtiger Hinweis für das Vorliegen einer Lungensarkoidose. Man kann darüber hinaus eine BSG-Beschleunigung (bei akuter Verlaufsform) finden sowie die Erhöhung von γ -Globulinen bzw. IgG und eine Hyperkalzämie. Als Aktivitätsparameter bei pulmonaler Sarkoidose dient Angioconvertingenzym im Serum (ACE), das jedoch wenig sensitiv ist und durch ACE-Hemmer-Therapie verfälscht werden kann. Darüber hinaus werden der lösliche IL2-Rezeptor und Neopterin als Aktivitätsparameter verwendet.

Praxistipp

Bei Verdacht auf Sarkoidose sind eine Röntgenaufnahme der Lunge oder ein CT der Lunge sinnvoll, da 90 % aller systemischen Sarkoidosen einen Lungenbefall haben.

9

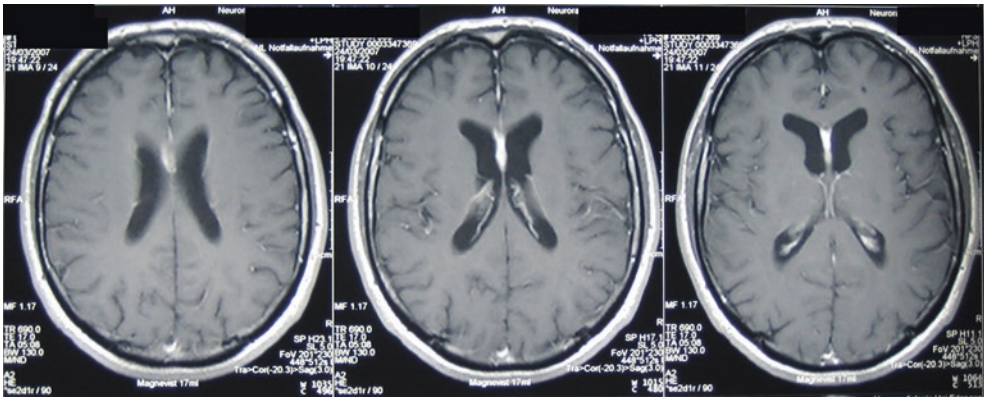
Ein diagnostisches Problem entsteht dann, wenn neurologische Symptome bei Patienten zugeordnet werden müssen, die keine Anhaltspunkte für eine systemische Sarkoidose zeigen. Zwar ist die isolierte Neurosarkoidose sehr selten ($\sim 10\%$ der Patienten mit Neurosarkoidose), jedoch zeigen mehr als zwei Drittel der Patienten neurologische Symptome in den ersten zwei Erkrankungsjahren, und bei der Hälfte der Fälle ist die neurologische Symptomatik, also die Neurosarkoidose, die Erstmanifestation der systemischen Erkrankung. Da histologische Befunde aus dem zentralen Nervensystem nur mit großem Aufwand zu realisieren sind und auch sonst keine definitiven diagnostischen Tests für die Neurosarkoidose existieren, stellt das Szenario einer isolierten Neurosarkoidose eine große diagnostische Herausforderung dar.

In erster Linie sind Liquor und MRT für die Diagnostik der Neurosarkoidose von Bedeutung, die erhobenen Befunde sind jedoch insgesamt wenig spezifisch. Der Liquor von Patienten mit Neurosarkoidose zeigt eine milde bis moderate lymphozytäre Pleozytose

mit 10–200 Zellen/ μl , Schrankenstörung, IgG-Erhöhung bzw. oligoklonale Banden. Erhöhte Liquorkonzentrationen von ACE werden bei Patienten mit Neurosarkoidose in höchstens der Hälfte der Fälle gefunden. Der Befund ist zudem wenig spezifisch, da auch Patienten mit Hirntumoren oder Infektionen erhöhte Liquor-ACE-Werte aufweisen können. Eine Erhöhung der CD4/CD8-T-Zell-Ratio im Liquor > 5 (bei 20 %), von Lysozym (bei 75 %) und $\beta 2$ -Mikroglobulin im Liquor wurde beschrieben.

Bei der Bildgebung ist das MRT von Gehirn und Rückenmark das Instrument der Wahl. Die Sensitivität einer KM-unterstützten CT als Alternative (z. B. bei Kontraindikationen gegen eine MRT) liegt deutlich niedriger. Trotz der hohen Sensitivität des MRT sind die Befunde jedoch nicht spezifisch und eine normale Bildgebung schließt das Vorliegen einer Neurosarkoidose nicht aus, insbesondere bei reinem Hirnnervenbefall oder bereits begonnener Steroidtherapie.

Ein leptomenigealer Befall kommt bei Sarkoidose häufig vor und ist oft basal lokalisiert. Es empfiehlt sich, bei der Kontrastserie auf die Anreicherung und Verdickung der Meningen zu achten. Intraparenchymatös bzw. perivaskulär finden sich KM-aufnehmende Läsionen mit oder ohne T2-Hyperintensität. Periventriculäre „white-matter“-T2-Hyperintensitäten ohne KM-Aufnahme sind besonders unspezifisch und unter Therapie oft nicht rückläufig. Oft haben granulomatöse intraparenchymatöse Läsionen Kontakt mit den meningealen Anreicherungen bzw. breiten sich entlang der perivaskulären Räume ins Hirnparenchym aus. Auf KM-Anreicherungen und Signalanhebungen im Bereich basaler Mittellinienstrukturen (■ Abb. 9.1) wie Hypothalamus, Hypophyse und N. opticus sollte ebenso geachtet werden wie auf eine Hirnnervenbeteiligung. Verschiedene Formen des Hydrozephalus sind nicht selten. Selten kommen auch kontrastmittelaufnehmende raumfordernde Läsionen vor. Ähnliche MRT-Charakteristika wie der zerebrale weist ein spinaler Befall auf.



■ **Abb. 9.1** Axiale kontrastmittelgestützte T1-Wichtung eines Patienten mit wahrscheinlicher Neurosarkoidose. Es zeigt sich eine kontrastmittelaufnehmende Läsion im Bereich der Mittellinie (Septum pellucidum). (Mit freundl. Genehmigung von Prof. Dr. Arnd Dörfler, Neuroradiologie, Universitätsklinikum Erlangen)

Praxistipp

Das 18F-FDG PET/CT ist eine Methode, um bisher unbekannte entzündliche Läsionen mit hoher Sensitivität zu detektieren und geeignete Biopsiestellen zur Sicherung der Diagnose auszuwählen.

Eine wesentliche Bereicherung der diagnostischen Abklärung bei Sarkoidose ist das 18F-FDG PET/CT. Mit dieser Technik können alle entzündlich-aktiven Organbeteiligungen sehr gut erfasst werden. Damit eignet sich die Methode nicht nur zum Staging bzw. zur Detektion bisher unerkannter inflammatorischer Organbeteiligungen, sondern auch zur Auswahl geeigneter Biopsiestellen, die zur Sicherung der Diagnose beitragen können. Zur Beurteilung, ob eine Beteiligung des Zentralnervensystems vorliegt, bedarf es jedoch viel Erfahrung, da das ZNS hoch stoffwechselaktiv ist.

Die Anwendung der Elektromyographie zum Nachweis eines Muskelbefalls oder Nervenleitungsstudien zum Nachweis einer peripheren Neuropathie kann im Einzelfall sinnvoll sein. Da die granulomatösen Veränderungen im Muskel jedoch häufig das Bindegewebe befallen, ist ein normales EMG kein Ausschlusskriterium für eine Muskelbeteiligung im Rahmen der Systemerkrankung.

Diagnostische Kriterien der Neurosarkoidose unterscheiden zwischen sicherer, wahrscheinlicher und möglicher Neurosarkoidose (■ Tab. 9.1).

■ Tab. 9.2 enthält eine Auflistung von möglichen Differenzialdiagnosen einer Neurosarkoidose.

■ Therapie

Die Therapie der Neurosarkoidose unterscheidet sich unwesentlich von der Therapie der systemischen Sarkoidose. Auch bei der Behandlung der Neurosarkoidose stellen Kortikosteroide das Mittel der ersten Wahl dar, obwohl die Studienlage zur Verwendung von Steroiden wahrscheinlich nach heutigen Gesichtspunkten unzureichend ist. Bei Neurosarkoidose sollten zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke grundsätzlich höhere Dosen als bei der systemischen Sarkoidose gegeben werden. Es sollte daher mit einer Dosierung von 1 mg/kg KG begonnen werden. Angesichts der schweren Schäden, die eine Neurosarkoidose hervorrufen kann, ist ein früher und konsequenter Therapiebeginn anzustreben. Daher bietet es sich an, bei einem klinischen Verdacht auf Neurosarkoidose mit einer intravenösen Methylprednisolon-Puls-Therapie mit 1000 mg/Tag über mindestens 3 Tage zu beginnen. Danach kann mit der Standarddosis von 1 mg/kg KG weiter therapiert

Tab. 9.1 Diagnostische Kriterien. (Nach Zajicek et al. 1999)

Mögliche Neurosarkoidose	Wahrscheinliche Neurosarkoidose	Sichere Neurosarkoidose
Klinik und Diagnostik legen eine Neurosarkoidose (NS) nahe, infektiöse oder maligne Differenzialdiagnosen (DD) nicht ausgeschlossen bzw. keine bioptisch gesicherte systemische Sarkoidose	Klinik und Diagnostik legen NS nahe, alternative DD ausgeschlossen, bioptisch gesicherte systemische Sarkoidose	Wie wahrscheinliche NS, aber: bioptisch gesicherte NS oder Benefit von Immuntherapie > 1 Jahr

Tab. 9.2 Differenzialdiagnosen der Neurosarkoidose

Infektiöse Erkrankungen	Neoplasien	Autoimmunerkrankungen
Tuberkulose	Meningeosis carcinomatosa	Multiple Sklerose/ADEM
M. Whipple	Zerebrale Lymphome	Primäre ZNS-Vaskulitis
Toxoplasmose	Multifokuläre Gliome	Wegener-Granulomatose
Mykosen		M. Behcet
Neurosyphilis		
Neuroborreliose		

werden. Diese Dosierung sollte über mindestens 2 Wochen gegeben werden, danach kann begonnen werden, die orale Gabe sukzessiv zu reduzieren. Es ist allerdings nicht selten, dass bei einem Unterschreiten von ca. 20 mg Prednisolon-Äquivalent die Symptomkontrolle nicht mehr gegeben ist. In solchen Fällen ist eine weitere Reduktion der Steroide bzw. eine Beendigung der Behandlung nicht möglich. Angesichts der signifikanten systemischen Nebenwirkungen von Kortikosteroiden sollte dann versucht werden, überlappend mit einer steroidsparenden immunsuppressiven Therapie zu beginnen. Hierfür eignen sich in erster Linie Azathioprin oder Methotrexat. Für Methotrexat liegen in der Literatur die meisten Daten vor. Eine Dosis zwischen 15 mg und 20 mg pro Woche unter zusätzlicher Gabe von Folsäure ist anzustreben. Wir haben auch sehr gute Erfahrungen mit Azathioprin in der immunsuppressiven Langzeittherapie gemacht. Hier liegt die Standarddosis bei 2–3 mg/kg KG. Aus pragmatischen Gründen

sollte mit 150 mg/Tag begonnen werden und dann nach den Blutbildparametern eine individuelle Dosisanpassung erfolgen. Ein Nachteil von Azathioprin ist allerdings seine lange Wirklatenz, die mindestens ca. 6–8 Wochen beträgt. Daher muss noch lange mit höheren Steroiddosen begleitend therapiert werden. Eine vor Kurzem publizierte Studie belegt, dass die immunsuppressive Wirkung von Methotrexat und Azathioprin als etwa gleich gut einzuschätzen ist. Auch diese Studie erfolgte jedoch weder kontrolliert noch verblindet und vergleicht lediglich retrospektiv erhobene Daten zweier Zentren mit unterschiedlichen Therapiestrategien. Letztlich sollte sich die Auswahl des Immunsuppressivums daher nach den persönlichen Erfahrungen des behandelnden Arztes richten.

Liegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen für Methotrexat und Azathioprin vor, kann auch eine Kombinationstherapie mit Leflunomid oder Mycophenolat Mofetil erwogen werden. Weitere immunsuppressive

Optionen stellen auch Cyclophosphamid und Ciclosporin A dar. Insgesamt ist die Datenlage für die genannten Therapieoptionen jedoch ebenfalls sehr unzureichend.

Praxistipp

Bei anhaltender Entzündungsaktivität trotz immunsuppressiver Therapie(kombinationen) stellen Anti-TNF- α -Antikörper eine effiziente Therapieoption dar.

Sollte trotz immunsuppressiver Therapiekombination ein Krankheitsprogress feststellbar und dieser auf eine vermehrte Entzündungsaktivität zurückzuführen sein, ist es internationaler Konsensus, eine Anti-TNF- α -Antikörpertherapie mit Infliximab oder Adalimumab zu erwägen. Studien zeigen, dass nur die Anti-TNF- α -Antikörpertherapien wirksam sind, die auch die membranständige Form des TNF- α blockieren. Die Infliximabtherapie erfolgt in einer Dosierung von 5 mg/kg KG, häufig in Kombination mit Kortikosteroidgabe. In Deutschland ist die Therapie mit Infliximab bei der Sarkoidose nicht zugelassen und stellt eine Off-label-Therapie dar.

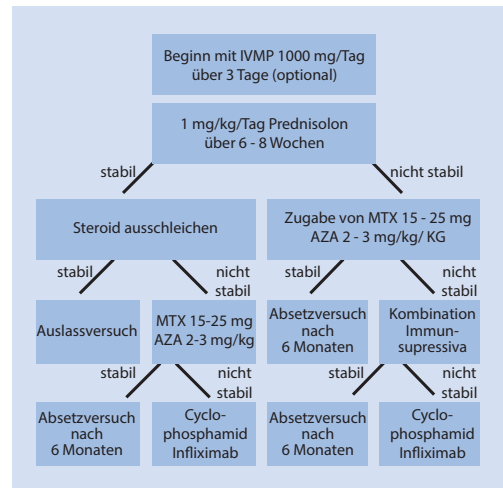
■ Abb. 9.2 gibt einen Überblick über die therapeutischen Algorithmen bei Neurosarkoidose.

Komplikationen der Neurosarkoidose wie z. B. Epilepsie und Hormonstörungen werden symptomatisch behandelt, was u. a. bei Hydrozephalus oder spinaler Manifestation auch ein operatives Vorgehen beinhalten kann.

Neben der Klinik bietet sich für ein Monitoring der Therapieeffekte insbesondere die Entwicklung der MRT-Läsionen an.

■ Prognose

Bei der Sarkoidose allgemein ist mit 20–30 % chronisch-rezidivierender Verläufe zu rechnen. Spontanremissionen – wie bei anderen Manifestationsorten häufig – sind bei Neurosarkoidose selten. Die spärlichen Daten legen bei peripherer Fazialisparese eine günstigere Prognose nahe als bei anderer Lokalisation. Trotz des Ansprechens auf Kortikoide zeigten



■ **Abb. 9.2** Therapeutischer Algorithmus bei Neurosarkoidose. IVMP intravenöses Methylprednisolon, MTX Methotrexat, AZA Azathioprin

70 % der Patienten mit Neurosarkoidose noch relevante Krankheitssymptome. Eine konsequente Immuntherapie ist daher angezeigt. Da durch frühzeitigen Therapiebeginn relevante Spätschäden eingedämmt werden können, sollte die Erkrankung in der klinischen Praxis als mögliche Differenzialdiagnose stets präsent sein.

Literatur

- Ferriby D, De SJ, Stoikovic ST et al (2001) Long-term follow-up of neurosarcoidosis. *Neurol* 57(5):927–929
- Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP (2004) Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 3(7):397–407
- Marangoni S, Argentiero V, Tavolato B (2006) Neurosarcoidosis. *J Neurol* 253:488–495
- Prasse A (2016) The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of sarcoidosis. *Dtsch Arztebl Int* 113(33–34):565–574
- Russell E, Luk F, Manocha S, Ho T, O'Connor C, Hussain H (2013) Long term follow-up of infliximab efficacy in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis refractory to conventional therapy. *Semin Arthritis Rheum* 43:119–124
- Sobic-Saranovic D, Grozdic I, Videnovic-Ivanov J, Vucinic-Mihailovic V, Artiko V, Saranovic D, Djuric-Stefanovic A, Masulovic D, Odalovic S, Ilic-Dudvarski A, Popevic S,

- Pavlovic S, Obradovic V (2012) The utility of 18F-FDG PET/CT for diagnosis and adjustment of therapy in patients with active chronic sarcoidosis. *J Nucl Med* 53(10):1543–1549
- Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J (2014) Sarcoidosis. *Lancet* 383:1155–1167
- Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM et al (2013) Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 144:805–812
- Zajicek JP, Scolding NJ et al (1999) Central nervous system sarcoidosis – diagnosis and management. *QJM* 92(2):103–117

Neurologische Komplikationen entzündlicher Darmerkrankungen

Oliver Bachmann und Natascha Wehnert

- 10.1 Einleitung – 256**
- 10.2 Neurologische Komplikationen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa – 256**
 - 10.2.1 Periphere Neuropathien und Hirnnervenlähmungen – 258
 - 10.2.2 Neuromuskuläre Übertragungsstörungen und Myopathien – 261
 - 10.2.3 Thrombembolische zerebrovaskuläre Erkrankungen – 261
 - 10.2.4 Zerebrale Vaskulitis – 262
 - 10.2.5 Demyelinisierende Erkrankungen – 262
 - 10.2.6 Neurologische Symptome als Therapienebenwirkung – 263
 - 10.2.7 Seltene Komplikationen – 265
- 10.3 Neurologische Komplikationen bei Zöliakie – 266**
 - 10.3.1 Zerebelläre Ataxie – 269
 - 10.3.2 Neuropathie – 270
 - 10.3.3 Enzephalopathie – 270
 - 10.3.4 Seltene Komplikationen – 271
- 10.4 Neurologische Komplikationen bei Morbus Whipple – 271**
- Literatur – 275**

10.1 Einleitung

Mit einigen entzündlichen Darmerkrankungen sind neurologische Symptome assoziiert, die zum Teil das Krankheitsbild wesentlich mit charakterisieren und die Diagnosestellung erleichtern oder überhaupt erst ermöglichen. In anderen Fällen ist die Verknüpfung schwer zu belegen und läuft somit Gefahr, übersehen zu werden – insbesondere, wenn die zeitliche Assoziation nicht gegeben ist und das neurologische Krankheitsbild der Darmentzündung vorausgeht oder umgekehrt bzw. andere mögliche Risikofaktoren als Ursache bestehen.

Wenngleich Mangelerscheinungen neurologische Krankheitsbilder hervorrufen können (■ Tab. 10.1), mehren sich die Erkenntnisse, dass Darmentzündung und Neurologie über spezifische, z. T. immunologische Pathomechanismen miteinander verknüpft sind. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) stehen etwa gleich häufig mit verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern in Verbindung, zu denen periphere Neuropathien, Myopathien, zerebrovaskuläre

Erkrankungen inklusive thrombembolischer Komplikationen sowie seltenere Krankheitsbilder zählen. Bei der Zöliakie, die eine durch Glutenexposition induzierte, autoimmune Multiorganerkrankung darstellt, tritt als typische neurologische Komplikation eine zerebelläre Ataxie auf, die in den meisten Fällen durch eine glutenfreie Diät gebessert wird. Die neurologischen Komplikationen des M. Whipple, der durch grampositive Bakterien verursacht wird, sind variabel; typische Symptome sind Demenz, Ophthalmoplegie, Bewegungsstörungen, und Zeichen der hypothalamischen Dysfunktion.

10.2 Neurologische Komplikationen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen im engeren Sinne werden in Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Colitis indeterminata unterteilt. In bevölkerungsbasierten Studien wurde in westlichen Ländern eine Prävalenz von ca. 400 je 100.000 Einwohnern gefunden. Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine diskontinuierliche, wanddurchgreifende Entzündung, die Abschnitte des gesamten Gastrointestinaltrums vom Mund bis zum After betreffen und einen entzündlichen, stenosierenden oder fistulierenden Verlauf nehmen kann. Klinisch können dabei Abdominalschmerzen, Durchfälle, Mangelernährung und Anämie bestehen. Im Unterschied hierzu ist bei der Colitis ulcerosa nur das Kolon betroffen, und die lediglich mukosale Entzündung breitet sich vom Anus proximal aus, wobei blutige Diarrhöen das Leitsymptom darstellen. In 10–20 % der Fälle ist eine Differenzierung zwischen MC und CU nicht eindeutig möglich, und das Krankheitsbild wird als Colitis indeterminata beschrieben. In einem ähnlichen Prozentsatz führen neue Erkenntnisse im Krankheitsverlauf zur Änderung der Diagnose von CU nach MC oder umgekehrt. Bei einem Patienten mit CED kann die Erkrankung schubweise verlaufen,

■ **Tab. 10.1** Mit Vitaminedefizienzen assoziierte neurologische Erkrankungen. (Mod. nach Freeman 2008)

Vitamin	Assoziierte neurologische Erkrankung(en)
B ₁	Neuropathie, Ophthalmoplegie, Demenz, zerebelläre Ataxie, Optikusneuritis
B ₆	Neuropathie
B ₁₂	Neuropathie, Demenz, zerebelläre Ataxie, Optikusneuritis, Myelopathie
E	Neuropathie, Ophthalmoplegie, zerebelläre Ataxie, extrapyramidale Störungen, Myelopathie
Niacin	Neuropathie, Demenz, zerebelläre Ataxie, extrapyramidale Störungen, Myelopathie
Riboflavin	Ophthalmoplegie

eine chronische Aktivität zeigen oder sich in langfristiger Remission befinden, wobei für den individuellen Verlauf keine verlässlichen Vorhersageparameter existieren.

Neben den gastrointestinalen können extraintestinale Manifestationen auftreten und entscheidend zur Morbidität beitragen. Am häufigsten ist eine Gelenkbeteiligung mit peripheren Arthralgien, Arthritiden, einer Spondylarthropathie oder Insertionstendinopathien; weiterhin treten Hautmanifestationen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa, Sweet's Syndrom), eine Augenerkrankung (Uveitis, Iritis, Episkleritis, Skleritis) sowie eine Leber- (primär sklerosierende Cholangitis, Portalvenenthrombose, Drug-induced liver injury [DILI]) und selten auch eine Lungenbeteiligung (Drug-induced lung disease, Bronchiektasen, COPD, interstitielle Lungenerkrankungen) auf (■ Abb. 10.1 und ■ Tab. 10.2).

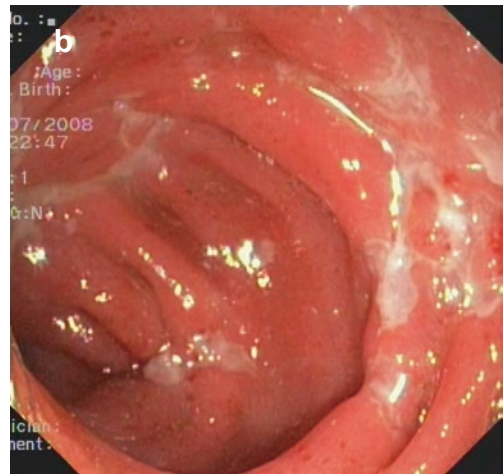
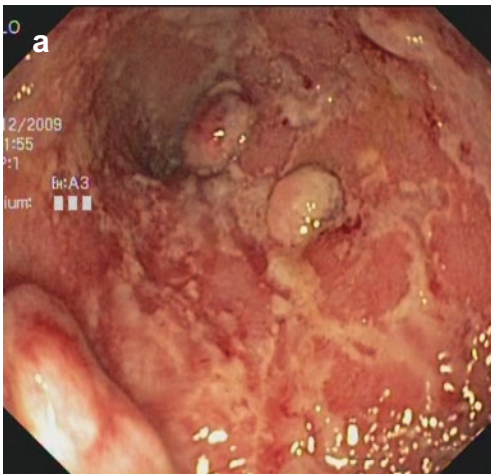
Neurologische Komplikationen bei CED sind vergleichsweise selten (■ Tab. 10.3). In einem relativ großen Kollektiv von 683 Patienten wurden 10 MC- und 9 UC-Patienten mit

neurologischer Beteiligung ohne systemische oder iatrogene Ursache identifiziert, was einer Prävalenz von 3 % entspricht. Weitere Studien beschrieben eine Prävalenz von bis zu 39 %, wobei kleine Fallzahlen und selektive Einweisungsdiagnosen als Fehlerquellen berücksichtigt werden müssen.

Was die Pathophysiologie angeht, so sind mindestens sechs Mechanismen zu benennen, die einzeln oder in Kombination neurologischen Komplikationen der CED zugrunde liegen können: 1. Malabsorption und Ernährungs-, insbesondere Vitamindefizite; 2. toxische Stoffwechselprodukte; 3. Infektionen als Komplikation einer Immunsuppression; 4. Nebenwirkungen der (medikamentösen) Therapie; 5. thrombembolische Ereignisse; und 6. immunpathologische Mechanismen.

Hypothesen zur Pathophysiologie neurologischer Manifestationen bei CED

- Malabsorption und Ernährungs-/ Vitamindefizite
- Toxische Stoffwechselprodukte



■ **Abb. 10.1** Endoskopisches Bild der CED. In der Videoendoskopie zeigen sich die typischen entzündlichen Veränderungen der C. ulcerosa (a) und des M. Crohn (b). Die CU manifestiert sich im Kolon und führt zu akuten Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung, Ödem, Erosionen, Ulzera, Blutungen sowie zu chronischen Entzündungszeichen mit Haustrierungsverlust und Pseudopolypenbildung. In (b) ist eine Ileitis terminalis Crohn dargestellt, die sich in Schleimhautödem und longitudinalen Ulzerationen äußert. (Mit freundl. Genehmigung von J. Wedemeyer, MHH)

- Infektionen, u. a. als Komplikation einer Immunsuppression
- Nebenwirkungen der (medikamentösen) Therapie
- Thrombembolische Ereignisse
- Immunpathologische Mechanismen

Neben diesen definierten Faktoren stellt eine bislang spekulative wechselseitige Beeinflussung von Darm und Nervensystem einen

Tab. 10.2 Extraintestinale Manifestationen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. (Mod. nach Scheid und Teich 2007)

Extraintestinale Manifestation	Prävalenz (%)
Gelenkbeteiligung periphere Arthritis ankylosierende Spondylitis	7–50
Haut und Schleimhäute Stomatitis aphthosa Erythema nodosum Pyoderma gangraenosum Sweet's Syndrom	2–50
Leber Primär sklerosierende Cholangitis Autoimmunhepatitis DILI	4–20
Auge Konjunktivitis Iritis/Uveitis/Episkleritis	1–10
Lunge Chronische Bronchitis Bronchiolitis obliterans Asthma Pulmonale Vaskulitis	8–21
Knochen Osteopenie Osteoporose	40–50
Blut Anämie (Eisen-/Vitaminmangel) Hämolytische Anämie Myelodysplastisches Syndrom	33
Thrombembolische Ereignisse	79–87

weiteren möglichen Pathomechanismus dar. Illustriert wird diese Interaktion u. a. durch die Bedeutung von Stress bei CED. Wenn auch Stress heute nicht mehr als ätiologische Komponente der CED angesehen wird, so ist seine Bedeutung bei der Auslösung von entzündlichen Schüben gut etabliert. Die Wahrnehmung von Stress im zentralen Nervensystem findet z. B. im Hypothalamus statt, und eine Beeinflussung der Entzündungsaktivität im Darm könnte auf verschiedensten Wegen erfolgen, zu denen neurale und neuroendokrine Signalübertragung, die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse, die Freisetzung von CRF (Corticotropin Releasing Factor) und sein Effekt auf die adrenale Kortikoidsekretion, das autonome Nervensystem und die systemische Stimulation oder Suppression von immunologischen Funktionen zählen. In einer Studie aus dem Jahre 2006 konnte zusätzlich gezeigt werden, dass eine Entzündung des Plexus myentericus im Resektatrand ein frühes endoskopisches Rezidiv des M. Crohn vorhersagt.

10.2.1 Periphere Neuropathien und Hirnnervenlähmungen

Periphere Neuropathien (PN) stellen eine der häufigsten neurologischen Komplikationen der CED dar und betreffen in größeren retrospektiven Studien 1,9–3,6 % der Patienten, mit einer Inzidenz von ca. 2,4 % innerhalb von 30 Erkrankungsjahren. Sekundäre Ursachen für eine Beteiligung des peripheren Nervensystems bei CED sind beispielsweise Nährstoffmangel und Medikamentennebenwirkungen, die von einer primären Komplikation abgegrenzt werden sollten. Insbesondere wiederholte oder prolongierte Steroidexposition kann eine Myopathie verursachen, die mit einer motorischen PN verwechselt werden kann. Parästhesien und eine erhöhte Schwelle für Temperaturempfindung als mögliches Zeichen einer PN sind häufig bei MC-Patienten nach Therapie mit Metronidazol (21–39 %) oder ohne (19 %). In einer retrospektiven

Tab. 10.3 Publierte Fälle neurologischer Manifestationen bei CED. (Modifiziert nach Zois et al. 2010)

Manifestation	M. Crohn (MC)/C. ulcerosa (CU)	Referenz
Akute entzündliche demyelinisierende Neuropathie	MC	z. B. Colombel et al. 2004
Atypische vestibuläre Störungen	CU	Scheid und Teich 2007
Atypische zerebelläre Störung	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Chronische Rückenschmerzen	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Chronisches Müdigkeitssyndrom	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Granulomatöse Myositis und Myopathie	MC, CU	z. B. Druschky et al. 1996; Qureshi et al. 2002
Hirnnervenlähmungen	MC	z. B. Heuer et al. 1982
Klassische Migräne	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Krampfleiden	MC, CU	z. B. Elsehety und Bertorini 1997; Johns 1991
Multiple Sklerose	CU, MC	z. B. Scheid und Teich 2007; Purrmann et al. 1992
Muskelkrämpfe	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Myasthenia gravis	MC, CU	z. B. Finnie et al. 1994; Gower-Rousseau et al. 1993
Myeloradikulopathie	UC	z. B. Murai et al. 2006
Neuritis des N. brachialis	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Neuropathie des N. opticus	MC, CU	van de Scheur et al. 2002; Romero Aroca et al. 2001
Nucleus-pulposus-Prolaps	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Parkinson oder Parkinsonoid	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Periphere Neuropathie	MC, CU	z. B. Elsehety und Bertorini 1997; Yesilova et al. 2006
Pseudotumor der Orbita	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Reflexsteigerung und Tremor	MC	Elsehety und Bertorini 1997
SEA	MC	z. B. Gelfenbeyn et al. 2006
Sensorineuraler Hörverlust	MC, CU	Akbayir et al. 2005
Spannungskopfschmerz, muskulo-skelettaler Kopfschmerz	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Urininkontinenz	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Zerebelläres Syndrom oder hirnorganisches Syndrom	MC	Elsehety und Bertorini 1997
Zerebrovaskuläre Ereignisse	MC, CU	z. B. Gobbele et al. 2000
ZNS-Tumoren	MC	Elsehety und Bertorini 1997

Studie mit 18 MC- und 15 CU-Patienten mit PN zeigte sich eine männliche Prädominanz und ein Altersgipfel in der 5. Dekade sowie eine demyelinisierende PN bei 30 % der Patienten. Ein Drittel der Patienten hatte eine sensorische PN und 40 % eine sensorimotorische PN. MC-Patienten wurden früher mit ihrer PN symptomatisch als CU-Patienten.

Eine Optikusneuropathie, die zur Erblindung führen kann, ist eine seltene Komplikation bei CED und meist mit MC assoziiert. Es wird angenommen, dass sie durch peripapilläre Entzündung, Ischämie der Sehnervenpapille durch lokale Vaskulitis oder Hyperkoagulabilität oder durch intrakranielle Druckerhöhung hervorgerufen wird. Differenzialdiagnostisch sollte insbesondere bei Patienten mit schweren Kopfschmerzen (und ggf. neurologischem Defizit oder Krampfanfällen) während eines CED-Schubs an eine Sinusvenenthrombose gedacht werden. Diese kann bei CED-Patienten gehäuft auftreten und sollte bildmorphologisch ausgeschlossen werden.

Auch das Gleichgewichtsorgan kann im Zusammenhang mit einer CED erkranken. Insbesondere im Zusammenhang mit einer CU wurden atypische Störungen des vestibulären Systems mit Benommenheit, Schwindel, Übelkeit und vorübergehendem Gleichgewichtsverlust beschrieben. Sensorineuraler Hörverlust stellt wahrscheinlich eine immunologische Manifestation der CED dar und tritt vorwiegend beidseitig und fortschreitend auf. Das Hörvermögen fluktuiert oft, mit Phasen der Verschlechterung, alternierend mit partieller oder vollständiger Remission. Im Verlauf kommt es häufig zur Stabilisierung auf ein residuelles Hörvermögen, jedoch kann auch vollständige Ertaubung eintreten. Begleitend wurden eine vestibuläre Dysfunktion mit Gleichgewichtsstörungen und lageabhängiger Unsicherheit beschrieben. In prospektiven Studien war der Hörverlust oft klinisch inapparent, was eine gezielte Suche danach erforderlich macht.

Neben sensorineuralem Hörverlust und ischämischer Optikusneuropathie sind insbesondere bei M. Crohn weitere Fälle von Hirnnervenlähmungen publiziert worden. Aufgrund seines langen intrakraniellen Verlaufes und der damit verbundenen Prädisposition für Verletzungen ist insbesondere der 6. Hirnnerv in diesem Zusammenhang zu erwähnen. Eine Lähmung äußert sich typischerweise in einem plötzlich auftretenden, unilateralen Abduktionsdefizit, retroorbitalen Schmerzen und Doppelbildern. Es wird angenommen, dass eine vaskulopathische Lähmung durch den Verschluss von Vasa nervorum und nachfolgender Demyelinisierung stattfinden kann. In Assoziation mit MC wurden einzelne Fälle einer Lähmung des 6. Hirnnerven beschrieben, die zum Teil der Diagnosestellung der Darmerkrankung vorausging. Häufig kommt es innerhalb von 2–3 Monaten zu vollständiger Restitution, der eine Remyelinisierung vorausgeht.

Eine Assoziation zwischen Aktivität der CED und Auftreten einer PN konnte in Studien bei ca. einem Drittel der Patienten gefunden werden. Entsprechend den aktuellen ECCO-Leitlinien kann die Diagnose einer CED-assoziierten PN nur gestellt werden, nachdem häufigere Ursachen wie Vitamin- und Mineralstoffmängel, Hypothyreose, Diabetes mellitus, Hepatitis C und monoklonare Gammopathie ausgeschlossen wurden. Zur Sicherung sind häufig weitere Untersuchungen wie MRT, Elektromyographie und Nervenstimulation notwendig.

Zur Therapie der PN existieren noch keine einheitlichen Empfehlungen. Eine Assoziation der Symptome mit aktueller Medikation scheint eine der häufigsten Ursachen der PN bei CED darzustellen. Sollte diese als auslösende Ätiologie plausibel sein, wird eine Pausierung der medikamentösen Therapie empfohlen (oft Metronidazol oder TNF- α -Antagonisten). Die weitere Therapie der PN besteht im Ausgleich von Vitamin- oder Mineralstoffmangelzuständen bzw. Therapie der

zugrundeliegenden Krankheit. Eine Modulation der CED-Aktivität hat keinen Einfluss auf die Symptome der PN, allerdings scheinen sowohl intravenöse Immunglobulintherapie als auch Plasmapherese und Immunsuppressoren in einigen Studien erfolgversprechend.

10.2.2 Neuromuskuläre Übertragungsstörungen und Myopathien

In der Literatur sind einige Fälle einer Assoziation zwischen CED und Myasthenia gravis (MG) beschrieben. Als Verbindung wird ein Zusammenhang zur Produktion von Antikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren vermutet. Die Fallberichte mit okulärer MG berichten über eine Diagnosestellung der CED im Mittel 10 Jahre zuvor, wobei z. T. ein erhöhtes carcinoembryonales Antigen und verringerte Lymphozytenwerte beobachtet wurden. Einige Studien haben eine abnormale Thymusinvolutions mit einer Verschiebung des T-Helfer- zu T-Suppressorzellverhältnisses konstatiert, während andere eine Verminderung der T-Suppressorzellen mit vermehrt unreifen T-Zellen beschrieben, die auf eine Reifungsstörung hindeuten. Die immunologische Verbindung der beiden Erkrankungen wird durch das Ergebnis chirurgischer Therapieversuche verdeutlicht: In einem Fallbericht eines Patienten mit unkontrollierter okulärer MG und schwerem perinealen und perianalen Fistelbefall führte die Thymektomie zu einer deutlichen Verbesserung der Crohn-Manifestationen. Wenn auch die Assoziation zwischen CED und MG sicherlich selten ist, sollte dennoch herausgestellt werden, dass okuläre Symptome die initiale Manifestation einer MG bei CED darstellen können.

Granulomatöse Myositiden und Myopathien wurden nicht nur in Assoziation mit MC, sondern auch mit CU beschrieben und treten hauptsächlich während einer akuten Exazerbation der Erkrankung auf. Ebenso finden sich

die wenigen publizierten Fälle einer Polymyositis und einer Pyomyositis überwiegend im Zusammenhang mit einer Crohn-Erkrankung.

10.2.3 Thrombembolische zerebrovaskuläre Erkrankungen

Thrombembolische Komplikationen der CED wurden bereits in den 1930er Jahren beschrieben, Berichte über zerebrovaskuläre Ereignisse folgten. Inzwischen ist klar, dass CED-Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für thrombembolische Komplikationen haben und dass CED einen von Immobilisation, Chirurgie, Steroiden u. a. unabhängigen Risikofaktor darstellt. Bei CED wurde eine größere Anzahl von Gerinnungsstörungen beschrieben. Auf der plasmatischen Seite zählen hierzu erhöhte Spiegel der Faktoren V und VIII und des Fibrinogen sowie erniedrigte Antithrombin-III-Werte. Kürzlich wurde zusätzlich eine Erhöhung der Prothrombinfragmente F1+2, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Antigen und des löslichen Thrombomodulin berichtet. Weiterhin wurden quantitative und qualitative Thrombozytopathien beobachtet. Einige dieser Veränderungen entstehen möglicherweise sekundär aufgrund der Entzündungsaktivität der CED.

90 % der vaskulären Komplikationen bei CED betreffen die periphere und hier die venöse Strombahn. Was zerebrale Insulte angeht, so ist unklar, ob primär venöse oder arterielle Ereignisse häufiger sind. Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden bei 0,12–4 % der CED-Patienten beschrieben. Sowohl große arterielle anteriore oder posteriore als auch lakunäre Infarkte können auftreten. Zusätzlich existieren einzelne Fallberichte, die eine Koinzidenz von CED und thrombotisch thrombozytopenischer Purpura als Risikofaktor für zerebral arterielle Thrombosen beschreiben,

und schließlich können CED-Patienten durch Malabsorption und folsäuredepletierende Therapien eine Hyperhomozysteinämie entwickeln, die einen weiteren Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen darstellt.

Aufgrund des mindestens 2-fach erhöhten Risikos für thrombembolische Erkrankungen und der deutlich erhöhten Mortalität bei Auftreten einer Thrombembolie wird bei allen hospitalisierten Patienten mit CED eine Thromboseprophylaxe empfohlen. Die medikamentöse Behandlung einer venösen Thrombembolie richtet sich nach den allgemeinen Empfehlungen und beinhaltet niedermolekulares oder unfractioniertes Heparin, Vitamin-K-Antagonisten oder neue orale Antikoagulanzen (NOAK) wie Apixaban, Dagibatan oder Rivaroxaban. Insbesondere Apixaban 2,5 mg zweimal täglich scheint in der Allgemeinbevölkerung ein im Vergleich zu den anderen NOAKs niedrigeres Blutungsrisiko zu zeigen.

10

10.2.4 Zerebrale Vaskulitis

Vaskulitiden sind in Assoziation mit CED wiederholt publiziert worden, selten auch zerebrale Vaskulitiden. Neben thrombembolischen Ereignissen sind Vaskulitiden somit ein weiterer potenzieller Risikofaktor für zerebrale Insulte und stehen mit der CED möglicherweise über einen pathologischen Immunmechanismus in Verbindung. Bei japanischen Patienten wurde zudem eine Assoziation mit der Takayasu-Arteriitis beschrieben, die als genetische Risikofaktoren HLA-B52, DR2 beinhaltet.

Was die Pathogenese von Vaskulitiden bei CED angeht, so vermuten die meisten Autoren immunmedierte Mechanismen, möglicherweise über eine genetische Prädisposition (HLA-Status), T-Zell-medierte Zytotoxizität oder Immunkomplexablagerungen. Die Assoziation von CED mit p-ANCA oder atypischen ANCA kann ein weiterer Hinweis auf eine (auto)immune Ätiologie sein. Jedoch zeigen CED-assoziierte ANCA typischerweise keine Reaktivität gegenüber Proteinase-3 (PR3) oder Myeloperoxidase (MPO) und haben somit

kein Potenzial für die Begünstigung systemischer Vaskulitiden. Jedoch gibt es einen Fallbericht über positive p-ANCA mit Reaktivität gegenüber MPO und zerebralen ischämischen Läsionen.

Das klinische Bild der publizierten Fälle von CED mit zerebraler Vaskulitis ist sehr heterogen, mit teilweise multifokaler neurologischer Symptomatik, die unabhängig von der CED-Aktivität auftreten und ihr sogar vorausgehen kann. Die Liquorpunktion zeigt meist ein erhöhtes Protein, die zerebrale Kernspinnuntersuchung einen auffälligen Befund. Bei zahlreichen der berichteten Patienten trat die neurologische Symptomatik unter Steroidtherapie auf.

Es existieren mehrere Kasuistiken zu einer bestätigten nekrotisierenden Angiitis, die Gemeinsamkeiten zur akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) aufweist. ADEM resultiert vermutlich aus einer vorübergehenden Autoimmunreaktion gegenüber Myelin oder anderen Autoantigenen, möglicherweise über molekulare Mimikry. Da eine defekte intestinale Barriere einen zentralen Pathomechanismus für CED darstellt, der den Übertritt von lumenalem Antigen und die Auslösung von immunologischen und entzündlichen Prozessen ermöglicht, könnte der Pathomechanismus der beschriebenen Fälle bei CED ähnlich wie bei ADEM initiiert sein.

10.2.5 Demyelinisierende Erkrankungen

Demyelinisierende Erkrankungen wie multiple Sklerose (MS) sind wichtige Differenzialdiagnosen bei CED-Patienten mit neurologischer Symptomatik. Eine Assoziation wird seit Jahrzehnten auf epidemiologischer und bildgebender Basis vermutet. Insbesondere Männer mit CU im mittleren Lebensalter scheinen ein erhöhtes Risiko zu haben, an einer MS zu erkranken. Nachdem sich jedoch die diagnostischen Kriterien für die MS in den letzten Jahren verbessert haben, erscheint es möglich, dass etliche dieser Patienten nicht

tatsächlich an einer MS, sondern an MS-ähnlichen Erkrankungen wie ADEM litten. Einige der publizierten Fälle ähneln einer ADEM, es lassen sich jedoch Unterschiede ausmachen: Im Vergleich mit den beschriebenen demyelinisierenden Erkrankungen bei CED sind die Läsionen bei ADEM tendenziell größer und ausgedehnter. Weiterhin gelten Steroide als protektiv und wirksam bei ADEM, während die Symptomatik bei einigen publizierten Fällen unter Steroidgabe erst auftrat.

10.2.6 Neurologische Symptome als Therapienebenwirkung

Medikamentenassoziierte Neurotoxizität wird einigen Medikamenten zugeschrieben, die häufig zur Behandlung der CED eingesetzt werden (Tab. 10.4). Hierbei sind insbesondere Sulfasalazin (SASP), Metronidazol, Ciclosporin A, anti-TNF α -Antikörper und Natalizumab zu nennen.

Sulfasalazin wurde bereits Anfang der 1940er Jahre in die antientzündliche Therapie eingeführt und kommt insbesondere bei CU zur Remissionsinduktion und -erhaltung, zur Remissionsinduktion bei leichtgradiger Kolitis Crohn, aber auch zur Behandlung CED-assoziiierter Gelenkbeschwerden bei beiden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und zur Behandlung diverser rheumatologischer Krankheitsbilder zum Einsatz. Wenngleich die Verträglichkeit insgesamt im Vergleich

zu 5-ASA-Formulierungen etwas schlechter ausfällt, so betreffen zum Therapieabbruch führende schwerere Nebenwirkungen nur ca. 5 % der Behandelten. Die Entstehung einer Folsäuredefizienz unter Therapie mit SASP ist gut dokumentiert und entsteht über verschiedene Mechanismen: einerseits kann SASP zu Hämolyse führen und dadurch den Folsäurebedarf steigern; SASP hemmt kompetitiv die Aufnahme diätetischer Folsäure; und letztlich inhibiert SASP mehrere, im Folsäurestoffwechsel beteiligte Enzyme. SASP kann eine periphere Neuropathie, aber auch Myelitiden, Meningitiden, Guillian-Barré-Syndrom (GBS), Schwindel, Hörverlust, Ataxie, Halluzinationen und Tinnitus auslösen.

Metronidazol wird bei der Therapie der CED insbesondere bei M. Crohn zur Behandlung von Fistelkomplikationen eingesetzt, wobei die Therapiedauer 12 Wochen und länger betragen kann. Insbesondere bei längeren Behandlungszyklen und höheren Dosierungen sind neurologische Nebenwirkungen gut dokumentiert. Metronidazol-assoziierte Neurotoxizität ist durch sensorische Störungen, z. T. mit begleitender Ataxie, charakterisiert, die sich rückbilden oder fortbestehen können. Bei länger währender Behandlung mit Metronidazol ist ein aufmerksames Monitoring des neurologischen Status daher klar indiziert.

Ciclosporin A ist als Therapeutikum bei steroidrefraktären, schweren Schüben der CU gut etabliert. Es handelt sich um ein zyklisches Polypeptid, das mit der Zytokinsynthese

Tab. 10.4 Neurologische Komplikationen bei CED-Medikamenten. (Modifiziert nach Zois et al. 2010)

Wirkstoff	Nebenwirkungen	Referenzen
Sulfasalazin	Periphere Neuropathie, Myelitis, Meningitis, GBS	Watkinson 1986
Metronidazol	Autonome oder sensorische periphere Neuropathie	Duffy et al. 1985
Ciclosporin A	Periphere oder zentrale Neuropathie	Berden et al. 1985
anti-TNF α	Vorwiegend zentrale Neuropathie (Demyelinisierung, Leukoenzephalopathie etc)	Colombel et al. 2004; Thomas et al. 2004
Natalizumab	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	Van Assche et al. 2005

interferiert und daher die Aktivierung und Ausreifung zahlreicher Immunzellen beeinträchtigt. Neurotoxizität kann bei bis zu 25 % der behandelten Patienten auftreten, wobei der Mechanismus unzureichend verstanden ist. Beschrieben wurden Krämpfe, Tremor, Parästhesien, Ataxie, Aphasie, motorische Störungen, Veränderungen der Bewusstseinslage und selten auch visuelle und okulomotorische Störungen. Die Häufigkeit von neurologischen Nebenwirkungen ist mit dem Vorhandensein von Risikofaktoren wie Hypcholesterinämie, Hypomagnesiämie, vorbestehendes Krampfleiden, und Hypertonie korreliert. Die Hypothese, dass das modifizierte Rizinusöl, welches in der intravenös applizierbaren Formulierung die Löslichkeit vermittelt, ursächlich für Neurotoxizität sein soll, hat sich im Verlauf nicht bestätigt.

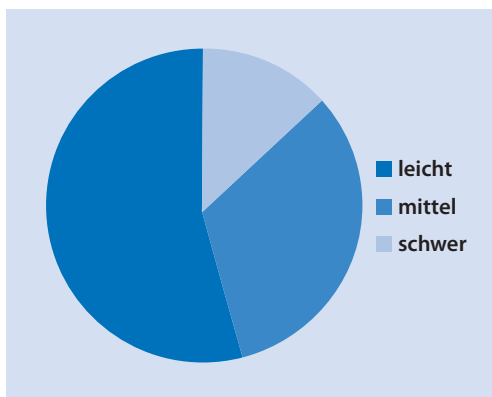
In den letzten Jahren wurden einige monoklonale Antikörper zur Behandlung der CED zugelassen. Mittlerweile stehen der chimäre anti-TNF α -Antikörper Infliximab sowie der humane anti-TNF α -Antikörper Adalimumab zur Behandlung von CU und MC zur Verfügung, Golimumab ist für die CU-Therapie zugelassen; das humanisierte, pegylierte anti-TNF α -Antikörperfragment Certolizumab pegol ist nur in den USA und in der Schweiz, der anti- α 4-Integrin-Antikörper Natalizumab nur in USA verfügbar. Was die anti-TNF α -Antikörper angeht, so wurde neben allergischen, infektiösen, kardialen und malignen Komplikationen auch über neurologische Nebenwirkungen berichtet. Die Pathogenese ist wahrscheinlich multifaktoriell und beinhaltet eine Immunreaktion gegen Myelin, vaskulitisinduzierte Nervenischämie und eine Hemmung der axonalen Signalübertragung. TNF- α -Antikörper sind mit dem Auftreten von Optikusneuritis, multipler Sklerose und demyelinisierenden Erkrankungen assoziiert, und in einer Studie mit dem TNF-Rezeptor Fusionsprotein Lenercept traten mehr Schübe der MS auf als in der Kontrollgruppe. Hier zeigt sich ein Unterschied zu anderen immunsuppressiven Therapien für CED wie Steroide oder Azathioprin, die auch Teil des Behandlungsregimes der MS sind und

das Risiko für demyelinisierende Erkrankungen nicht zu erhöhen scheinen. Peripher wurden Guillian-Barré-Syndrom, Miller-Fisher-Syndrom, chronische entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CDIP), multifokale motorische Neuropathie, Mononeuritis multiplex sowie axonale sensorimotorische Polyneuropathien beschrieben. Die meisten peripher-neurologischen Störungen bessern sich im Verlauf von Monaten nach Absetzen des auslösenden Agens.

Besonders beachtenswert ist die Tatsache, dass unter Therapie mit Natalizumab Fälle einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie aufgetreten sind, der eine JC-Virus-Reaktivierung zugrunde liegt. Die Häufigkeit liegt bei ca. 1:1000 behandelter Patienten. Die Pathogenese ist unklar, es wird über einen Zusammenhang mit der Freisetzung unreifer hämatopoetischer CD34+-Zellen aus dem Knochenmark spekuliert. In den meisten Fällen betroffener CED-Patienten führt die Krankheit entweder zum Tode oder zieht neurologische Defekte nach sich. Der Hersteller meldete bislang 58 Natalizumab-assoziierte PML-Fälle (■ Tab. 10.5, Stand 07/2010), von denen 12 tödlich waren; die Hälfte der verbleibenden Patienten berichtete über schwere Residuen (■ Abb. 10.2). Therapieversuche mit Plasmapherese oder Steroiden können vorgenommen werden, die Wirksamkeit ist jedoch eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund erfolgte die Zulassung zur MC-Behandlung in den USA nur für ein sehr selektiertes Patientengut und unter der Voraussetzung einer stringenten Überwachung von Verschreibung und Therapie (Tysabri Outreach Unified Commitment to Health, das TOUCH™

■ Tab. 10.5 Globale Verteilung von PML unter Natalizumab

Region	Anzahl der Fälle
Europa	32
Vereinigte Staaten	22
Übrige	4



■ **Abb. 10.2** Schweregrad PML-bedingter Schädigung. Bei PML nach Natalizumab-Therapie treten bei den meisten Patienten neurologische Residuen verschiedener Schweregrade auf. (Quelle: Urheberrecht beim Autor)

Prescribing Program). 2014 wurde mit Vedolizumab ein weiterer Integrin-Antikörper für die Behandlung beider CED zugelassen, der allerdings im Unterschied zu Natalizumab gegen $\alpha 4\beta 7$ -Integrin gerichtet ist. Die $\alpha 4\beta 7$ -Integrin/MAdCAM1-Interaktion erzeugt aufgrund der Expression von MAdCAM1 im Intestinaltrakt und (in geringerem Ausmaß) im oberen Respirationstrakt eine Gewebsspezifität. Das Auftreten von PML-Fällen wurde – vermutlich aufgrund dieser Eigenschaft – bei den bisher mit Vedolizumab behandelten Patienten nicht beobachtet.

10.2.7 Seltene Komplikationen

Vereinzelte treten unter Immunsuppression schwere neurologische Komplikationen auf, die aufgrund der z. T. deletären Folgen erwähnenswert sind. So stellt der spinale Epiduralabszess (SEA) eine seltene, aber gut etablierte Komplikation des M. Crohn dar. Sowohl immunsuppressive Therapiestrategien als auch intraabdominelle und retroperitoneale Fisteln stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines SEA dar. Da eine frühe Diagnosestellung das Outcome verbessern kann, ist eine erhöhte Aufmerksamkeit bei Patienten

angezeigt, die im Verlauf eines MC-Schubes Rückenschmerzen entwickeln, da diese mit entzündeten vertebralen oder spinalen Strukturen zusammenhängen und somit ein frühes Zeichen eines SEA darstellen können. Der SEA stellt bei intolerablen Schmerzen oder zunehmenden neurologischen Defiziten, insbesondere Blasen- oder Mastdarmstörungen, einen neurochirurgischen Notfall dar. Häufig ist eine Kombination aus chirurgischer und medikamentöser Therapie sinnvoll, zudem sollten Diagnostik und Therapie möglicher Fisteln und Abszesse zur Rezidivprophylaxe erfolgen. Eine Langzeittherapie mit Antibiotika ist auch ohne nachgewiesene Erreger empfehlenswert.

Auch andere Komplikationen einer immunsuppressiven Therapie sollten bedacht werden; so wurden Patienten mit *Cryptococcus-neoformans*-assoziiierter Myeloradikulitis und lymphozytärer Enzephalomyeloneuritis beschrieben. Zudem existieren Berichte über Morbus-Crohn-Patienten mit ZNS-Tumoren unterschiedlicher Histologie (Glioblastome, Cholesteatome, Meningeome).

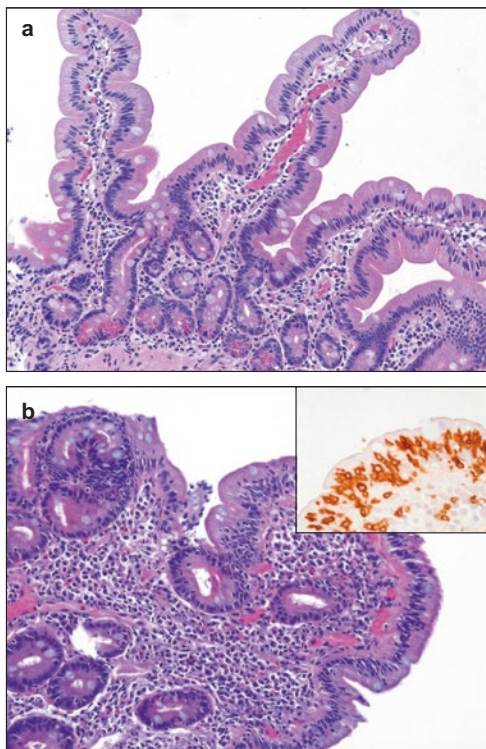
Zuletzt sollte noch erwähnt werden, dass bei CED-Patienten auch vergleichsweise unspezifische neurologische Krankheitsbilder auftreten, bei denen sich ein kausaler Zusammenhang zur Darmerkrankung nicht ohne Weiteres erschließt. Hierzu zählen Migräne, Kopfschmerzen, Dystonie, chronisches Müdigkeitssyndrom, Harninkontinenz, Muskelkrämpfe und Rückenschmerzen.

Praxistipp

- Neurologische Manifestationen sind bei CED generell selten (Prävalenz ca. 3 %).
- Häufige neurologische Komplikationen sind periphere Neuropathien, wobei typische Ursachen einer PN zunächst ausgeschlossen werden müssen.
- Medikamentennebenwirkungen (v. a. Metronidazol und TNF- α -AG) sind eine

häufige Ursache von PN und müssen ggf. abgesetzt werden.

- Es gibt keine einheitlichen Empfehlungen zur Therapie der PN: Ausgleich von Mangelzuständen, ggf. immunmodulierende Therapie oder Plasmapherese.
- Kopfschmerzen treten vermehrt bei CED-Patienten auf, eine Sinusvenenthrombose sollte ausgeschlossen werden.
- CED-Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen, deshalb wird generell bei hospitalisierten CED-Patienten eine Thromboseprophylaxe empfohlen.
- Selten können MG, MS, Myositiden, Vaskulitiden, SEA und Hirtumoren auftreten.



■ **Abb. 10.3** Histologischer Befund bei Zöliakie. Dünndarmhistologie mit Normalbefund (A). Gut sichtbar sind die langen, schlanken Dünndarmzotten und vergleichsweise kurze Krypten. In (B) zeigen sich die Zotten nahezu vollständig aufgebraucht, die Krypten sind hypertrophiert, und in der Mukosa zeigt sich ein dichtes lymphozytäres Infiltrat (H&E-Färbung, 100×; Insert: anti-CD3-Färbung). (Mit freundl. Genehmigung von J. Becker, Institut für Pathologie, MHH)

10.3 Neurologische Komplikationen bei Zöliakie

Die Zöliakie ist eine häufige Erkrankung und betrifft wenigstens 1 % der gesunden Bevölkerung. Obgleich das Krankheitsbild bereits im Altertum beschrieben wurde, konnte die Ätiologie der Zöliakie erst 1953 von Dicke und Mitarbeitern identifiziert werden, die Weizen als einen auslösenden Faktor erkannten. Da gastrointestinale Symptome bei den Patienten vorherrschten und sich enteroskopisch und biotisch eine Enteropathie des Dünndarms zeigte, überrascht es nicht, dass die Zöliakie zunächst als rein enterale Erkrankung galt. In den 1960er Jahren wurde erkannt, dass die Dermatitis herpetiformis (DHD) mit einer meist asymptomatischen Form der Zöliakie verknüpft ist, sodass dies die erste Evidenz für extraintestinale Manifestationen der Zöliakie darstellt.

Als die ersten Fälle einer histologisch bestätigten Zöliakie (■ Abb. 10.3) im Zusammenhang mit neurologischen Symptomen publiziert wurden, nahm man an, dass diese

Symptome durch Vitaminmangel infolge der Malabsorption als Konsequenz der Enteropathie entstehen. Die Patienten waren oft unterernährt und litten unter Albumin- und Vitaminmangel. In den Autopsien dieser Serie zeigte sich jedoch eine Entzündungsreaktion, die vorwiegend das Kleinhirn betraf, sodass eine immunologische Ursache vermutet wurde. Nachfolgend wurden immer mehr Fälle von Patienten veröffentlicht, die unter einer Ataxie und z. T. einer Neuropathie litten, wobei glutenfreie Diät zunächst keinen durchgehenden Effekt auf die neurologische Symptomatik zu haben schien. Nach neueren

Studien ist die häufigste neurologische Manifestation der Glutenunverträglichkeit eine Gang- bzw. untere Extremitätenataxie. Weitere Krankheitsbilder stellen periphere Neuropathien und seltener die Glutenezephalopathie, Epilepsie, Myopathien und Chorea dar.

Die Prävalenz neurologischer Manifestationen bei Zöliakie wird in der Literatur mit 10–22,5 % angegeben, wobei diese Zahlen mit Vorsicht zu interpretieren sind: Es ist anzunehmen, dass sie vor allem retrospektiv untersuchte Patienten aus tertiären Zentren mit dem Vollbild einer Zöliakie beinhalten, die eine neurologische Symptomatik nicht spontan berichtet haben, sondern gezielt neurologisch evaluiert wurden (■ Tab. 10.6).

■ **Pathophysiologie**

Die vorliegenden Erkenntnisse weisen darauf hin, dass die neurologischen Manifestationen der Glutensensitivität immunmediert sind.

■ **Tab. 10.6** Neurologische Manifestationen bei Glutensensitivität in der Sheffield-Kohorte (n = 424). (Modifiziert nach Hadjivassiliou et al. 2010)

Manifestation	Anzahl (n)
Ataxie	184 (67)
Periphere Neuropathie	174 (46)
– Sensorimotorische axonale Neuropathie	125
– Mononeuritis multiplex	19
– Sensorische Neuropathie	14
– Neuropathie kleiner Fasern	8
– Motorische Neuropathie	8
Enzephalopathie	82 (36)
Myopathie	18 (10)
Myelopathie	6 (2)
Stiff man-Syndrom	6 (2)
Chorea	3 (2)
Neuromyotonie	1 (1)
Epilepsie und okzipitale Kalzifikationen	1 (0)

In Klammern die Anzahl der Patienten mit bioptisch gesicherter Enteropathie. Manche Patienten hatten mehr als eine Manifestation.

Malabsorption von Vitaminen und Spurenelementen spielt kaum eine Rolle, zumal ein Großteil der Patienten mit neurologischen Manifestationen keine Enteropathie zeigt. In Autopsien zeigte sich ein fleckiger Verlust von Purkinje-Zellen im Kleinhirn, was bei Kleinhirnerkrankungen im Endstadium häufig beobachtet wird, sowie ein T-lymphozytäres Infiltrat der weißen Kleinhirnsubstanz und auch peripherer Nerven oder dorsaler Nervenwurzeln.

Es gibt experimentelle Hinweise für eine Kreuzreaktivität zwischen Epitopen der Purkinje-Zellen und des Gluten. Dies wird bei polyklonalen AGA und anderen Antikörpern beobachtet und ist durch Absorption mit Gliadin reversibel. Möglicherweise werden gemeinsame Epitope von Transglutaminase (TG2) und deamidierten Gliadin-Peptiden (DGP) helfen, hier eine Verbindung herzustellen. Bei peripherer Neuropathie findet sich Immunreaktivität mit Synapsin I und Gangliosiden, wobei Ganglioside typischerweise mit autoimmunen peripheren Neuropathien assoziiert sind. Schließlich scheint noch eine über neurotoxische Antikörper vermittelte, mitochondrienabhängige Apoptose eine Rolle zu spielen, deren Mechanismen inkomplett charakterisiert sind.

■ **Diagnostik** (■ Abb. 10.4)

Die meisten Patienten mit neurologischen Manifestationen einer Glutensensitivität haben keine gastrointestinalen Symptome, sodass eine Diagnosestellung allein anhand der klinischen Symptomatik nicht verlässlich ist. Weiterhin ist der Nachweis einer Enteropathie mit endoskopischen und/oder histologischen Veränderungen als Goldstandard der Diagnostik in diesen Fällen nur bei etwa einem Drittel der Patienten gegeben, sodass Laboruntersuchungen in den Vordergrund rücken. Bei unbehandelten Patienten lassen sich typischerweise Antikörper gegen Gliadin und gegen Transglutaminase-Subtypen nachweisen. Zumindest bei der Zöliakie werden die IgA-Antikörper bestimmt, und IgG-Antikörper haben nur bei IgA-Mangel einen Stellenwert. IgA-Antikörper

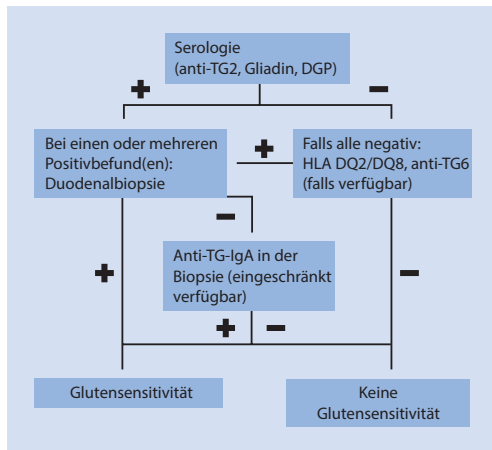


Abb. 10.4 Diagnostischer Algorithmus bei vermuteter Glutensensitivität als Ursache neurologischer Erkrankungen. Bei suggestivem neurologischem Krankheitsbild mit oder ohne gastrointestinale Symptome sollte zunächst unter glutenhaltiger Diät eine serologische Abklärung erfolgen. Bei fehlendem Antikörpernachweis und negativer HLA-Diagnostik ist eine Glutensensitivität als Ursache ausgeschlossen. Bei positiver Serologie sollte eine Duodenalbiopsie erfolgen; finden sich hier eine Enteropathie oder anti-TG-IgA-Ablagerungen, so ist eine Glutensensitivität bzw. eine Zöliakie gesichert. Bei unklaren Befunden sollte ein spezialisiertes Zentrum konsultiert und ggf. ein Therapieversuch mit glutenfreier Diät vorgenommen werden. (Mod. nach Hadjivassiliou et al. 2010)

im Serum stellen einen Überschuss aus dem Darm dar und können vor offensichtlichen Veränderungen der Mukosa nachweisbar sein. Bei nicht nachweisbarer gastrointestinaler Beteiligung fehlen zumeist Serumantikörper gegen TG-2, stattdessen können TG-3 (bei DHD) und TG-6 (bei neurologischer Beteiligung) nachweisbar sein. Insbesondere TG-6-Antikörper scheinen bei bis zu 73 % der Patienten mit Ataxie und positiven AGAs erhöht zu sein. Bei Einhalten einer glutenfreien Diät fallen diese ebenso wie TG-2-Antikörper ab. Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (DGP) sind spezifischer zur Diagnose einer Zöliakie als die klassischen AGA-Assays; es können jedoch entweder IgG- oder IgA-Antikörper vorliegen, und nicht alle Patienten haben beides. Für IgG-anti-DGP wurde bei Erwachsenen ein 100 % prädiktiver Wert

gefunden, sodass dieses Diagnostikum mit eingesetzt werden sollte. Präliminäre Daten deuten jedoch an, dass diese Antikörper bei Ataxie ohne Enteropathie weniger spezifisch sind als die klassischen anti-TG-Antikörper. Für die Praxis erscheint es sinnvoll, sowohl auf anti-TG2-IgG und -IgA (falls verfügbar, auch TG3 und TG6) als auch auf anti-Gliadin und anti-DGPs zu testen.

Was die histologische Diagnostik angeht, so kann ein Spektrum von histologischem Normalbefund bis zu ausgeprägten enteropathischen Veränderungen oder einem prälymphomatösen Befund bestehen. Dünndarmbiopsien, die gastrokopisch leicht gewonnen werden können, stellen – die vorherige Zufuhr einer glutenhaltigen Diät vorausgesetzt – daher einen allgemein akzeptierten Goldstandard für die Diagnose einer glutensensitiven Enteropathie dar. Diagnostische Schwierigkeiten treten bei Patienten mit Glutensensitivität (und z. B. neurologischen Manifestationen) auf, die keine nachweisbare Enteropathie haben. So sind beispielsweise anti-TG2-IgA-Antikörper exzellente Marker für eine Zöliakie, jedoch häufig bei fehlender Enteropathie und vorliegenden neurologischen Symptomen nicht nachweisbar.

Glutensensitivität zeigt eine starke genetische Assoziation mit MHC Klasse 2. In der weißen Bevölkerung tragen mehr als 90 % HLA-DQ2.5 und die meisten anderen HLA-DQ8; bei einigen Patienten ist auch nur eine Kette des DQ2-Heterodimers (DQ7 oder DQ2.2) nachweisbar. Die genetische Testung stellt u. a. deshalb eine wertvolle Ergänzung der serologischen Diagnostik dar, da sie unabhängig von immunologischen Triggern ist; allerdings nur als Ausschlusstest, da der Risikogenotyp DQ2 sehr häufig vorkommt und viele Träger nie eine Glutensensitivität entwickeln. Interessanterweise scheinen Patienten mit neurologischen Symptomen, jedoch ohne Enteropathie häufiger DQ8-Träger zu sein (17 vs. 8 %), was mit einer unterschiedlichen Ätiologie der Manifestationen zusammenhängen kann.

10.3.1 Zerebelläre Ataxie

Die zerebelläre Ataxie ist eine der beiden häufigsten neurologischen Manifestationen der Glutensensitivität. Werden bei Patienten mit sporadischer Ataxie die Gliadin-Antikörper bestimmt, so zeigt sich in verschiedenen Kollektiven ein positiver Befund in 12–47 % der Fälle, wobei die Schwankungsbreite in geographischen Unterschieden der Zöliakiehäufigkeit, referral bias, der Variabilität der verwendeten Assays, Patientenselektion, kleinen Kohorten und fehlenden Kontrollen begründet sein kann. In den Studien mit Kontrollgruppe hatten die Patienten mit sporadischer Ataxie jeweils eine höhere Prävalenz von AGA als die Kontrollen.

Bei der auftretenden Ataxie handelt es sich typischerweise um eine reine zerebelläre Ataxie, die eher selten in Kombination mit Myoklonus, Chorea o. Ä. vergesellschaftet ist und ohne Warnzeichen im Mittel im 53. Lebensjahr auftritt. Selten ist sie rapid-progressiv und imitiert so eine paraneoplastische zerebelläre Degeneration. Alle Patienten haben eine Gang- und die meisten eine afferente Ataxie. Bei 80 % treten ein Fixationsnystagmus und andere Zeichen zerebellärer Dysfunktion auf. Bei bis zu 60 % lässt sich neurophysiologisch eine sensorimotorische axonale Neuropathie nachweisen, die meist milder Ausprägung ist und nicht zur Ataxie beiträgt. Während höchstens 10 % gastrointestinale Symptome aufweisen, zeigt die Dünndarmbiopsie in einem Drittel der Fälle Zeichen der Enteropathie.

Was das serologische Bild angeht, so sind Endomysium-Antikörper bei nur 22 % der Patienten nachweisbar. TG2-IgA-Antikörper sind mit 38 % seltener zu finden als IgG-Antikörper, was dazu passt, dass sich bei entsprechenden Patienten auch intrathekale Antikörper als Zeichen einer immunologischen Reaktion im ZNS bestimmen lassen. Zusammengenommen sind 85 % der Patienten mit Ataxie und AGA-Positivität auch für anti-TG2, anti-TG6 oder beides positiv. Ob mit der Kombination aller Antikörper tatsächlich alle Patienten identifiziert werden können, ist

unklar. Die Häufigkeiten im HLA-Typ zeigen sich im Vergleich zur Zöliakie etwas verschoben (DQ2 70, DQ8 und DQ1 30 %). In der Kernspinuntersuchung weisen bis zu 60 % der Betroffenen Zeichen zerebellärer Atrophie auf, und in einem Teil der übrigen kann die magnetische Resonanzspektroskopie Hinweise auf zerebelläre neuronale Pathophysiologie geben.

Das Ansprechen auf eine glutenfreie Diät ist wahrscheinlich abhängig von der Dauer der Ataxie, wobei ein früher Beginn die größten Chancen auf eine Rückbildung der Erkrankung bietet. Der Verlust von Purkinje-Zellen nach langer Glutenexposition ist hingegen irreversibel. Während die Wirksamkeit der glutenfreien Diät auf Zöliakie und Dermatitis herpetiformis gut etabliert ist, existieren nur kleine Studien und Fallberichte zur Effektivität bei Ataxie. Insgesamt zeigt sich ein variabler, weitgehend positiver Effekt der glutenfreien Diät auf die Ataxie, wobei bei den meisten der behandelten Patienten zunächst eine Zöliakie und nachfolgend eine Ataxie diagnostiziert wurden. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit könnte intravenöses Immunglobulin darstellen, das sich in einer kleinen unkontrollierten Studie als effektiv erwiesen hat. Ein Problem bei der Bewertung der Ergebnisse ist sicherlich die Beurteilung der Diätadhärenz. Ein verbreiteter Marker ist die serologische Normalisierung, die allerdings mit einer Latenz von bis zu 6–12 Monaten auftreten kann. In einer systematischen Untersuchung konnte für die Patientengruppe mit strikter Diät und serologischer Normalisierung ein signifikant besserer Effekt der glutenfreien Diät nachgewiesen werden als in der Kontrollgruppe, und zwar unabhängig vom Vorliegen einer Enteropathie. Zusammenfassend scheint die glutenfreie Diät eine wirksame Therapie der Ataxie bei Zöliakie darzustellen, wenn auch randomisierte, kontrollierte Studien aus praktisch-ethischen Gründen nicht publiziert sind und auch nicht in Aussicht stehen. Aufgrund der Häufigkeit des Krankheitsbildes (bis zu 40 % aller idiopathischen Ataxien) sollte bei der Ataxie-Diagnostik frühzeitig daran gedacht werden.

10.3.2 Neuropathie

Periphere Neuropathie ist die zweite der häufigsten neurologischen Manifestationen der Glutensensitivität und betrifft bis zu 23 % der Zöliakie-Patienten. Definiert wird die Glutenneuropathie als scheinbar sporadische, idiopathische Neuropathie ohne andere Erklärung und mit serologischem Nachweis einer Glutensensitivität. Meist kann eine symmetrische axonale periphere sensorimotorische Neuropathie diagnostiziert werden, wohingegen andere Formen seltener sind. Nervenbiopsiebefunde weisen auf eine entzündliche Genese hin. Die Erkrankung verläuft langsam progressiv, mit einem durchschnittlichen Manifestationsalter von 55 Jahren und einer durchschnittlichen Latenz zwischen Diagnose der Neuropathie und der Glutensensitivität von 9 Jahren. Ein Drittel der Patienten weist biotisch eine Enteropathie auf, was jedoch das Ansprechen auf eine glutenfreie Diät nicht beeinflusst.

Die Erkenntnisse hinsichtlich der Wirksamkeit einer glutenfreien Diät beruhen zumeist auf Fallbeschreibungen oder -serien. In einer kontrollierten Studie mit 35 Patienten war eine positive Wirkung auf das sensorische Aktionspotenzial des N. suralis und auf den subjektiven Neuropathie-Symptomscore zu verzeichnen. Hierbei war die Vollständigkeit bzw. die Dauer der Restitution mit der Dauer der Erkrankung assoziiert, was auf einen progressiven Verlauf hindeutet.

10.3.3 Enzephalopathie

Das Krankheitsbild einer Glutenenzephalopathie wurde erst vor verhältnismäßig kurzer Zeit bei Patienten mit Glutensensitivität beschrieben. Typisch sind episodisch auftretende Kopfschmerzen, die mit fokal neurologischen Defiziten einhergehen können und sich unter glutenfreier Diät bessern. Kernspintomographisch gehören diffuse oder fokale Veränderungen der weißen Hirnsubstanz

dazu, die sich unter Glutenvermeidung nicht zurückbilden, sondern lediglich nicht weiter progredient sind. Die Verteilung der Veränderungen scheint eher zu einer vaskulären als zu einer demyelinisierenden Ursache zu passen. Zu beachten ist, dass die Prävalenz von Kopfschmerzen bei neu diagnostizierter Zöliakie höher ist als in der Hintergrundbevölkerung. In einer Perfusionsstudie mittels PET konnte nachgewiesen werden, dass glutenexponierte Zöliakie-Patienten signifikant häufiger als glutenfrei ernährte Patienten mindestens eine hypoperfundierte Gehirnregion aufwiesen.

Mit der Glutenenzephalopathie können andere neurologische Manifestationen wie Ataxie, Neuropathie und kognitive Defizite auftreten. Beachtenswert sind Berichte über Zöliakiepatienten, bei denen kognitive Defizite und zerebrale Veränderungen bis hin zu Gehirnatrophie und Demenz auftraten. Vergleicht man die Häufigkeit einer Zöliakie bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, so ergeben sich keine Unterschiede, wobei die Glutenenzephalopathie Charakteristika wie Kopfschmerzen, MRT-Auffälligkeiten und Ansprechen auf glutenfreie Diät aufweist, die sie von anderen degenerativen Demenzformen unterscheidet. Bei Glutenenzephalopathie ist die Prävalenz einer Zöliakie höher als bei der Glutenneuropathie, aber das Manifestationsalter ist ähnlich.

In einer neueren Studie von 2013 wurden 502 Patienten mit chronischen Kopfschmerzen untersucht, wobei Patienten mit Zöliakie und CED signifikant häufiger starke migräneartige Kopfschmerzen beschrieben als die Kontrollpatienten. Ein Screening auf Zöliakie bei Migränapatienten wird deshalb von den Autoren empfohlen. Auch die aktuelle S2k-Leitlinie Zöliakie von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft spricht sich für ein Antikörper-Screening bei Migränesymptomen aus.

10.3.4 Seltener Komplikationen

Seltener als die oben genannten sind Epilepsie, Myopathie, Myelopathie, myoklonische Ataxie, und wahrscheinlich das Stiff-Person-Syndrom mit Glutensensitivität assoziiert. Eine Assoziation mit multipler Sklerose konnte nicht nachgewiesen werden, wenngleich Fälle berichtet wurden, bei denen von MS nicht unterscheidbare Läsionen der weißen Substanz in Gehirn und Rückenmark bei bestehender Glutensensitivität gefunden wurden; zur Differenzierung kann in diesen Fällen eine periphere Neuropathie dienen, die bei MS nicht auftritt.

Eine bestimmte Form der Epilepsie mit okzipitalen Kalzifikationen scheint mit der Zöliakie in Verbindung zu stehen, die in jungem Alter (~16. Lebensjahr) auftritt und gegen die gängigen Antikonvulsiva resistent ist. Einzelne Fallberichte existieren zur Besserung einer Epilepsie bei Zöliakie unter glutenfreier Diät. Was eine Myopathie angeht, so wurden verschiedene Fallserien publiziert, in denen bei bis zu 31 % der Patienten mit inflammatorischen Myopathien eine Glutensensitivität vorlag. Eine proximal betonte Muskelschwäche scheint vorherrschend zu sein, und das zusätzliche Vorliegen einer Ataxie oder Neuropathie ist möglich. Einem Teil der Patienten wurde zusätzlich zur glutenfreien Diät eine immunsuppressive Therapie verabreicht, wobei sich auch bei den meisten Patienten ohne Immunsuppression die Myopathie unter adäquater Diät besserte. Sehr selten scheinen auch eine Myelopathie oder eine Neuromyelitis optica mit einer Glutensensitivität in Verbindung zu stehen, wobei nicht klar ist, ob ein kausaler Zusammenhang oder möglicherweise eine gemeinsame genetische Prädisposition besteht; es gibt einzelne Hinweise auf eine Effektivität glutenfreier Diät. Neben einer reinen Ataxie kann selten auch eine myoklonische Ataxie mit der Glutensensitivität vergesellschaftet sein, wobei in diesen Fällen die Ataxie besser auf diätetische oder

immunsuppressive Maßnahmen anzusprechen scheint als der Myoklonus.

Praxistipp

- Häufigste Manifestationen der Glutenunverträglichkeit: zerebelläre Ataxie und periphere Neuropathie.
- Gastrointestinale Symptome sind selten bei Patienten mit neurologischen Manifestationen.
- Etwa ein Drittel zeigen typische Veränderungen in der Dünndarmbiopsie.
- Laborchemische Diagnostik mittels AGAs, EMAs, TG2 und insbesondere TG6 bei neurologischer Symptomatik.
- Therapiekonzepte stellen eine glutenfreie Diät und ggf. eine Immunglobulingabe dar.
- Ein Screening auf eine Glutenunverträglichkeit sollte bei unklarer Ursache für eine Ataxie, PNP und Enzephalopathie erwogen werden.
- Bei starken migräneartigen Kopfschmerzen wird ein Zöliakiescreening empfohlen.

10.4 Neurologische Komplikationen bei Morbus Whipple

Morbus Whipple ist eine seltene, infektiöse Multisystemerkrankung, die durch das Bakterium *Tropheryma whippelii* verursacht wird. Es wird angenommen, dass die Infektion durch orale Aufnahme erfolgt, und das klinische Krankheitsbild hängt von der Lokalisation des Erregers im Körper ab. Neben systemischen Krankheitszeichen wie Arthralgien, Gewichtsverlust, Diarrhö, Malabsorption und Serositiden kann auch das zentrale Nervensystem betroffen sein, wobei unklar ist, wie das Bakterium die Blut-Hirn-Schranke

überwindet, wo es eine Prädilektion für die periaquäduktale graue Hirnsubstanz, Hypothalamus, und Hippocampus sowie die Hirnrinde, die Basalganglien und das Kleinhirn hat. Die resultierenden neurologischen Krankheitsbilder ähneln zahlreichen Erkrankungen anderer Ursache. Häufig sind kognitive und Verhaltensänderungen, Augensymptome und insultähnliche Episoden. Seit der Erstbeschreibung 1907 wurden ungefähr 1000 Fälle publiziert. In 80 % der Fälle sind Männer betroffen, das mediane Manifestationsalter liegt bei 50 Jahren. Nachdem die DNA des Erregers sowohl im Stuhl von Patienten als auch im Gastrointestinaltrakt von gesunden Probanden nachgewiesen werden kann, scheinen nicht nur die orale Aufnahme, sondern auch Wirtsfaktoren eine wichtige Rolle zu spielen. Unbehandelt ist der M. Whipple des ZNS meistens tödlich, was die Notwendigkeit einer korrekten Diagnosestellung und Behandlung unterstreicht.

10

■ Klinisches Bild des zentralnervösen M. Whipple

Die Häufigkeit einer ZNS-Beteiligung bei M. Whipple mit klinisch apparenten neurologischen Symptomen wird mit 6–43 % geschätzt, wobei die Beschwerden tendenziell später im Krankheitsverlauf auftreten oder Zeichen eines Rückfalls nach Therapie mit nicht ZNS-gängigen Antibiotika sein können. Primärer M. Whipple des ZNS ist weitaus seltener und ist in ca. 5 % der Fälle zu finden.

Die neurologischen Symptome sind sehr vielseitig und beinhalten am häufigsten supranukleäre Blicklähmung, kognitive Veränderungen, veränderte Bewusstseinslage, psychiatrische Symptome, Myoklonus, Krampfanfälle und motorische Störungen. Kognitive Veränderungen treten relativ selten isoliert, jedoch bei 71 % der Patienten in Kombination mit anderen Störungen auf, setzen schleichend ein und umfassen Gedächtnisverlust, Verwirrung sowie Aufmerksamkeitsdefizite, manchmal in Kombination mit

psychiatrischen Störungen wie Depression, Persönlichkeitsveränderungen, Paranoia, Disinhibition oder Konfabulation. Problematisch ist sicherlich die unspezifische Natur vieler dieser Veränderungen, sodass das Risiko einer Fehlinterpretation als altersbedingt oder durch irreversible Demenzzursachen hervorgerufen hoch erscheint.

Bei bis zu 50 % der betroffenen Patienten treten Augenbewegungsstörungen auf, wobei die vertikale supranukleäre Blicklähmung am häufigsten beobachtet wird. Sie verläuft progressiv und äußert sich zunächst durch verlangsamte Aufwärtssakkaden, dann durch verlangsamte Abwärtssakkaden bis hin zur vertikalen Blicklähmung. Seltener können intranukleäre Ophthalmoplegie, Hirnnervlähmungen, Ptose und nichtreaktive Pupillen auftreten. Als pathognomonisch für den M. Whipple des ZNS wird die okulomastikatorische Myorhythmie angesehen. Hierbei handelt es sich um einen langsamen (1 Hz), pendelnden, konvergenten und divergenten Nystagmus im Rhythmus mit unwillkürlichen Kontraktionen der Kaumuskulatur, seltener mit anderen Muskelgruppen. Die Symptome sind kontinuierlich, unabhängig von Schlaf, Koma oder Umwelteinflüssen. Das Symptombild wurde bereits 1936 beschrieben, jedoch erst 1995 dem M. Whipple zugeordnet. Wenn auch keine Berichte über eine okulomastikatorische Myorhythmie oder eine okulofaziale skelettale Myorhythmie im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen existieren und diese Symptombilder somit als pathognomonisch für M. Whipple angesehen werden können, so sind sie doch in nur 20 % der Fälle eines M. Whipple des ZNS zu beobachten.

Hypothalamische Manifestationen wie Polydipsie, Polyphagie, Hypothermie und Libidoverlust treten bei 31 % der Patienten mit M. Whipple des ZNS auf. Es wurden einige Patienten mit therapierefraktärer Insomnie berichtet, die sich auch nach antibiotischer Therapie nicht besserte. Isolierte Rückenmarkssymptome sind selten und führten bei

den einzelnen publizierten Patienten zu zervikaler Myelitis, inklusive Parästhesien von Armen und Beinen, Sphinkterdysfunktion, und spastischen Paresen. Andere neurologische Befunde sind Kopfschmerzen, Krämpfe, motorische Störungen, Ataxie, Dysarthrie, extrapyramidale Zeichen, Hirnnerventeiligung und periphere Neuropathien. Selten tritt ein insultähnliches Syndrom auf, möglicherweise durch Fibrosierung der Arterien und Arteriole, sowie durch prothrombotische Faktoren bei systemischer Entzündung. Unbehandelt ist die Prognose des ZNS-Whipple schlecht. Fulminante Verläufe können zum Tod innerhalb von wenigen Wochen führen.

■ Histopathologische und radiologische Befunde

Makroskopisch zeigt sich bei Patienten mit ZNS-Whipple eine generalisierte Hirnatrophie mit bis zu 2 mm großen Knötchen oder Granulomen, die mikroskopisch PAS-gefärbte Organismen in Schaumzellen, umgeben von großen reaktiven Astrozyten, enthalten. Im Zuge der zentralnervösen Ausbreitung der Erkrankung kommt es wahrscheinlich zu einer Infiltration der weißen Hirnsubstanz und einer Verteilung im Subarachnoidalraum mit konsekutiver Demyelinisierung und Mikroinfarkten.

Bildgebende Modalität der Wahl für Diagnosestellung und Therapiemonitoring ist das MRT. Hierbei wurden Atrophie, Herdbefunde mit oder ohne Kontrastmittelaufnahme bzw. raumfordernden Aspekt oder ringförmiges Enhancement, multiple punktförmige Läsionen oder Hydrozephalus beschrieben. In den meisten der publizierten Fälle zeigten sich (in absteigender Häufigkeit) im Temporal-, Parietal-, Frontal- oder Okzipitallappen, in der periventrikulären weißen Hirnsubstanz, in den Basalganglien und im Hirnstamm Läsionen, die in T1-Gewichtung hypo- und in T2-Gewichtung hyperintens waren. Bei schwieriger Differenzialdiagnose kann auch unter MRT-Kontrolle biopsiert werden.

■ Diagnosestellung und Therapie

Da viele Patienten mit gastrointestinalen Symptomen auffällig werden, wird die Diagnose häufig im Rahmen einer Gastroskopie mit tiefer Dünndarmbiopsie gestellt. Mikroskopisch zeigen sich typischerweise verbreiterte Villi, okkludierte Lymphgefäße und eine verbreiterte Lamina propria mit Lipidablagerungen und einem Schaumzellinfiltrat mit PAS-positivem Material. Allerdings können PAS-positive Makrophagen auch bei Infektionen mit *Mycobacterium avium*/intracelluläre-Komplex, *Bacillus cereus*, *Corynebacteria*, *Rhodococcus equi* und Pilzen wie Histoplasmen beobachtet werden. Die Elektronenmikroskopie zeigt bei M. Whipple stäbchenförmige Erreger von 1,5–2,5 µm Länge und 0,25 µm Breite mit einer trilaminären Begrenzung. Eine sinnvolle Ergänzung stellt die PCR mit Primern gegen eine hochkonservierte ribosomale 16 S RNA dar, deren Testcharakteristika besser sind als bei der Lichtmikroskopie. PAS-positive Makrophagen finden sich bei M. Whipple auch in zahlreichen anderen Geweben wie Lymphknoten, Perikard, Lunge, Leber und Muskel.

Der M. Whipple des ZNS kann prinzipiell auch durch eine Liquoruntersuchung oder eine Punktion intrazerebraler Läsionen diagnostiziert werden, die eine charakteristische Histologie (s. oben) aufweisen. Im Liquor finden sich typischerweise normale oder unspezifische Zellzahlen, eine geringe Proteinerhöhung und Pleozytose. Die Zytologie kann Histozyten mit PAS-positiven Granula nachweisen. Eine gute Sensitivität und Spezifität hat insbesondere die Liquor-PCR, die den Vorteil eines geringen notwendigen Probenvolumens bietet. In einer kleinen Fallserie waren interessanterweise 7 von 10 Patienten mit M. Whipple und ohne neurologische Symptome Liquor-PCR positiv, was darauf hindeuten kann, dass ein Großteil der Patienten eine ZNS-Beteiligung durchlebt, jedoch nur ein kleiner Teil klinisch und radiologisch evident wird. Dies unterstreicht auch die Notwendigkeit des Einsatzes eines ZNS-gängigen Antibiotikums. Grundsätzlich

sollte jedoch bei negativer Duodenalbiopsie und persistierendem Verdacht der Versuch gemacht werden, ein unkomplizierter zu punktierendes Gewebe (Lymphknoten etc.) anzugehen.

Unbehandelt hat der zentralnervöse M. Whipple eine schlechte Prognose und kann einen fulminanten Verlauf zeigen, der bis zum Tode führt. Die 4-Jahres-Mortalitätsrate liegt bei ca. 25 %. Neurologische Symptome treten oft bei einem Rezidiv der Erkrankung auf, zum Teil Jahre nach der initialen Therapie. Insbesondere nach Behandlung mit nicht ZNS-gängigen Antibiotika oder solchen, die keine adäquaten Wirkspiegel im ZNS erreichen, kann es zu einem ZNS-Rezidiv kommen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung existieren keine größeren Studien. Die aktuellen deutschen Leitlinien der DGVS empfehlen weiterhin eine Therapie mit einem 3.-Generations-Cephalosporin, gefolgt von Trimetoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMX), Letzteres für mindestens 1 Jahr, als klassisches Therapieregime (■ Tab. 10.7). In einigen Studien wurden jedoch erhöhte Resistenzen und Rezidive gegenüber diesen Medikamenten festgestellt. Zudem wurden einige Fälle mit Immunkonstitutionssyndrom (IRIS) beschrieben. Folglich tendieren diese Studien zu einer Kombination aus Doxycyclin und Hydroxychloroquin. Bei ausgeprägtem neurologischem Befall kann zudem Sulfadiazine hinzugenommen werden. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren aufgrund der unzureichenden Datenlage noch keine generellen

Empfehlungen zur Dauer und Dosierung dieser Medikation. Bei Auftreten eines IRIS wurden Therapieerfolge mit Kortikosteroiden oder Thalidomid beschrieben.

Eine Möglichkeit, den Therapieerfolg zu evaluieren, besteht in wiederholten Liquorpunktionen mit PCR bis zu deren Negativierung. Die kognitiven und psychiatrischen Manifestationen gelten als weitgehend therapierefraktär. Es gibt jedoch einzelne Berichte, in denen Patienten nach antibiotischer Therapie eine deutliche Besserung der bestehenden Defizite aufwiesen.

Morbus Whipple sollte insbesondere bei jüngeren Patienten mit rasch fortschreitender Demenz und Stammhirnenzephalitis als Differenzialdiagnose in Erwägung gezogen werden.

Praxistipp

- M. Whipple ist eine sehr seltene Krankheit.
- Neurologische Beteiligung in bis zu 43 % der Fälle.
- Alleine neurologische Ausprägung in ca. 5 % der Fälle.
- Häufige neurologische Symptome: vertikale supranukleäre Blicklähmung, kognitive Veränderungen, hypothalamische Manifestationen.
- Pathognomonisch ist die okulomastikatorische Myorhythmie (Prävalenz: 20 %).

■ Tab. 10.7 Antibiotische Behandlung des zentralnervösen M. Whipple. (Modifiziert nach Hagel et al. 2015)

Behandlungsphase	Wirkstoff	Dosierung	Therapiedauer
Initialtherapie	Ceftriaxon Bei Unverträglichkeit: Meropenem	2 g/d i.v. 1 g/d 1-1-1 i.v.	2 Wochen 2 Wochen
Erhaltungstherapie	TMP-SMX Bei Unverträglichkeit: Doxycyclin	160/800 mg 1-0-1 p.o. 100 mg 1-0-1 p.o.	Mindestens 1 Jahr Mindestens 1 Jahr

- Schlechte Prognose bei neurologischer Beteiligung (4-Jahres-Mortalitätsrate: 25 %).
- Diagnostik mittels PCR und MRT.
- Aktuell empfohlene Therapie mit Cephalosporin/TMP-SMX, alternative Therapien bislang in wenigen Studien beschrieben.
- Bei jüngeren Patienten mit rasch fortschreitender Demenz und Stammhirnenzephalitis an einen möglichen M. Whipple denken.

Literatur

- Addolorato G, Di Giuda D, De Rossi G, Valenza V, Domenicali M, Caputo F et al (2004) Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. *Am J Med* 116(5):312–317
- Akbayir N, Calis AB, Alkim C, Sokmen HM, Erdem L, Ozbal A et al (2005) Sensorineural hearing loss in patients with inflammatory bowel disease: a sub-clinical extraintestinal manifestation. *Dig Dis Sci* 50(10):1938–1945
- Anderson M (2000) Neurology of Whipple's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68(1):2–5
- van Assche G, Van Ranst M, Sciôt R, Dubois B, Vermeire S, Noman M et al (2005) Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *New Engl J Med* 353(4):362–368
- Bachmann O, Langer F, Rademacher J (2010) Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Der Internist* 51(Suppl 1):264–268
- Barbado FJ, Vazquez JJ, Gil A, Ortiz Vazquez J (1980) Vasculitis and ulcerative colitis. *Gastroenterol* 79(2):417–418
- Baron BW, Jeon HR, Glunz C, Peterson A, Cohen R, Hanauer S et al (2002) First two patients with ulcerative colitis who developed classical thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with medical therapy and plasma exchange. *J Clin Apheresis* 17(4):204–206
- Baumgart DC, Sandborn WJ (2007) Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 369(9573):1641–1657
- Berden JH, Hoitsma AJ, Merx JL, Keyser A (1985) Severe central-nervous-system toxicity associated with cyclosporin. *Lancet* 1(8422):219–220
- Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF (2005) The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterol* 129(3):827–836
- Boulos A, Rolain JM, Raoult D (2004) Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 48(3):747–752
- Burk K, Bosch S, Müller CA, Melms A, Zuhlke C, Stern M et al (2001a) Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain: J Neurol* 124(5):1013–1019
- Burk K, Melms A, Schulz JB, Dichgans J (2001b) Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy in cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Ann Neurol* 50(6):827–828
- Carmona MA, Jaume Anselmi F, Ramirez Rivera J (2000) Cerebral thrombosis and vasculitis: an uncommon complication of ulcerative colitis. *Bol Asoc Med P R* 92(1–3):9–11
- Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harnsen WS, Schleck CD et al (2004) The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterol* 126(1):19–31
- Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A (2011) Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of Neurology. *Neurology* 76(3):294–300
- Dimitrova AK, Ungaro RC, Lebowitz B, Lewis SK, Tennyson CA, Green MW et al (2013) Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache* 53(2):344–355
- Druschky A, Heckmann J, Engelhardt A, Neundorfer (1996) Myositis – a rare complication of Crohn disease. *Fortschr Neurol Psychiatr* 64(10):422–424
- Duffy LF, Daum F, Fisher SE, Selman J, Vishnubhakata SM, Aiges HW et al (1985) Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole. *Gastroenterol* 88(3):681–684
- Elshehry A, Bertorini TE (1997) Neurologic and neuropsychiatric complications of Crohn's disease. *S Med J* 90(6):606–610
- Felber J, Aust D, Baas S, Bischoff S, Blaker H, Daum S et al (2014) Results of a S2k-Consensus Conference of the German Society of Gastroenterology, Digestive- and Metabolic Diseases (DGVS) in conjunction with the German Coeliac Society (DZG) regarding coeliac disease, wheat allergy and wheat sensitivity. *Z Gastroenterol* 52(7):711–743
- Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, D'Haens G, Penninckx F, D'Hoore A et al (2006) The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterol* 130(6):1595–1606
- Ferro JM, Oliveira S (2014) Neurologic manifestations of gastrointestinal and liver diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 14(10):487

- Feurle GE, Moos V, Schneider T, Fenollar F, Raoult D (2012) The combination of chloroquine and minocycline, a therapeutic option in cerebrospinal infection of Whipple's disease refractory to treatment with ceftriaxone, meropenem and co-trimoxazole. *J Antimicrob Chemother* 67(5):1295–1296
- Figueroa JJ, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Dyck PJ, Klein CJ (2013) Peripheral neuropathy incidence in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Neurol* 80(18):1693–1697
- Final report on the safety assessment of Ricinus (2007) Communis (Castor) Seed Oil, Hydrogenated Castor Oil, Glyceryl Ricinoleate, Glyceryl Ricinoleate SE, Ricinoleic Acid, Potassium Ricinoleate, Sodium Ricinoleate, Zinc Ricinoleate, Cetyl Ricinoleate, Ethyl Ricinoleate, Glycol Ricinoleate, Isopropyl Ricinoleate, Methyl Ricinoleate, and Octyldodecyl Ricinoleate. *Int J Toxicol* 26(Suppl 3):31–77
- Finnie IA, Shields R, Sutton R, Donnelly R, Morris AI (1994) Crohn's disease and myasthenia gravis: a possible role for thymectomy. *Gut* 35(2):278–279
- Freeman HJ (2008) Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol = J Can gastroenterol* 22(11):909–911
- Galldiks N, Burghaus L, Vollmar S, Cizek J, Impekoven P, Thomas A et al (2004) Novel neuroimaging findings in a patient with cerebral Whipple's disease: a magnetic resonance imaging and positron emission tomography study. *J Neuroimaging* 4(4):372–376
- Gelfenbeyn M, Goodkin R, Kliot M (2006) Sterile recurrent spinal epidural abscess in a patient with Crohn's disease: a case report. *Surg Neurol* 65(2):178–184
- Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, Cathebras P, Besson G, Robin C et al (2002) Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Med* 81(6):443–457
- Gobbele R, Reith W, Block F (2000) Cerebral vasculitis as a concomitant neurological illness in Crohn's disease. *Der Nervenarzt* 71(4):299–304
- Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A et al (1992) Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* 340(8817):439–443
- Gondim FA, Brannagan TH 3rd, Sander HW, Chin RL, Latov N (2005) Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain: J Neurol* 128(4):867–879
- Gower-Rousseau C, Reumaux D, Bellard M, Delecourt L, Ribet M, Colombel JF (1993) Remission of myasthenia gravis after proctocolectomy in a patient with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 88(7):1136–1138
- Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD (2005) Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 129(3):819–826
- Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Maki M, Kaukinen K, Grunewald RA et al (2013) Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurol* 80(19):1740–1745
- Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, Grunewald RA, Not T, Sanders DS et al (2002) The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurol* 58(8):1221–1226
- Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grunewald RA (2003) Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(9):1221–1224
- Hadjivassiliou M, Duker AP, Sanders DS (2014) Gluten-related neurologic dysfunction. *Handb Clin Neurol* 120:607–619
- Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP (2015) Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis* 33(2):264–268
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D (2010) Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 9(3):318–330
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, Williamson C, Grunewald RA (2008) Gluten ataxia. *Cerebellum* 7(3):494–498
- Hagel S, Eppe HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P et al (2015) S2k-guideline gastrointestinal infectious diseases and Whipple's disease. *Z Gastroenterol* 53(5):418–459
- von Herbay A, Ditton HJ, Schuhmacher F, Maiwald M (1997) Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterol* 113(2):434–441
- Heuer DK, Gager WE, Reeser FH (1982) Ischemic optic neuropathy associated with Crohn's disease. *J Clin Neuroophthalmol* 2(3):175–181
- Humbert P, Monnier G, Billerey C, Birgen C, Dupond JL (1989) Polyneuropathy: an unusual extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Acta Neurol Scand* 80(4):301–306
- Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GA, Franke L, Bruinenberg M et al (2008) Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 40(4):395–402
- Johns DR (1991) Cerebrovascular complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 86(3):367–370
- Karajeh MA, Hadjivassiliou M, Hurlstone P, Grundman MJ (2004) Neurological sequelae of Crohn's disease: opportunity to study common etiological pathways. *J Gastroenterol Hepatol* 19(9):1093–1094
- Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Giorgi R, Million M, Raoult D (2014) Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *J Antimicrob Chemother* 69(1):219–227
- Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D (2010) Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 65(9):2005–2012

- Lam MC, Bressler B (2014) Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunother* 6(9):963–971
- Le Blay P, Rakotonirainy H, Lagier JC, Raoult D, Puechal X, Pers YM (2014) A severe Whipple disease with an immune reconstitution inflammatory syndrome: an additional case of thalidomide efficiency. *Jt Bone spine: Rev Rhum* 81(3):260–262
- Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Andreoli A, Luzzi C et al (2000) Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol* 95(5):1213–1220
- Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I (1995) Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurol* 45(3 Pt 1):416–421
- Louis ED (2003) Whipple disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 3(6):470–475
- Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J (1996) Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 40(4):561–568
- Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T (2003) Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(4):490–494
- Mahnel R, Marth T (2004) Progress, problems, and perspectives in diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Clin Exp Med* 4(1):39–43
- Manzel K, Tranel D, Cooper G (2000) Cognitive and behavioral abnormalities in a case of central nervous system Whipple disease. *Arch Neurol* 57(3):399–403
- Masuda H, Ishii U, Aoki N, Nakayama H, Sato F, Karube H et al (2002) Ulcerative colitis associated with Takayasu's disease in two patients who received proctocolectomy. *J Gastroenterol* 37(4):297–302
- Menard DB, Haddad H, Blain JG, Beaudry R, Devroede G, Masse S (1976) Granulomatous myositis and myopathy associated with crohn's colitis. *N Engl J Med* 295(15):818–819
- Miehlsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T et al (2004) Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 53(4):542–548
- Moos V, Feurle GE, Schinnerling K, Geelhaar A, Friebe J, Allers K et al (2013) Immunopathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. *J Immunol* 190(5):2354–2361
- Murai H, Tokunaga H, Kubo I, Kawajiri M, Iwaki T, Taniwaki T et al (2006) Myeloradiculitis caused by *Cryptococcus neoformans* infection in a patient with ulcerative colitis: a neuropathological study. *J Neurol Sci* 247(2):236–238
- Nelson J, Barron MM, Riggs JE, Gutmann L, Schochet SS Jr (1986) Cerebral vasculitis and ulcerative colitis. *Neurol* 36(5):719–721
- Oldenburg B, Van Tuyl BA, van der Griend R, Fijnheer R, van Berge Henegouwen GP (2005) Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. *Dig Dis Sci* 50(2):235–240
- Panani AD, Grigoriadou M, Magira E, Roussos C, Raptis SA (2006) Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody myeloperoxidase-positive vasculitis in association with ulcerative colitis. *Clin Rheumatol* 25(1):35–37
- Purmann J, Arendt G, Cleveland S, Borchard F, Furst W, Gerns R et al (1992) Association of Crohn's disease and multiple sclerosis. Is there a common background? *J Clin Gastroenterol* 14(1):43–46
- Qureshi JA, Staugaitis SM, Calabrese LH (2002) Neutrophilic myositis: an extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis. *J Clin Rheumatol* 8(2):85–88
- Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA (2008) Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(4):426–432; quiz 370
- Reinshagen M, Folsch UR (2004) Extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 42(9):1024–1028
- Richard S, Fairise A, Lacour JC, Ducrocq X (2010) Cerebral venous thrombosis in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 16(3):366–367
- Romero Aroca P, Salvat Serra M, Perena Soriano F, Martinez Salcedo I (2001) Anterior optic neuritis do to ulcerative colitis. *Arch Soc Esp Oftalmologia* 76(3):189–191
- Scheid R, Teich N (2007) Neurologic manifestations of ulcerative colitis. *Eur J Neurol* 14(5):483–493
- van de Scheur MR, van der Waal RI, van Bodegraven AA, Volker-Dieben HJ, Starink TM, van der Waal I (2002) Cheilitis granulomatosa and optic neuropathy as rare extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 34(5):557–559
- Schnider PJ, Reisinger EC, Gerschlager W, Muller C, Berger T, Krejs GJ et al (1996) Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8(9):899–903
- Shen TC, Lebowitz B, Verma H, Kumta N, Tennyson C, Lewis S et al (2012) Peripheral neuropathic symptoms in celiac disease and inflammatory bowel disease. *J Clin Neuromuscul Dis* 13(3):137–145
- Tarabar D, Hirsch A, Rubin DT (2016) Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 10(3):283–290
- Thomas CW Jr, Weinshenker BG, Sandborn WJ (2004) Demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 10(1):28–31
- Watkinson G (1986) Sulphasalazine: a review of 40 years' experience. *Drugs* 32(Suppl 1):1–11

- Weber P, Husemann S, Vielhaber H, Zimmer KP, Nowak-Gottl U (1999) Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 28(4):418–422
- West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R et al (2003) Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 52(7):960–965
- Whipple G (1907) A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acid in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp* 18:382–393
- WJ SRaS (Hrsg) (2004) *Inflammatory bowel diseases: saunders*
- Yesilova Z, Naharci I, Uygun A, Ulas HU, Dagalp K (2006) Motor axonal polyneuropathy in the course of ulcerative colitis: a case report. *Turk J Gastroenterol* 17(1):58–61
- Zois CD, Katsanos KH, Kosmidou M, Tsianos EV (2010) Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: current knowledge and novel insights. *J Crohn's Colitis* 4(2):115–124



Neurologische Komplikationen bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen

Mathias Mäurer

- 11.1 Hashimoto-Thyreoiditis – 280
- 11.2 Steroid-sensitive Enzephalopathie bei Hashimoto-Thyreoiditis (SREAT) – 282
- 11.3 M. Basedow (Graves disease) – 283
- 11.4 Endokrine Orbitopathie – 286
- 11.5 Fazit – 287
- Literatur – 287

Die häufigsten Erkrankungen der Schilddrüse sind Autoimmunerkrankungen. Es handelt sich hierbei um die Hashimoto-Thyreoiditis und den M. Basedow, im englischen Sprachraum auch als „Graves disease“ bezeichnet. Diese Erkrankungen führen in erster Linie über die durch sie hervorgerufenen endokrinen Störungen zu neurologischen Reiz- oder Ausfallsymptomen. Im Falle der Hashimoto-Thyreoiditis sind die neurologischen Komplikationen einer Hypothyreose zu beachten, im Falle des M. Basedow die einer hyperthyreoten Stoffwechselstörung. Darüber hinaus können allerdings beide Erkrankungen zu seltenen entzündlichen Komplikationen führen, die mit den im Rahmen der autoimmunen Schilddrüsenerkrankung gebildeten Antikörpern im Zusammenhang stehen. Im folgenden Kapitel sollen sowohl die endokrinen als auch die immunologisch vermittelten Komplikationen der beiden autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen dargestellt werden.

11

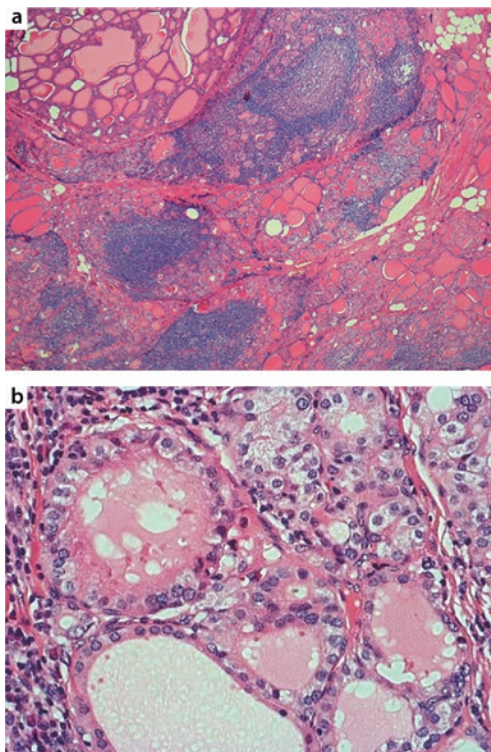
11.1 Hashimoto-Thyreoiditis

Die Hashimoto-Thyreoiditis, die auch als Struma lymphomatosa bezeichnet wird, ist feingeweblich durch eine starke lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse mit Rarefizierung und Verkleinerung der Schilddrüsenfollikel und Atrophie der Follikelzellen gekennzeichnet (■ Abb. 11.1). Pathogenetisch handelt es sich um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung mit der Bildung von Antikörpern gegen Thyroidea-Peroxidase (TPO-Antikörper) und Thyreoglobulin (TAK-Antikörper). Die entzündliche Infiltration der Schilddrüse führt letztlich zu einer klinisch manifesten Hypothyreose, wenn sie nicht vorher im Rahmen eines TSH-Screenings entdeckt wird. In seltenen Fällen kann sich eine Hashimoto-Thyreoiditis auch mit einer Hyperthyreose manifestieren. Bedingt durch eine fulminante Entzündung der Schilddrüse kann es zu einer Freisetzung von präformierten Hormonen aus der Schilddrüse kommen und damit eine hyperthyreote Stoffwechsellaage hervorrufen. Dieser Zustand ist

aber nur kurz (über ca. 4 Wochen anhaltend) und selbstlimitierend, da aufgrund der starken Entzündung keine Nachproduktion von Schilddrüsenhormonen mehr stattfinden kann.

Praxistipp

In seltenen Fällen – bedingt durch eine fulminante Entzündung – kann eine Hashimoto-Thyreoiditis auch durch eine Hyperthyreose auffallen.



■ **Abb. 11.1** **a** Typisches histologisches Bild einer Hashimoto-Thyreoiditis mit starker lymphozytärer Infiltration der Schilddrüse. Das Kolloid ist rarefiziert, die Schilddrüsenfollikel sind klein und die Follikelzellen atrophiert. **b** M. Basedow. Histologisch zeigen sich hyperplastische Follikel. Das Kolloid (im Lumen) weist sogenannte „Resorptionsvakuolen“ auf (kleine Aussparungen von Kolloid zwischen Kern und Lumen, zeigt angeblich Stoffwechselaktivität an). Es finden sich wenige lymphozytäre interstitielle Infiltrate. (Mit freundl. Genehmigung von PD Dr. M. Woenckhaus, Institut für Pathologie, Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim)

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist die häufigste Ursache einer spontan auftretenden Hypothyreose im Erwachsenenalter. Wie bei vielen Autoimmunerkrankungen findet sich auch bei der Hashimoto-Thyreoiditis eine weibliche Prädominanz. Frauen sind von einer Hashimoto-Thyreoiditis ca. 4-mal, in Abhängigkeit von der Literaturangabe sogar 8- bis 10-mal häufiger betroffen. Die Inzidenz einer manifesten Hypothyreose durch Hashimoto-Thyreoiditis beträgt in der weiblichen Bevölkerung ca. 350 : 100.000/Jahr, in der männlichen Bevölkerung 80 : 100.000/Jahr. Häufig tritt die Hashimoto-Thyreoiditis im Rahmen hormoneller Umstellungsphasen wie der Pubertät, nach einer Entbindung oder während der Wechseljahre auf und findet sich nicht selten in Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen wie der Myasthenia gravis oder auch der multiplen Sklerose.

Bei der diagnostischen Einordnung leistet die Sonographie der Schilddrüse gute Dienste. Sonographisch ist die gesamte Schilddrüse echoarm, mit Nachweis von pseudoknotigen monofokalen Herden, die den entzündlichen Infiltrationen entsprechen. Je nach Literaturangabe werden Thyroidea-Peroxidase(TPO)-Antikörper in 60–90 % der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis gefunden, Thyreoglobulin(TAK)-Antikörper in ca. 30–40 %. Der Antikörpernachweis ist allerdings wenig spezifisch, denn sie finden sich in niedriger Höhe auch bei ca. 5 % der Normalbevölkerung. Daher ist die alleinige Definition der Erkrankung über den Nachweis von Antikörpern schwierig. Die Diagnose kann nur sichergestellt werden, wenn eine mindestens 10-fache Erhöhung der Antikörper und entsprechende Veränderung in der Schilddrüsen-sonographie bestehen. Bei geringer Erhöhung der Antikörper sind klinische Beschwerden einer Schilddrüsendysfunktion zu fordern.

Die klinische Manifestation einer autoimmunen Hashimoto-Thyreoiditis ist die einer Hypothyreose. Typische allgemeine Symptome sind Kälteintoleranz, Bradykardie, niedrige Blutdruckwerte, Obstipation und eine generelle Adynamie. Die Patienten weisen ein

blass-gelbliches Hautkolorit mit teigiger trockener Haut auf. Sie klagen über Haarausfall und Heiserkeit aufgrund von Ablagerungen von Mucopolysacchariden in den Stimmbändern. Unbehandelt kann sich das Bild des generalisierten Myxödems entwickeln, einer Dermopathie durch Bindegewebsproliferation und Ablagerung von Mucopolysacchariden.

Die neurologischen Manifestationen einer Hashimoto-Thyreoiditis sind durch die Schilddrüsenunterfunktion bedingt. Da die Hypothyreose eine Vielzahl neurologischer Funktionssysteme beeinträchtigen kann, ist es für den klinisch tätigen Neurologen wichtig, diese Störungen zu kennen und daran zu denken, denn letztlich handelt es sich um (gut) behandelbare Symptome.

Bei einer hypothyreoten Stoffwechsellaage kann es – vor allem bei älteren Patienten – zu psychiatrischen Störungen kommen, die anfänglich als altersbedingt missinterpretiert werden. Nicht selten kann sich aber eine unbehandelte Hypothyreose von einer leichten psychiatrischen Störung zu einem lebensbedrohlichen enzephalopathischen Zustand (Myxödemkoma) entwickeln, der durch Bewusstseinstörungen und eine defekte Temperaturkontrolle gekennzeichnet ist. Nicht selten wird dieser Übergang beim älteren Menschen durch ein Trauma, Operationen oder eine banale Infektion ausgelöst. Bei deliranten Zuständen im Gefolge einer solchen Bedingung sollte daher immer an die Möglichkeit einer Hypothyreose gedacht werden.

Auch Neuropathien sind eine typische Komplikation einer Schilddrüsenunterfunktion, und zwar häufig in Form eines Nervenkompressionssyndroms, wobei das Karpaltunnelsyndrom am häufigsten angetroffen wird. Hirnnervenstörungen wie eine Opticuskompression können aufgrund der kompensatorischen Vergrößerung der Hypophyse vorkommen; Hörstörungen, Tinnitus und Heiserkeit können durch die Ablagerung von Mucopolysacchariden hervorgerufen werden. Das Auftreten einer diffusen sensomotorischen Neuropathie ist variabel und wird in der Literatur mit 6–60 % angegeben.

Bei der Differenzialdiagnose einer Myopathie sollte immer an eine Hypothyreose gedacht

werden. In über 60 % der Fälle zeigen Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion eine deutliche CK-Erhöhung, die mit dem Schweregrad der Hypothyreose korreliert. Eine manifeste Myopathie mit Schwerpunkt im Bereich des Gliedergürtels wird in 30–80 % der Patienten beobachtet. Sie ist durch Schmerzen, Krämpfe und einen Anstieg des Muskelvolumens gekennzeichnet. Aufgrund von myxödematösen Ablagerungen können ein steifes Gangbild und eine verzögerte Relaxation der Muskulatur beobachtet werden.

Praxistipp

Als neurologische Komplikationen einer Hypothyreose werden psychiatrische Symptome, Neuropathien und Myopathien gefunden. Eine deutliche CK-Erhöhung ist typisch für eine hypothyreote Myopathie. Die Therapie besteht in der Substitution von SD-Hormonen.

11

Wie bei den allgemeinen Symptomen besteht die Therapie der neurologischen Komplikationen in der raschen und konsequenten Substitution der Schilddrüsenhormone. Eine kausale Therapie der Hashimoto-Thyreoiditis existiert nicht.

11.2 Steroid-sensitive Enzephalopathie bei Hashimoto-Thyreoiditis (SREAT)

Dieses auch als Hashimoto-Enzephalopathie bezeichnete Krankheitsbild ist eine seltene Komplikation einer autoimmunen Schilddrüsenerkrankung vom Hashimoto-Typ, wobei der genaue pathogenetische Zusammenhang unklar ist. Es handelt sich um eine Erkrankung, die klinisch durch eine Enzephalopathie (Verwirrtheit, Vigilanzminderung, Auftreten epileptischer Anfälle) in Kombination mit hochtitrigen Schilddrüsen-Autoantikörpern und Ansprechen auf Cortison gekennzeichnet ist.

Interessanterweise besteht kein Zusammenhang zwischen den neurologischen Symptomen und der Stoffwechsellage. Die Enzephalopathie kann sowohl bei Hypothyreose und Euthyreose vorkommen, in seltenen Fällen wurde auch eine hyperthyreote Stoffwechsellage beobachtet. In einer der größten Serien zur Hashimoto-Enzephalopathie mit 85 Fällen aus dem Jahr 2003 ist die am häufigsten angetroffene Situation ein subklinischer Hypothyreoidismus (35 %), 22 % der Fälle waren euthyreot ohne Substitution von Schilddrüsenhormonen, 8 % euthyreot mit der Einnahme von Schilddrüsenhormonen. Nur in 20 % der Fälle lag eine klinisch offensichtliche Hypothyreose vor, was darauf schließen lässt, dass nicht der Mangel an Schilddrüsenhormonen, sondern ein anderer – wahrscheinlich entzündlicher – Mechanismus für die Entstehung der Enzephalopathie verantwortlich ist.

Allerdings ist die pathogenetische Rolle der Schilddrüsen-Autoantikörper ebenfalls unklar. Grundlagenwissenschaftliche Studien konnten zeigen, dass die zu 100 % bei Hashimoto-Thyreoiditis nachgewiesenen TPO-Antikörper keine Zielstruktur im ZNS haben. Daher stellt sich die Frage, ob der Nachweis der Schilddrüsenantikörper nur ein genereller Marker für das Vorliegen einer autoimmunen (zerebralen) Entzündungsreaktion ist und der eigentliche pathogenetisch relevante Faktor noch gar nicht identifiziert wurde. Das gute Ansprechen auf Kortikosteroide spricht unzweifelhaft für eine entzündliche Erkrankung – in der Literatur wird eine Responder-Rate von 96 % angegeben, und zwar unabhängig von der Stoffwechsellage.

Klinisch ist die Hashimoto-Enzephalopathie in erster Linie durch Verwirrtheit und epileptische Anfälle gekennzeichnet. Es werden aber auch schlaganfallsähnliche Episoden (49 %), Myoklonien (45 %), Tremor und zerebelläre Ataxie (28 %) sowie Pyramidenbahnzeichen (25 %) beobachtet. Zusatzdiagnostisch ist vor allem die Bestimmung der Schilddrüsen-Autoantikörper (in erster Linie TPO) wegweisend, ansonsten sind apparative Befunde

wenig hilfreich. Im Liquor kann sich eine Proteinерhöhung finden, in 30 % werden oligoklonale Banden nachgewiesen. Die zerebrale Angiographie zeigt in 94 % einen Normalbefund, nur in 6 % der Fälle wurden vaskulitische Veränderungen gefunden. Die zerebrale Bildgebung mit MRT ist in der Regel normal oder zeigt unspezifische Veränderungen. Häufig findet sich ein pathologisches EEG, wobei allerdings keine spezifischen Befunde existieren.

Angeichts dieser unspezifischen klinischen und Zusatzdiagnostischen Befunde empfiehlt sich bei Patienten mit rasch progredienter Demenz/einer unklaren Enzephalopathie, an eine Hashimoto-Enzephalopathie zu denken und bei positivem Nachweis von Schilddrüsen-Autoantikörpern (TPO) eine Behandlung mit Kortikosteroiden einzuleiten.

Praxistipp

Bei Patienten mit unklarer Enzephalopathie an Hashimoto-Enzephalopathie denken und TPO-Antikörper bestimmen. Bei positivem Nachweis in jedem Fall Therapieversuch mit Steroiden.

11.3 M. Basedow (Graves disease)

Der M. Basedow ist die zweite wichtige Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Hier kommt es zur Bildung von Autoantikörpern, die gegen den TSH-Rezeptor gerichtet sind und eine intrinsische Aktivität besitzen. Die TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK) stimulieren die Follikel epithelzellen zu einer vermehrten Hormonproduktion mit Wachstum der Schilddrüse. Es entsteht eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) (■ Abb. 11.2). Feingeweblich findet sich das Bild der hyperplastischen Follikel, teilweise auch mit papillären Auffaltungen des Follikel epithels (DD papilläres Schilddrüsen-CA). Das Kolloid im

Lumen zeigt sogenannte Resorptionsvakuolen, was für eine vermehrte Stoffwechselaktivität spricht (■ Abb. 11.1). Es finden sich auch lymphozytäre interstitielle Infiltrate, allerdings in wesentlich geringerer Ausprägung als bei der Hashimoto-Thyreoiditis.

In Ländern mit einer guten Jodversorgung ist der M. Basedow die häufigste Ursache für eine Hyperthyreose. Der M. Basedow ist eine HLA-DR3-assoziierte Autoimmunerkrankung, die wie viele Autoimmunerkrankungen gehäuft mit anderen Autoimmunerkrankungen auftritt. Auch vom M. Basedow sind Frauen häufiger betroffen als Männer. Die Inzidenz wird bei Frauen mit ungefähr 80 : 100.000/Jahr angegeben, bei Männern mit 8 : 100.000/Jahr. Das Maximum der Erkrankung liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, 30 % der Fälle treten vor dem 35. Lebensjahr auf.

Klinisch findet sich ein charakteristisches Bild mit Exophthalmus, Vergrößerungen der Schilddrüse (Kropf) und Tachykardie, das 1840 als Merseburger Trias von Carl von Basedow beschrieben wurde (■ Abb. 11.3). Ein weiterer charakteristischer Befund ist das prätibiale Myxödem. Hierbei handelt es sich um massive intradermale Ablagerungen von sauren Mucopolysacchariden, die zu knötchenförmigen oder plaqueförmigen Veränderungen an den unteren Extremitäten führen. Neben diesen charakteristischen klinischen Zeichen spielt der Nachweis von TRAK-Antikörpern eine wichtige Rolle, die bei aktivem M. Basedow (Hyperthyreose) zu 80–100 % positiv sind. Auch die Farbduplexsonographie kann bei der Diagnosestellung hilfreich sein – sie zeigt beim M. Basedow eine starke Vaskularisierung der Schilddrüse.

Praxistipp

Auf einen M. Basedow weist die Kombination aus Struma mit Augenbeteiligung (Exophthalmus) hin, auch das prätibiale Myxödem gilt als typisches Symptom.

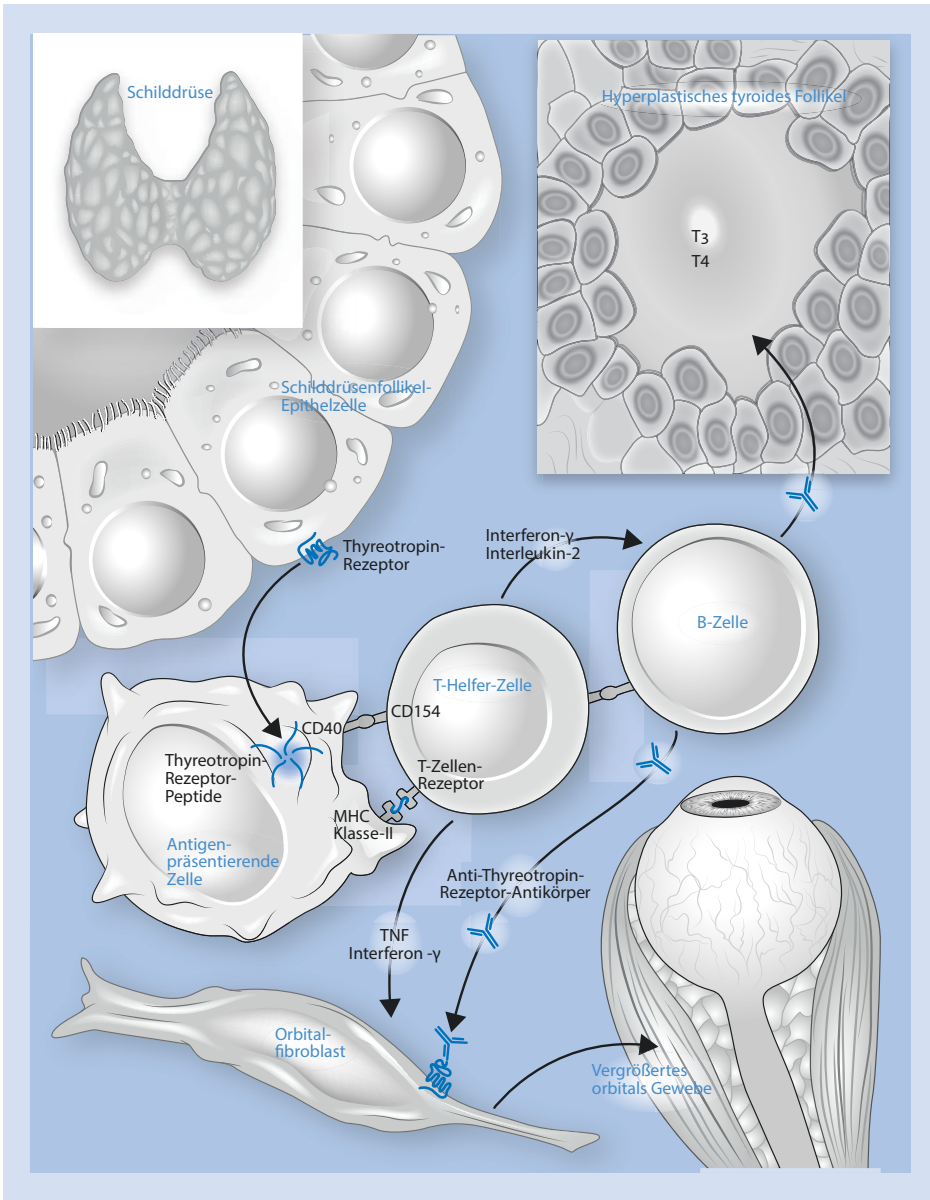


Abb. 11.2 Immunpathogenese des M. Basedow und der endokrinen Orbitopathie. Durch Toleranzverlust kommt es zu einer T-Zell-abhängigen Autoimmunität gegen den Thyrotropinrezeptor. T-Zellen werden durch Antigen-präsentierende Zellen, die Thyrotropin-Rezeptor-Peptide im Kontext mit MHC Klasse-II-Antigenen präsentieren, aktiviert. Bei dieser Aktivierung spielt sowohl die Interaktion mit B-Zellen als auch die Verbindung von CD154-CD40 eine Rolle. Die Ausschüttung von Interleukin-2 und Interferon- γ induziert wiederum die Differenzierung von B-Zellen in Plasmazellen, die Anti-Thyrotropin-Rezeptor-Antikörper sezernieren. Diese Antikörper stimulieren den Thyrotropinrezeptor auf Schilddrüsenfollikel-epithelzellen, was zu einer Hyperplasie und einer erhöhten Produktion der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄) führt. Anti-Thyrotropin-Rezeptor-Antikörper erkennen auch den Thyrotropinrezeptor auf Orbitalfibroblasten und führen in Verbindung mit Interferon- γ und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), die von aktivierten T-Zellen sezerniert werden, zu den Gewebeveränderungen, die für die endokrine Orbitopathie charakteristisch sind. (Aus Bahn 2010)



■ **Abb. 11.3** Typisches Bild eines M. Basedow mit Struma und Exophthalmus

Typische Allgemeinsymptome der Schilddrüsenüberfunktion beim M. Basedow – bevor sich das klinische Vollbild entwickelt – sind Leistungsintoleranz, Nervosität, Angst, Schlafstörungen und Konzentrationsstörungen. Die Schilddrüse ist geschwollen, es kann zu einer Dysphagie und einer zervikalen Druckdolenz kommen. Bei der Auskultation fällt ein Schwirren über der Schilddrüse auf. Die Patienten klagen über Palpitationen und Belastungsdyspnoe, bei der Befunderhebung findet sich eine Ruhetachykardie und große Blutdruckamplituden. Gastrointestinal wird eine Appetitssteigerung beobachtet. Die Patienten berichten über Übelkeit, erhöhte Stuhlfrequenz und Durchfall, wodurch ein Gewichtsverlust hervorgerufen werden kann. Sie haben häufig dünnes Haar, Haarverlust und Nagelbrüchigkeit, sind wärmeintolerant und

schwitzen vermehrt. Die Haut ist feucht und warm.

An neurologischen Komplikationen der autoimmunen Schilddrüsenüberfunktion sind in erster Linie neuropsychiatrische Symptome wie Schlafstörungen, Konzentrationsstörungen, vermehrte Reizbarkeit bis hin zur manifesten Psychose zu nennen. Zwischen Hyperthyreose und Depression existieren allerdings keine Assoziationen. Krampfanfälle treten selten auf, EEG-Veränderungen findet man insbesondere bei schwerer Überfunktion (Thyreotoxikose). Es findet sich ein feinschlägiger Haltetremor mit einer Frequenz von 8–12 Hz, seltener können auch choreatiforme Bewegungsstörungen auftreten.

Wie bei der Hypothyreose kommt es auch bei der Hyperthyreose zu einer Beteiligung der Skelettmuskulatur. In über 60 % findet sich eine progrediente Muskelatrophie mit objektivierbarer Muskelschwäche. Häufig sind die proximalen Muskeln im Bereich des Gliedergürtels betroffen (63 %). Im Gegensatz zur Hypothyreose ist die CK aber normal oder sogar reduziert. Im EMG zeigen nur 10 % der Patienten myopathische Veränderungen. Die Muskeleigenreflexe sind brüsk und lebhaft. Da der feinschlägige thyreotoxische Tremor mit Faszikulationen verwechselt werden kann, ist die Hyperthyreose eine Differenzialdiagnose zur ALS.

Praxistipp

Neben neuropsychiatrischen Symptomen und Tremor kann die Hyperthyreose eine atrophe Myopathie hervorrufen, die aufgrund ihrer Charakteristika eine Differenzialdiagnose der ALS ist.

Die Therapie des M. Basedow erfolgt bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko medikamentös mit Thyreostatika (Propylthiouracil, Carbimazol, Thiamazol). Als Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko gelten weibliche Patienten mit

einem Alter bei Erkrankungsbeginn von über 40 Jahren, einem Volumen der Schilddrüse unter 40 ml und TSH-Rezeptor-Antikörpern unter 10 U/l. Für die übrigen Patienten (Alter bei Krankheitsbeginn unter 40 Jahre oder männliches Geschlecht oder Schilddrüsenvolumen über 40 ml oder TSH-Rezeptor-Antikörper über 10 U/l) wird wegen der schlechten Remissionsrate dagegen eine frühzeitige definitive Therapie empfohlen, also die Durchführung einer Strumektomie oder einer Radioiodtherapie. Symptomatisch können bei Hyperthyreose Betablocker gegeben werden.

11.4 Endokrine Orbitopathie

Eine wichtige immunvermittelte Komplikation des M. Basedow ist die endokrine Orbitopathie, die häufig auch als eigenständiges Krankheitsbild gesehen wird. Auch die endokrine Orbitopathie wird wie die Schilddrüsenüberfunktion beim M. Basedow durch die intrinsischen Antikörper gegen den TSH-Rezeptor ausgelöst und kann der Schilddrüsenüberfunktion um Jahre vorausgehen. Rauchen gilt als unabhängiger Risikofaktor, der das Risiko einer schweren Schädigung durch die endokrine Orbitopathie um den Faktor 7 erhöht.

Die Pathogenese der endokrinen Orbitopathie beruht darauf, dass nicht nur Thyrozyten den Thyreotropinrezeptor exprimieren, sondern auch Fibroblasten im retroorbitalen Fettgewebe – vor allem eine bestimmte Fibroblastenuntergruppe, die sog. Präadipozyten. Durch die Bindung der intrinsisch wirksamen TRAK-Antikörper kommt es zur Proliferation der orbitalen Fibroblasten und Umwandlung in Adipozyten, was zu einer Volumenvermehrung des Orbitainhaltes führt. Der Prozess wird gefördert durch proinflammatorische Zytokine wie TNF- α oder Interferon- γ (■ Abb. 11.2).

Durch die Vermehrung des retroorbitalen Fettgewebes und eine Volumenzunahme der äußeren Augenmuskeln resultieren Beschwerden. Diese sind zuerst unspezifisch, die Patienten beklagen häufig trockene Augen, eine vermehrte Lichtempfindlichkeit sowie ein Druckgefühl hinter den Augen. Häufig kommt es zu konjunktivalen Ödemen und Erythemen, hervorgerufen durch eine Stase in den orbitalen Venen. Sichtbares Charakteristikum der Volumenvermehrung ist dann der Exophthalmus, der unbehandelt eine so schwere Ausprägung haben kann, dass dadurch die Augenschädigung weiter verstärkt wird.

Eine bilaterale Manifestation der endokrinen Orbitopathie findet sich in über 80–90 % der Fälle, in 10–15 % finden sich Augenmuskelparesen, in 5 % eine Optikuskompression. Bei insgesamt 21 % ist der Verlauf so schwer, dass mit einer Visusschädigung zu rechnen ist und ein aggressives Vorgehen notwendig wird. Ein solches aggressives Vorgehen beruht in der Regel auf der Gabe von Cortison oder auch in einer Radiotherapie der Orbita. Die neuen Erkenntnisse zur Pathogenese und die Bedeutung von Zytokinnetzwerken für die endokrine Orbitopathie haben dazu geführt, dass in letzter Zeit vermehrt Fallserien zum Einsatz von TNF- α -Antagonisten oder auch von CTLA-4-Fusionsproteinen publiziert wurden, die teilweise über gute therapeutische Erfolge berichten.

Nachbeobachtungen von Patienten mit endokriner Orbitopathie zeigen, dass bei rechtzeitiger Behandlung schwere Komplikationen selten sind. Ungefähr 60 % der Patienten berichten jedoch, dass ihr Erscheinungsbild sich nicht mehr normalisiert hätte, und ca. ein Drittel gibt an, unzufrieden mit dem Erscheinungsbild zu sein. Damit wird deutlich, dass die endokrine Orbitopathie wesentliche psychologische, ästhetische und soziale Konsequenzen für die Betroffenen hat – die Entwicklung von effektiven und zielgerichteten Therapien ist daher von großer Bedeutung.

11.5 Fazit

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse häufige Erkrankungen sind, die zu Stoffwechselstörungen führen, die mit einer Vielzahl (unspezifischer) neurologischer Symptome einhergehen, die nahezu jedes neurologische Funktionssystem betreffen können. In manchen Fällen können auch Schilddrüsen-Autoantikörper, die im Rahmen der Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse gebildet werden, zu spezifischen Funktionsstörungen führen, wie z. B. der endokrinen Orbitopathie. Bei der Hashimoto-Enzephalopathie hingegen ist die pathogenetische Relevanz der Schilddrüsen-Autoantikörper noch nicht abschließend geklärt – ihre Anwesenheit kann aber auf die Diagnose dieser seltenen Immun-Enzephalopathie hindeuten. Es ist daher wichtig, in der klinischen Praxis bei der Abklärung neurologischer Symptome an die Möglichkeit einer Schilddrüsenerkrankung zu denken und die entsprechenden Werte zu beachten. Die regelmäßige TSH-Wert-Bestimmung bei Patienten, die in eine neurologische Klinik aufgenommen werden, ist daher empfehlenswert, um diese behandelbare Erkrankungsursache nicht zu übersehen.

Praxistipp

An neurologische Komplikationen von Schilddrüsenerkrankungen denken und TSH anschauen.

Literatur

- Bahn RS (2010) Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 362(8):726–738
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD (2003) Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 60(2):164–171
- Dong YH, Fu DG (2014) Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18(23):3611–3618
- Feldkamp J (2009) Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 134(49):2504–2509
- Hartmann M, Schaner B, Scheglmann K, Bücking A, Pfister R (2000) Hashimoto encephalopathy: steroid-sensitive encephalopathy in Hashimoto thyroiditis. *Nervenarzt* 71(6):489–494
- Okosieme OE, Lazarus JH (2016) Current trends in anti-thyroid drug treatment of Graves' disease. *Expert Opin Pharmacother* 17(15):2005–2017
- Wood-Allum CA, Shaw PJ (2014) Thyroid disease and the nervous system. *Handb Clin Neurol* 120:703–735
- Zhou JY, Xu B, Lopes J, Blamoun J, Li L (2017) Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurol Scand* 135(3):285–290



Paraneoplastische Erkrankungen

Hannah Pellkofer

Literatur – 306

■ Einleitung

Als paraneoplastische neurologische Syndrome werden tumorassoziierte neurologische Erkrankungen bezeichnet, die nicht durch lokales Wachstum, metabolische Komplikationen oder durch die Toxizität der onkologischen Behandlung verursacht werden. Sie betreffen etwa 1 % aller Tumorpatienten und können jede Struktur des Nervensystems bis hin zum Muskel betreffen. Dabei kommt es getriggert durch die auf den Tumorzellen ektop exprimierten onkoneuronalen Antigene zu einer immunologischen Kreuzreaktion, die sich nicht nur gegen den Tumor, sondern auch gegen die physiologisch in Nervensystem oder Muskel exprimierten Antigene richtet. Diese Immunreaktion ist durch sogenannte onkoneuronale Autoantikörper gekennzeichnet. Bei den klassischen paraneoplastischen neurologischen Syndromen sind diese assoziierten Autoantikörper gegen intrazelluläre Proteine gerichtet und spielen pathogenetisch eine untergeordnete Rolle. Bei Erkrankungen mit nur fakultativ paraneoplastischer Ätiologie wie beispielsweise bestimmten Entitäten von Autoimmunenzephalitiden, dem Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, der Myasthenia gravis und der Neuromyotonie, die mit Antikörpern gegen Oberflächenproteine assoziiert sind, sind diese Antikörper im Sinne einer „synaptischen Autoimmunität“ direkt pathogenetisch bedeutsam.

Die häufigsten mit paraneoplastischen Erkrankungen assoziierten Tumoren sind das kleinzellige Bronchialkarzinom, Mamma- und Ovarialkarzinome, Teratome, Keimzellentumoren und Lymphome.

■ Klinik paraneoplastischer Syndrome

Paraneoplastische Erkrankungen können alle Strukturen des neuromuskulären Systems betreffen und präsentieren sich klinisch entsprechend vielfältig. Daher sollte eine paraneoplastische Ätiologie bei zahlreichen neurologischen Syndromen in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen

werden (■ Tab. 12.1). Kein Syndrom ist spezifisch für eine paraneoplastische Erkrankung, sondern kann immer auch andere Ursachen haben (■ Tab. 12.2). Besonders typische paraneoplastische Syndrome sind jedoch die subakute Kleinhirndegeneration, die limbische Enzephalitis, das Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, die subakute sensorische Neuropathie, die autonome Neuropathie, die Dermato-/Polymyositis und die Enzephalomyelitis. Diese Syndrome werden in den Diagnosekriterien auch als „klassische“ paraneoplastische Erkrankungen bezeichnet, d. h., sie haben eine hohe Wahrscheinlichkeit paraneoplastischer Ätiologie zu sein, während nichtklassische Syndrome nur selten einen zugrundeliegenden Tumor als Ursache haben (■ Tab. 12.3).

Charakteristischerweise beginnen die neurologischen Symptome subakut, innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen und verlaufen progredient. Weitere Hinweise für eine paraneoplastische Ätiologie sind zudem die konsekutive oder simultane Affektion verschiedener Areale des zentralen und/oder peripheren Nervensystems und ein hohes individuelles Tumorrisiko (Raucheranamnese, Gewichtsverlust, familiäre Disposition). Dabei gehen klassische paraneoplastische Syndrome in der Mehrzahl der Fälle der klinischen Manifestation eines Tumors voraus und bieten daher die Möglichkeit einer frühzeitigen Tumordiagnose und -therapie. Die Latenz zwischen Beginn der neurologischen Symptome und Tumordiagnose kann bis zu 5 Jahre betragen. Die Patienten sind meist weniger durch den assoziierten Tumor als vielmehr durch die ausgeprägte neurologische Symptomatik beeinträchtigt. Diese ist bei paraneoplastischen Erkrankungen meist schwerwiegend und bei Assoziation mit onkoneuronalen Antikörpern gegen intrazelluläre Proteine nicht selten irreversibel, während die Therapieoptionen für antikörpervermittelte paraneoplastische Erkrankungen weit besser sind.

Tab. 12.1 Neurologische Syndrome und assoziierte Antikörper

Syndrom	A priori Wahrscheinlichkeit für paraneoplastische Ätiologie (%)	Sinnvolle AK-Bestimmungen		
		Diagnose	Membran-AK	Paraneoplastische AK
LEMS	60	anti-VGCC		anti-Sox
Subakute Kleinhirndegeneration	50	anti-GAD		anti-Hu anti-PCA-2 anti-CRMP5/-CV2 ANNA-3 anti-Yo anti-Ma2 anti-Ri anti-Tr
Opsoklonus/Myoklonus (Kind)	50			anti-Hu
Opsoklonus/Myoklonus (Erwachsener)	20			anti-Ri anti-Hu anti-Ma anti-Ta
Subakute sensible Neuropathie	20			anti-Hu anti-Amphiphysin ANNA-3 anti-CRMP5/-CV2
Limbische Enzephalitis	20		anti-LGI1 anti-CASPR2 anti-NMDAR anti-AMPA anti-GABA _B	anti-Hu anti-Ma anti-Ta ANNA-3 anti-CRMP5/-CV2
Myasthenia gravis	15	anti-AchR, anti-MUSK		anti-Titin
Neuromyotonie		anti-VGKC		anti-Hu
Sensomotorische Neuropathie	10			anti-Hu anti-Amphiphysin anti-CRMP5/-CV2
Enzephalomyelitis	10			anti-Hu
Retinopathie	5			anti-Hu anti-Recoverin
Stiff-Person-Syndrom	5	anti-GAD		anti-Amphiphysin
Dermatomyositis	30	Jo1, Mi2, SRP		TIF1-γ, NXP2

ACHR Acetylcholin-Rezeptor, *AK* Antikörper, *CRMP* collapsin response mediator protein, *GAD* Glutamat Dehydrogenase, *LEMS* Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, *SCLC* kleinzelliges Bronchialkarzinom, *VGCC* spannungsabhängige Kalziumkanäle, *VGKC* spannungsabhängige Kaliumkanäle, *NMDAR* N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor, *AMPA* α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isoxazolepropionsäure-Rezeptor, *GABA* gamma-Aminobuttersäure

Tab. 12.2 Differenzialdiagnosen paraneoplastischer Syndrome

Paraneoplastisches Syndrom	Differenzialdiagnosen
Limbische Enzephalitis	Infektiös: HSV, HHV6, VZV, CMV, Lues, JCV (PML), CJD Intrakranielle Tumoren (Gliome, Lymphome) Wernicke-Korsakoff-Enzephalopathie Immunvermittelt: SREAT, SLE, Sjögren-Syndrom, primäre CNS-Angiitis Toxisch-metabolische Enzephalopathie Meningeosis carcinomatosa/lymphomatosa
Hirnstammenzephalitis	Infektiöse Enzephalitis (z. B. Listerien, Toxoplasmen, Tbc), Sarkoidose; Miller-Fisher-Syndrom; Myasthenia gravis, intrakranielle Tumoren, M. Behcet
Opsoklonus-/Myoklonus-Syndrom	Opsoklonus: viral (HIV, Hep C), Borrelien, postinfektiös (Mykoplasmen, Salmonellen, Streptokokken), medikamentös (Lithium, Trizyklika) Myoklonien: hereditär, sporadisch, Epilepsie, Enzephalopathien verschiedener Ätiologie, neurodegenerative Erkrankungen, CJD
Myelitis	Infektiös; parainfektiös; MS, NMOSD, spinale AV-Fistel, Spinalis-anterior-Syndrom, Syringomyelie
Subakute Kleinhirndegeneration	Hereditär, neurodegenerativ (MSA-C), infektiös (EBV, VZV, Lues, M. Whipple, CJD), medikamentös-toxisch (Lithium, Antikonvulsiva, 5-FU, Cytosin, Arabinosid), Alkohol, Vitaminmangel (B1, B12, Folsäure, Vitamin E), immunvermittelt (MFS, glutensensitive Enteropathie), meningeale Siderose
Retinopathie	Vaskulär; Neuritis N. optici, LHON, medikamentös-toxisch, Tabak-Alkohol-Amblyopie
Subakute sensorische Neuronopathie	Diabetes mellitus, lokale Kompression, Vitamin-B12-Mangel, GBS, CIDP, Amyloidose, hereditär, Vaskulitis, Sjögren-Syndrom, HIV
Autonome Polyneuropathie	Diabetes mellitus, CIDP, GBS, Vaskulitis, MSA-A, Amyloidose, M. Fabry, Porphyrie, Mitochondriopathie
Sensomotorische Polyneuropathie	GBS; CIDP; MGUS; anti-MAG-Neuropathie; medikamenteninduziert; Diabetes; Alkohol; Vaskulitis, toxisch, Amyloidose
Neuromyotonie	Krampi; Myotonie, Morvan-Syndrom, radiogene Plexusaffektion
Stiff-Man-/Stiff-Person-Syndrom	Myotonie, progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien
Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom	Myasthenia gravis, episodische Ataxie Typ 2, Botulismus
Polymyositis/Dermatomyositis	Toxisch-metabolische Myopathie, z. B. durch Steroide, immunvermittelt (IBM, nekrotisierende Myopathie)

ALS amyotrophe Lateralsklerose, *CIDP* chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie, *CJD* Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, *GBS* Guillain-Barré-Syndrom, *IBM* Einschlusskörpermyositis, *LEMS* Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, *LHON* Lebersche hereditäre Optikusneuropathie, *MAG* Myelin-assoziiertes Glykoprotein, *MFS* Miller-Fischer-Syndrom, *MGUS* monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, *MMN* multifokale motorische Neuropathie, *MS* Multiple Sklerose, *MSA* Multisystematrophie, *NMOSD* Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung, *SLE* systemischer Lupus erythematodes, *SREAT* steroid-responsive Enzephalitis mit autoimmuner Thyreoiditis

■ **Tab. 12.3** Klassische paraneoplastische Syndrome

ZNS	Subakute Kleinhirndegeneration Limbische Enzephalitis Enzephalomyelitis Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom
Peripheres Nervensystem	Subakute sensorische Neuronopathie
Autonomes Nervensystem	Autonome Neuropathie/gastrointestinale Pseudoobstruktion
Neuromuskuläre Endplatte	Lambert-Eaton-Myasthenie
Muskel	Dermato-/Polymyositis

Praxistipp

Paraneoplastische Erkrankungen können sich klinisch sehr vielfältig manifestieren und für fast jedes neurologische Syndrom verantwortlich sein, sie sind aber selten. Eine paraneoplastische Ätiologie sollte vor allem bei subakutem neurologischem Erkrankungsbild erwogen werden, dabei sind sorgfältige differenzialdiagnostische Ausschlussuntersuchungen erforderlich.

■ ■ Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PKD)

Klassisch ist hier die subakut auftretende, rasch progrediente panzerebelläre Störung mit ausgeprägter klinischer Beeinträchtigung. Die Erstmanifestation einer Extremitätenataxie, gefolgt von schwerer Gang- und Rumpfataxie, Downbeat-Nystagmus sowie Dysarthrie und Dysphagie im Verlauf, ist relativ typisch. Eine sich subakut entwickelnde Kleinhirnsymptomatik bei einer Frau über 50 ist in der Mehrzahl der Fälle paraneoplastischer Ätiologie. Histopathologisch sieht man in der Akutphase meist lymphozytäre Infiltrate und einen selektiven Verlust von Purkinje-Zellen. Liegt der Erkrankungsbeginn mehr als ein Jahr zurück, findet man in der Regel keine entzündlichen Veränderungen, sondern nur Atrophie. Kernspintomographisch kann selten in der Akutphase eine Kleinhirnswellung zu sehen sein, im FDG-PET des Gehirns kann initial ein

erhöhter Glukosemetabolismus nachweisbar sein. Eine Kleinhirnatrophie im MRT ist meist erst nach längerem Erkrankungsverlauf nachweisbar. Daher spricht ein initial unauffälliges MRT und ein normaler Liquorbefund nicht gegen eine paraneoplastische Genese. Überlappungssyndrome zwischen einer PKD und einem Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom sind möglich und treten bei fast 10 % aller LEMS-Patienten auf. Dies ist aufgrund des guten therapeutischen Ansprechens von LEMS von klinischer Relevanz. Der Nachweis des Purkinjezell-Antikörpers anti-Yo weist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Mamma- oder Ovarialkarzinom hin, anti-Tr-Antikörper auf ein Hodgkin-Lymphom. Die Assoziation der anderen Antikörper mit den jeweiligen Tumoren entspricht der anderer paraneoplastischer Syndrome.

■ ■ Enzephalomyelitis

Eine paraneoplastische Enzephalomyelitis ist klinisch charakterisiert durch den subakuten Beginn und die Beteiligung von mehr als einer Region im zentralen Nervensystem.

■ ■ Limbische Enzephalitis

Durch die Entdeckung neuer Autoantikörper und damit die Identifikation eines neuen breiteren klinischen Spektrums gut behandelbarer Erkrankungen hat die autoimmune limbische Enzephalitis in den letzten Jahren erheblich an klinischer Bedeutung gewonnen. Nicht alle Formen der limbischen Enzephalitis sind

paraneoplastisch bedingt, es ist jedoch immer eine relevante Differenzialdiagnose.

Das klinische und diagnostische Vorgehen wird detailliert in ► Abschn. 1.3 beschrieben.

Von besonderer Wichtigkeit ist dabei der Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen (■ Tab. 12.2). Neben den Antikörpern gegen Oberflächenproteine (Antikörper gegen NMDAR, CASPR2, LGI, AMPAR, GABAB und Glycin) sollten Antikörper gegen intrazelluläre Proteine (anti-Hu, anti-Ta/Ma2) bestimmt werden. Bei Nachweis eines klassischen paraneoplastischen Antikörpers finden sich meist Bronchialkarzinome (davon 80 % ein SCLC), Hoden- und Mammatumoren.

■ Hirnstammenzephalitis

Charakteristisch für die paraneoplastische Hirnstammenzephalitis ist der subakute Beginn, wobei sich das klinische Vollbild in der Regel innerhalb von 2 Wochen entwickelt. Dabei kann es zu pontomesenzephalen Symptomen kommen mit Okulomotorikstörungen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Gangunsicherheit sowie Hirnnervenausfällen, insbesondere des N. oculomotorius, des N. abducens und des N. facialis. Die Pupillomotorik bleibt charakteristischerweise uneinträchtigt. Häufig breitet sich die Klinik nach kaudal aus, es kommt zu einer Dysphagie und Dysarthrie sowie einer zentralen Hypoventilation. Assoziierte Antikörper sind anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma und anti-Ri. Mesenzephalische Symptome wie vertikale Blickparese sprechen eher für eine Ma2-assoziierte Enzephalitis, während die pontomedulläre Manifestation eher für die anti-Hu-assoziierte Variante charakteristisch ist. 75 % der Patienten mit Hirnstammenzephalitis versterben, die mediane Überlebenszeit beträgt 3 Monate. Trotz Therapie besserte sich die Klinik nur in gut 10 % der anti-Hu-positiven Patienten.

Das kraniale MRT ist bei anti-Hu-assoziiierter Enzephalitis in der Regel unauffällig, wobei es keine guten Daten zu MRT-Befunden gibt, die mit modernen MRTs mit hohen Feldstärken und Hirnstamm-Feinschichtung durchgeführt wurden. Auch der Liquor war meistens unauffällig.

Bei Ma2-assoziiierter Enzephalitis sind charakteristische MRT-Befunde die Beteiligung periaquaeduktal und der Colliculi superior.

Wichtige Differenzialdiagnosen sind neben der Meningeosis carcinomatosa oder lymphomatosa zahlreiche erregerbedingte Entzündungen, das Miller-Fisher-Syndrom oder die Bickerstaff-Enzephalitis (■ Tab. 12.2).

■ Myelitis

Paraneoplastische Myelitiden sind meist multisegmental, symmetrisch und beziehen die graue Substanz mit ein. Sie stellen eine relevante Differenzialdiagnose zu den Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen dar und sind bislang in Assoziation mit Amphiphysin-Ak und CV2/CRMP5-Ak bei Bronchial- und Mammakarzinomen gefunden worden.

■ Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (OMS)

Ein Opsoklonus ist klinisch charakterisiert durch subakut auftretende, unwillkürliche, arrhythmische, multidirektionale, konjugierte Sakkaden. Meist tritt ein Opsoklonus gemeinsam mit diffusen oder fokalen Myoklonien in Extremitäten- und Rumpfmuskulatur auf. Als paraneoplastisches Syndrom wurde das OMS bei Kindern mit Neuroblastom beschrieben, bei Erwachsenen liegt häufig ein Bronchial- oder Mammakarzinom zugrunde. Spezifische Antikörper finden sich nur sehr selten (anti-Hu, anti-Amphiphysin, anti-Ri und anti-Ma2 sind beschrieben). Häufiger ist allerdings eine nicht-paraneoplastische Ätiologie des OMS bei vaskulären bzw. anderen entzündlichen Prozessen oder posthypoxisch. Symptomatisch kann mit Clonazepam ($3 \times 0,5\text{--}2\text{ mg}$) oder Propranolol ($3 \times 40\text{--}80\text{ mg}$) die Blickstabilisierung verbessert werden. Myoklonien können versuchsweise mit Trihexyphenidyl ($3 \times 1\text{--}35\text{ mg}$), Benzatropin ($3 \times 1\text{--}3\text{ mg}$), Clonazepam oder Valproinsäure ($2\text{--}3 \times 300\text{--}1200\text{ mg}$) therapiert werden.

■ Stiff-Person-Syndrom

Das Stiff-Person-Syndrom (SPS, ► Kap. 3) ist durch progrediente Steifigkeit und Krämpfe insbesondere der axialen Muskulatur und der

Beinmuskulatur gekennzeichnet. Externe Stimuli können weiterhin einschießende Spasmen triggern. Im EMG sieht man eine kontinuierliche Aktivität der motorischen Einheiten. Charakteristisch ist auch bei idiopathischen SPS der Nachweis von Antikörpern gegen Glutamat-Decarboxylase (anti-GAD), bei der paraneoplastischen Form können Antikörper gegen Amphiphysin (mit oder ohne anti-GAD) nachweisbar sein, die dann meist mit einem Mammakarzinom assoziiert sind. Intravenöse Immunglobuline stellen eine wesentliche Therapieoption dar, symptomatisch kommen Benzodiazepine zum Einsatz.

■ Subakute sensorische Neuronopathie

Die klassische paraneoplastische Polyneuropathie ist eine subakute sensible Neuronopathie (SSN), die zu einer Degeneration der Hinterwurzelganglien führt. Synonym werden die Begriffe Denny-Brown-Syndrom oder Ganglionitis verwendet. Klinisches Charakteristikum ist eine asymmetrisch beginnende, schmerzhafte, distal- und armbetonte Neuropathie, die meist innerhalb einiger Wochen zu einem Verlust der Propriozeption führt. Die massive Lagesinnstörung mit Pseudoathetose und ausgeprägter sensibler Ataxie ist dabei besonders charakteristisch. Im Verlauf können auch autonome und motorische Symptome hinzutreten. Nicht selten ist die SSN mit ZNS-Symptomen assoziiert, meist einer Enzephalomyelitis. Die häufigsten Antikörper sind anti-Hu und anti-CV2/CRMP5. Eine anti-Hu-assozierte Polyneuropathie kann auch bei über Jahre stabilem oder auch akutem, GBS-ähnlichem Verlauf vorliegen. Elektrophysiologisch typisch ist die axonale sensible Neuropathie mit amplitudengeminderten oder fehlenden sensiblen Nervenaktionspotentialen. Jedoch haben auch Patienten mit klinisch isolierter sensibler Neuropathie häufig eine zusätzliche motorische Beteiligung und eine Kombination aus axonaler und demyelinisierender Schädigung.

Auch andere Polyneuropathien können paraneoplastischer Ätiologie sein, jedoch ist bei diesen die Assoziation mit einem Tumor viel seltener.

■ Autonome Neuropathie/chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion

Besonders charakteristisch ist die gastrointestinale Pseudoobstruktion mit schwerer Obstipation bis hin zum Ileus, abdominellen Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Diese ist auf eine Schädigung des Plexus myentericus zurückzuführen. Radiologisch imponieren hier meist eine diffuse Dilatation von Colon, Ileum und Magen, in der Ösophagus-Manometrie findet man typischerweise Spasmen und eine Achalasie. Weitere klinische Manifestationsformen der autonomen Neuropathie sind orthostatische Dysregulation, Blasen- und Potenzstörungen, Schweißsekretionsstörungen, Störungen der Pupillomotorik sowie schwere Herzrhythmusstörungen, welche eine kardiologische Mitbeurteilung und ggf. Herzschrittmacherimplantation erforderlich machen.

Andere Differenzialdiagnosen wie ein Guillain-Barré-Syndrom, vaskulitische Neuropathien, Amyloidangiopathien, hereditäre autonome Neuropathien (z. B. Adie-Syndrom, Ross-Syndrom) oder auch ein M. Fabry sollten abgegrenzt werden.

Bei der gastrointestinalen Pseudoobstruktion sind anti-Hu- und anti-CV2/CRMP5-Antikörper und eine SCLC besonders charakteristisch. Bei der Pandysautonomie können auch Antikörper gegen nikotinische ganglionäre Acetylcholinrezeptoren ($\alpha 3$ -AChR) gefunden werden. Assoziierte Tumoren konnten bei diesem Antikörper bei etwa einem Drittel der Patienten gefunden werden (Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Bronchialkarzinom, gastrointestinale Tumoren, Lymphome). Zur symptomatischen Therapie der orthostatischen Dysregulation eignet sich neben Kompressionsstrümpfen auch Fludrocortison (0,1–0,3 mg).

■ Retinopathie

Bei der Karzinom-assozierten Retinopathie kommt es typischerweise zu einer progredienten Lichtempfindlichkeit, Visusreduktion, Farbsehstörungen, Skotomen sowie einer verlängerten Dunkeladaptation. Die Sehstörung

tritt meist vor Diagnosestellung des Tumors auf (SCLC, Ovar, Mamma, endokrine Tumoren). Der häufigste assoziierte Antikörper ist gegen das 23kD-Photorezeptor-Protein Recoverin gerichtet, jedoch sind zahlreiche weitere Antigene beschrieben. Bei Patienten mit Melanom-assoziiierter Retinopathie kommt es hingegen häufig erst Jahre nach der Tumordiagnose, meist assoziiert mit einer systemischen Metastasenbildung, zu visuellen Störungen.

■ ■ Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom

Das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) ist eine antikörpervermittelte Autoimmunerkrankung, die sich gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle (voltage gated calcium channels, VGCC) der präsynaptischen Membran an der neuromuskulären Synapse richtet. Etwa 60 % aller LEMS sind paraneoplastischer Ätiologie, meist auf Boden eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Unabhängig von einer Tumorassoziation kann bei etwa 85 % aller Patienten mit LEMS ein Antikörper gegen den P/Q-Typ der VGCC nachgewiesen werden. Mit dem gegen die Kerne von Bergmann-Gliazellen gerichteten SOX-1-Antikörper, auch als Anti-Glial-Nuclear Antibodies (AGNA) bezeichnet, gibt es mittlerweile serologisch die Möglichkeit, paraneoplastische von idiopathischen Formen des LEMS zu unterscheiden. Das assoziierte Antigen, SOX-1, spielt eine wichtige Rolle bei der frühen embryonalen Neurogenese, wird aber auch in den Bergmann-Gliazellen im Kleinhirn und in neuroendokrinen Tumoren exprimiert. Bei Patienten mit LEMS ist der SOX-1-Antikörper mit einer Spezifität von 95 % ein guter Marker für ein paraneoplastisches Syndrom und bei etwa zwei Dritteln der SCLC-assoziierten LEMS-Patienten nachweisbar. Ob außer dem kleinzelligen Bronchialkarzinom auch weitere Tumoren mit SOX-1-Antikörpern assoziiert sind, ist bislang nicht geklärt.

Leitsymptom des LEMS ist eine progrediente, schlaffe proximal- und beinbetonte Tetraparese. Schwäche und Hyporeflexie können

sich durch maximale Willkürinnervation vorübergehend bessern. Einige Patienten klagen zudem über Myalgien oder Parästhesien. Charakteristisch ist eine meist eher mild ausgeprägte autonome Mitbeteiligung mit verringerter Speichel-, Tränen- und Schweißsekretion, orthostatischen Beschwerden, Obstipation, Harnverhalt und Impotenz. Im Gegensatz zur Myasthenia gravis sind okuläre und bulbäre Symptome eher ungewöhnlich. Nicht selten tritt das tumorassoziierte LEMS mit weiteren paraneoplastischen Syndromen auf. Daher sollte die Diagnostik bei klinischem Verdacht (zerebellären Symptomen oder PNP) um weitere antineuronale Antikörper (anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 oder anti-Amphiphysin) ergänzt werden.

Neben der Bestimmung der Kalziumkanal-Antikörper ist die Elektrophysiologie ein wesentlicher diagnostischer Bestandteil. Charakteristisch ist ein deutlich erniedrigtes Muskelsummenaktionspotential (MSAP), dessen Amplitude nach 30 s maximaler Willkürinnervation (Fazilitation) auf das 2- bis 10-Fache des Ausgangswertes ansteigen kann (Inkrement). Die Untersuchung des MSAP nach Willkürinnervation hat in der elektrophysiologischen Diagnostik die schmerzhafteste Hochfrequenzstimulation (10–20 Hz) weitgehend abgelöst. Repetitive Stimulation mit niedriger Frequenz (2–5 Hz) führt zu einem Dekrement.

Nach Diagnosestellung eines LEMS sollte eine intensive Tumorsuche erfolgen. Unabhängig von ihrem individuellen Tumorrisiko sollte bei allen Patienten mit neu diagnostiziertem LEMS ein Thorax-CT angefertigt werden, bei unauffälligem Befund in der primären Bildgebung auch ein FDG-PET/CT. Lässt sich auch hiermit kein Tumor finden, sollten die Screeninguntersuchungen in den ersten 2 Jahren abhängig von der jeweiligen Risikokonstellation alle 3–6 Monate wiederholt werden.

Zur Differenzierung der paraneoplastischen von der idiopathischen Form ist ein neu beschriebener Score „Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction (DELTA-P)-Score“ hilfreich, der Alter (≥ 50 Jahre), Nikotingebrauch zum Zeitpunkt der Erkrankung,

Gewichtsverlust ($> 5\%$), Karnofsky-Index (< 70), bulbäre (Dysarthrie und Dysphagie) und autonome Symptome (erektile Dysfunktion) beinhaltet. Ein Wert ≥ 3 zu Erkrankungsbeginn bzw. innerhalb von 3 Monaten sagt mit hoher ($> 90\%$) Wahrscheinlichkeit eine paraneoplastische Ätiologie voraus.

„Dutch-English LEMS Tumor Association Prediction (DELTA-P)-Score“

Kriterien zu Beginn der Erkrankung/ innerhalb von 3 Monaten nach Erkrankungsbeginn:

1. Dysarthrie, Dysphagie, Schwäche der Nackenmuskulatur
2. Erektile Dysfunktion
3. Gewichtsverlust ($> 5\%$)
4. Tabakkonsum zu Beginn
5. Alter ≥ 50
6. Ergebnis Karnofsky-Index < 70

Die Behandlung des paraneoplastischen LEMS basiert im Wesentlichen auf Tumortherapie und symptomatischer Therapie. Die symptomatische Behandlung erfolgt mit 3,4 Diaminopyridin/Amifampridin. Dieser Kaliumkanalblocker verlängert die Dauer des präsynaptischen Aktionspotentials und erhöht die Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt. Motorische und autonome Symptome werden gleichermaßen effektiv beeinflusst. Beginnend mit einer Tagesdosis von 15 mg sollte langsam, abhängig von Wirksamkeit und Verträglichkeit, auf 4×10 mg, im Einzelfall auf bis zu 5×20 mg aufdosiert werden. Die Kombination mit Pyridostigmin kann im Einzelfall die Wirkung weiter verbessern. Die Verträglichkeit ist meist relativ gut, Nebenwirkungen sind adrenerger (Palpitationen, Schlaflosigkeit, ventrikuläre Extrasystolen) und cholinergischer Natur (Bronchialsekretion,

Husten, Diarrhö), bei > 60 mg/d auch epileptische Anfälle. Auf eine mögliche Verlängerung der QTc-Zeit sollte geachtet werden. Die Tumorbehandlung wird aus onkologischen Gesichtspunkten geleitet. Eine über die Tumortherapie hinausgehende Immuntherapie kann erforderlich sein und erfolgt zunächst mit Steroiden (Beginn mit 1 mg/kg KG Prednisolon p.o., nach klinischer Besserung sukzessive Reduktion auf eine Erhaltungsdosis). Auch hochdosierte i.v. Immunglobuline (IVIG) können hilfreich sein. Der Einsatz steroidsparender Immunsuppressiva orientiert sich am klinischen Gesamtkonzept, an Tumortherapie, klinischer Symptomatik und Prognose.

■ Myasthenia gravis

Etwa 10–15 % aller Myasthenien sind paraneoplastischer Natur auf dem Boden eines Thymoms, selten auch eines Thymuskarzinoms. Dies ist bei Diagnosestellung meist noch nicht bekannt und sollte bildgebend ausgeschlossen werden. Insbesondere bei jüngeren Patienten (< 60 Jahre) können anti-Titin-Antikörper auf ein Thymom hinweisen, sie haben allerdings eine eher geringe Sensitivität und Spezifität und trennen nicht zwischen Thymom und Thymuskarzinom. Bei Nachweis eines Thymoms ist bei operablen Patienten eine Thymektomie indiziert, unabhängig von der Ausprägung der Myasthenie. Die symptomatische Therapie und weitere immuntherapeutische Optionen unterscheiden sich nicht von der nichtparaneoplastischen Myasthenia gravis.

■ Neuromyotonie

Klinisches Charakteristikum einer Neuromyotonie (NM, Isaacs-Syndrom) sind, ausgelöst durch eine neurogene kontinuierliche Muskelaktivität, Symptome wie Verspannungen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, verzögerte oder fehlende Muskelentspannung,

Muskelsteifigkeit, Myokymien und vermehrtes Schwitzen. Serologische Marker einer Neuromyotonie, nicht jedoch für deren paraneoplastische Ätiologie, sind Antikörper gegen präsynaptische spannungsabhängige Kaliumkanäle (VGKC). Eine paraneoplastische NM wurde z. B. beschrieben in Assoziation mit SCLC (mit anti-Hu Antikörpern), Thymom oder M. Hodgkin. Die Kombination einer Neuromyotonie mit einer limbischen Enzephalitis wird als Morvans-Syndrom bezeichnet. Da die Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle pathogenetisch bedeutsam sind, sind B-Zell- und Antikörper-basierte Therapieverfahren wie die Plasmapherese oder ivIG besonders sinnvoll. Symptomatisch kann Carbamazepin oder Phenytoin hilfreich sein.

■ ■ Paraneoplastische Dermatomyositis und Polymyositis

30 % aller Dermatomyositiden (DM) und 15 % aller Polymyositiden (PM) sind tumorassoziiert. Prinzipiell kann jeder Tumor mit DM/PM assoziiert sein, bei DM sind diese meist in Ovar, Lunge, Pankreas, Magen oder Colon lokalisiert, bei der PM in Lunge und Blase. Non-Hodgkin-Lymphome sind sowohl mit DM als auch mit PM assoziiert. Klassischerweise sind sowohl Haut- als auch Muskelsymptome bei der jeweiligen paraneoplastischen Form stärker ausgeprägt. Es wird kontrovers diskutiert, wie intensiv die Tumorsuche bei Patienten mit DM/PM betrieben werden sollte. Mittlerweile sind neue Autoantikörper beschrieben, mit denen die Wahrscheinlichkeit auf eine paraneoplastische Ätiologie besser abgeschätzt werden kann. Myositisspezifische Antikörper (Mi-2, SAE) gehen eher nicht mit einem erhöhten Tumorrisiko einher. Zwei Antikörper treten häufiger bei paraneoplastischer DM auf: der anti-p155/140-Antikörper, der sich gegen den „transcriptional intermediary factor 1- γ “ (TIF1- γ) richtet und der mit einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 90 % auf eine paraneoplastische Ätiologie einer DM hinweist, und auch der

NXP2-Antikörper. Bei diesen Patienten sollte regelmäßig eine Tumorsuche erfolgen (CT Thorax-Abdomen oder FGD-PET/CT, zusätzlich gynäkologische/urologische Untersuchung). Wie bei anderen paraneoplastischen Syndromen auch sollte die Immuntherapie individuell und interdisziplinär abgestimmt werden.

■ ■ Akute nekrotisierende Myopathie

Die paraneoplastische nekrotisierende Myopathie ist eine seltene Erkrankung, die sich klinisch mit einer ausgeprägten, schmerzhaften, symmetrischen Schwäche der proximalen Muskulatur und deutlicher Erhöhung der Kreatinkinase manifestiert. Die progrediente Beteiligung der pharyngealen und respiratorischen Muskeln ist relativ typisch und limitierend hinsichtlich des Überlebens. Morphologisches Korrelat in der Muskelbiopsie sind ausgeprägte Nekrosen mit sekundärer Makrophageneinwanderung, jedoch kein primäres entzündliches Infiltrat mit T-Zellen. Der assoziierte Tumor wird meist gleichzeitig mit dem Auftreten der Myopathie symptomatisch und kann sehr vielfältig lokalisiert sein (gastrointestinale Tumoren, Pankreas-, Gallenblasen-, Mamma-, Prostata- und Blasenkarzinom). Tumorresektion und Steroidtherapie konnten in Einzelfällen die Symptomatik bessern.

■ ■ Weniger typische paraneoplastische Syndrome

Extrapyramidal-motorische Symptome Auch Bewegungsstörungen wie eine Chorea, ein atypisches Parkinsonsyndrom oder eine Dystonie können Erstmanifestation einer paraneoplastischen Enzephalitis sein. Meist tritt die Chorea als Teil eines multifokalen Syndroms mit Sehstörungen, Neuropathie und einer limbischen Enzephalitis auf. Diese kann mit anti-CV2/CRMP5, anti-Hu oder anti-Ma assoziiert sein. Überbewegungen, Dystonien und Myoklonien können jedoch auch bei der NMDAR-antikörperassoziierten limbischen Enzephalitis auftreten.

Mononeuropathie Mononeuropathien können eine Erstmanifestation einer paraneoplastischen Erkrankung darstellen, wobei sowohl Ausfälle peripherer Nerven als auch einzelner Hirnnerven (z. B. N. vestibularis) auftreten können. Der häufigste assoziierte Antikörper ist anti-Hu.

■ **Assoziierte Antikörper**

In den letzten Jahren hat sich die Anzahl der bekannten, mit paraneoplastischen Erkrankungen assoziierten Antikörper vervielfacht. Insbesondere mit der zunehmenden Entdeckung von Antikörpern gegen Oberflächenproteine ist der Anteil gut diagnostizier- und behandelbarer paraneoplastischer Erkrankungen deutlich angestiegen. Eine Übersicht über die derzeit bekannten klinisch relevanten Antikörper-Reaktivitäten findet sich in

■ Tab. 12.4, ■ Tab. 12.5 und ■ Tab. 12.6. Die Autoantikörper sind nicht nur ein wertvoller Marker hinsichtlich der Diagnosesicherung eines paraneoplastischen Syndroms, sie leiten auch die Tumorsuche, da die Assoziation des Antikörpers mit bestimmten Tumoren größer ist als die Assoziation der Syndrome mit der Tumorlokalisation. Einige Antikörper wie anti-VGCC, anti-VGKC, anti-NMDAR oder anti-AChR sind wertvolle klinische Marker für die assoziierten neurologischen Syndrome LEMS, NM, LE bzw. MG, sie unterscheiden jedoch nicht zwischen der paraneoplastischen und nichtparaneoplastischen Form der jeweiligen Erkrankung. Sowohl pathomechanistisch als auch hinsichtlich der Prognose und Therapie unterscheidet man verschiedene Untergruppen von Antikörpern.

■ **Tab. 12.4** Klinisch relevante Antikörper-Reaktivitäten: Gut charakterisierte paraneoplastische Antikörper gegen intrazelluläre Antigene (95 % Tumorassoziation)

Antikörper	Klinisches Syndrom	Assoziierte Tumore
Anti-Hu (ANNA-1)	Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Hirnstammenzephalitis, sensorische Neuronopathie, autonome Neuropathie	Lungentumoren, V. a. SCLC, Neuroblastome, Prostatakarzinom, Merkel-Zell-Karzinom
Anti-Yo (PCA-1)	Kleinhirndegeneration	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom
Anti-CV2 (CRMP5)	Enzephalomyelitis, Polyneuropathie, Optikusneuritis, limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Chorea	SCLC, Thymom, Uterussarkom
Anti-Ma1	Hirnstammenzephalitis, limbische Enzephalitis, Neuropathie	Mammakarzinom, Bronchialkarzinome
Anti-Ma2	Limbische Enzephalitis, Hirnstammenzephalitis	Keimzelltumoren
Anti-Ri (ANNA-2)	Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, Hirnstammenzephalitis, Kleinhirndegeneration, Polyneuropathie	Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, SCLC
Anti-Amphiphysin	Stiff-Person-Syndrom, limbische Enzephalitis, Hirnstammenzephalitis, Kleinhirndegeneration, Polyneuropathie	Mammakarzinom, SCLC
Anti-Recoverin	Retinopathie	Lungentumoren

Tab. 12.5 Klinisch relevante Antikörper-Reaktivitäten: partiell charakterisierte paraneoplastische Antikörper gegen intrazelluläre Antigene

Antikörper	Klinisches Syndrom	Assoziierte Tumore
Anti-Tr	Kleinhirndegeneration	Lymphome
Anti-Zic4	Kleinhirndegeneration	SCLC
Anti-SOX1 (AGNA)	Hinweisend auf zugrunde liegendes SCLC bei nachgewiesenem LEMS	SCLC, Bronchialkarzinoid
PCA-2	Enzephalitis, Neuropathie, LEMS	SCLC
ANNA-3	Neuropathie, Kleinhirndegeneration, limbische Enzephalitis	SCLC

Tab. 12.6 Klinisch relevante Antikörper-Reaktivitäten: fakultativ paraneoplastische Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene

Antikörper (Tumorassoziation)	Klinisches Syndrom	Assoziierte Tumore
NMDA-Rezeptor (9–56 %)	Limbische Enzephalitis, autonome Funktionsstörungen	Ovarial-/Hodentumoren (Teratome, Karzinome)
LGI1 (< 10 %)	Limbische Enzephalitis, brachiofaziale dystone Anfälle, Hyponatriämie	Bronchialkarzinom, Thymom
CASPR2 (20 %)	Morvan-Syndrom, Enzephalitis, Neuromyotonie	Thymom
AMPA-Rezeptor (70 %)	Limbische Enzephalitis, Neuropathie, LEMS	SCLC, Mammakarzinom, Thymom
GABAB-Rezeptor (60 %)	Limbische Enzephalitis	SCLC, Thymom, neuroendokrine Tumoren
Glycin Rezeptor $\alpha 1$ (10 %)	Enzephalomyelitis	

■ Anti-neuronale Antikörper

■ Gruppe I: Antikörper gegen intrazelluläre Antigene

la: Gut charakterisierte onkoneuronale Antikörper (Hu, Yo, Ri, CV2, Amphiphysin, Ma2) Diese sogenannten onkoneuronalen Antikörper sind gegen Antigene gerichtet, die intrazellulär in Nervenzellen und ektop durch den Tumor exprimiert werden. Nach aktuellen Diagnosekriterien genügt bei entsprechender klinischer Symptomatik der Nachweis einer dieser gut charakterisierten Antikörper für die Diagnose eines „definitiven“ paraneoplastischen Syndroms, unabhängig davon, ob bereits ein Tumor gefunden wurde. Sie sind bei etwa 50–60 % aller

Patienten mit paraneoplastischem Syndrom nachweisbar und erleichtern aufgrund ihrer engen Assoziation mit bestimmten Tumortypen die Tumorsuche. Die Antikörperbestimmungen sollten auf zwei unabhängigen Labormethoden beruhen, in der Regel wird mittels Immunhistochemie eine Screening-Untersuchung durchgeführt und diese dann mittels Western Blot bestätigt. Diese Antikörper können aber auch bei Tumorpatienten ohne jegliche neurologische Symptomatik vorkommen, sodass die Einordnung des Antikörpers im klinischen Kontext insbesondere zur Abgrenzung konkurrierender Ätiologien einer neurologischen Symptomatik besonders wichtig ist. So konnten

bei neurologisch asymptomatischen Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom bei bis zu einem Drittel der Patienten antineuronale Antikörper nachgewiesen werden, bei anderen Tumortypen wie beispielsweise gynäkologischen Tumoren war die Häufigkeit antineuronaler Antikörper mit um die 5 % deutlich niedriger. Selten (2–5 %) können diese Antikörper bei neurologischen Patienten auch gefunden werden, ohne dass man einen Tumor findet.

Findet man einen Tumor, der für den vorliegenden Autoantikörper untypisch ist, sollte der Tumor hinsichtlich einer möglichen Expression des korrespondierenden Antigens untersucht werden. Findet sich das Antigen in diesem Tumor nicht, muss nach einem Zweitmalignom gesucht werden.

Ib: Tumorassoziierte onkoneuronale Antikörper (SOX, ZIC) Diese Antikörper sind beide in kleinzelligen Bronchialkarzinomen und auch im ZNS exprimiert. Sie sind Marker für ein kleinzelliges Bronchialkarzinom, nicht jedoch ein bestimmtes neurologisches Syndrom. Die pathogenetische Relevanz hinsichtlich einer neurologischen Erkrankung ist noch nicht sicher geklärt. SOX-Antikörper sind besonders häufig bei Patienten mit einem Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom zu finden, treten dann gemeinsam mit Antikörpern gegen spannungsabhängige Calciumkanäle auf und sind Marker für die paraneoplastische Ätiologie eines Lambert-Eaton-Syndroms.

Ic: Nicht zwingend mit Tumoren assoziierte Antikörper (GAD, AK5, Homer 3) GAD-Antikörper sind assoziiert mit dem Stiff-Person-Syndrom, welches häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus Typ I) vergesellschaftet ist. Sie können aber auch bei Patienten mit zerebellärer Ataxie nachweisbar sein, etwas seltener auch bei limbischer Enzephalitis, Downbeat-Nystagmus, palatalem Tremor und Hirnstammdysfunktion. Meist kann eine intrathekale Synthese dieser Antikörper nachgewiesen werden. GAD-Antikörper sind seltener mit einer paraneoplastischen Ätiologie vergesellschaftet, jedoch gibt es insbesondere

bei Thymomen oder anderen soliden Tumoren GAD-assoziierte Stiff-Person-Syndrome.

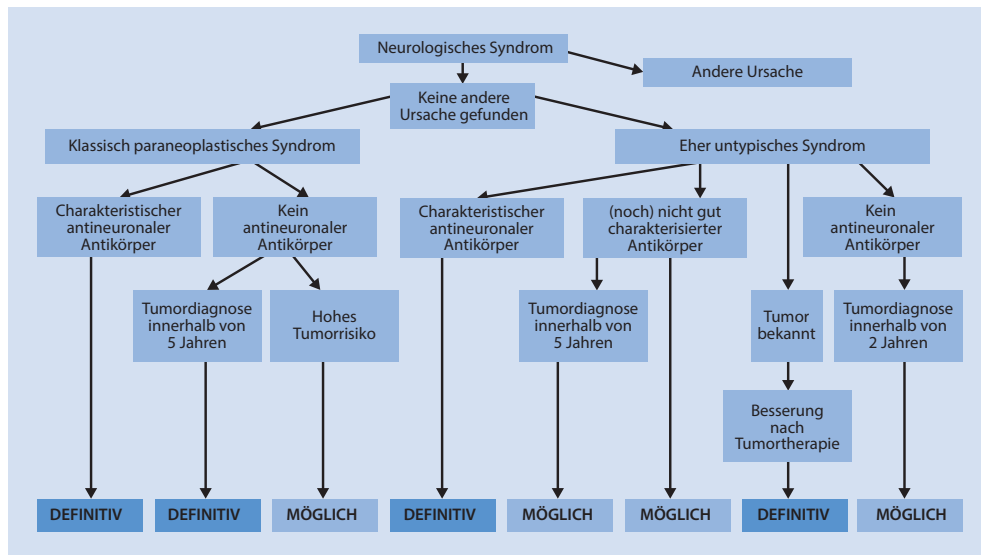
■ Gruppe II: Antikörper gegen Oberflächenantigene (NMDAR, CASPR2, LGI1, AMPAR, GABAB-Rezeptor)

Antikörper gegen Membranantigene können sowohl im Rahmen einer idiopathischen Autoimmunerkrankung als auch bei paraneoplastischen Erkrankungen vorkommen. Bei einigen dieser Antikörper ist dies eher regelhaft, bei anderen eher selten der Fall (■ Tab. 12.6). Diese Antikörper unterscheiden sich hinsichtlich prognostischer und auch pathophysiologischer Aspekte von Erkrankungen, die mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene assoziiert sind. Die Pathogenität des gegen Oberflächenantigene gerichteten Antikörpers konnte klar gezeigt werden. Sie führen vermutlich zu einer funktionellen Störung rezeptorvermittelter Signalübertragung im ZNS und sind daher therapeutisch besser zugänglich.

■ Diagnose einer paraneoplastischen Erkrankung

Die Möglichkeit eines paraneoplastischen Syndroms muss bei zahlreichen neurologischen Symptomen und Syndromen mit in die Differenzialdiagnostik einbezogen werden (■ Tab. 12.2). Von der europäischen Konsensusgruppe wurden Diagnosekriterien für „paraneoplastische neurologische Syndrome“ vorgeschlagen, die unter Einbeziehung verschiedener klinischer Aspekte zwischen „definitivem“ und „möglichem“ paraneoplastischem Syndrom unterscheiden (■ Abb. 12.1).

Nahezu beweisend für das Vorliegen eines paraneoplastischen Syndroms ist der Nachweis von Antikörpern gegen intrazelluläre neuronale Strukturen. Nicht selten lässt sich jedoch trotz paraneoplastischer Erkrankung keiner dieser Antikörper finden. Bei solchen Patienten wird die paraneoplastische Ätiologie dann wahrscheinlich, wenn die neurologischen Symptome innerhalb von 4 Jahren vor oder nach Tumordiagnose auftreten, der Liquor entzündliche Veränderungen zeigt, andere Ursachen ausgeschlossen wurden und sich die



■ **Abb. 12.1** Diagnose einer paraneoplastischen Erkrankung. (Mod. nach Graus et al. 2004)

Beschwerden unter der Tumorthherapie bessern. Jedoch sind nicht alle neurologischen Symptome bei Tumorkranken zwangsläufig paraneoplastischer Ätiologie. Hier ist die sorgfältige Ausschlussdiagnostik insbesondere hinsichtlich Metastasen, lokalem Tumorprogress, toxischer Nebenwirkungen einer Radio- oder Chemotherapie, metabolischer Störungen und Meningeosis besonders wichtig. Eine apparative Zusatzdiagnostik mittels MRT, Liquorpunktion und Bestimmung antineuronaler Antikörper ist daher unumgänglich. Damit können einerseits relevante Differenzialdiagnosen wie Metastasen ausgeschlossen, andererseits insbesondere bei bestimmten paraneoplastischen Erkrankungen direkte Hinweise gefunden werden.

- Je nach Syndrom Bestimmung von Antikörpern gegen intrazelluläre und neuronale Oberflächenantigene, v. a. bei limbischer Enzephalitis
- Bestimmung von Antikörpern aus Serum (bei intrazellulären Ag) bzw. Liquor-Serum-Paar (bei Oberflächen-Antikörper) in zweistufigem Testverfahren

- Liquordiagnostik
- Strukturelle Bildgebung mittels cranialem und spinalem MRT bei zentraler Symptomatik
- Ggf. FGD-PET des Gehirns

Praxistipp

Erforderliche Diagnostik bei klinischem Verdacht auf ein paraneoplastisches Syndrom:

- Antikörperdiagnostik
 - Bestimmung eines Antikörperprofils, nicht einzelner Antikörper

■ Liquordiagnostik

Der Liquor ist bei klassischen, mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene assoziierten paraneoplastischen Erkrankungen meist (Sensitivität 93 %) leichtgradig und unspezifisch verändert. In der Zeit kurz nach Symptombeginn ist die Wahrscheinlichkeit, entzündliche Veränderungen zu finden, größer als nach längerem Erkrankungsverlauf. Bei 7 % der

Patienten ist der Liquorbefund völlig unauffällig. Eine Liquorpleozytose ist bei etwa 40 %, eine Proteinerhöhung bei 67 % und positive oligoklonale Banden (OKB) bei 63 % der Patienten zu finden. Bei 10 % waren liquorspezifisch positive OKB der einzige pathologische Liquorbefund. Die polyspezifische intrathekale humorale Immunantwort gegen Masern, Röteln und Varicella zoster (MRZ-Reaktion) ist bei Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Erkrankungen negativ.

■ ■ Bildgebung

Für eine paraneoplastische Erkrankung spezifische Auffälligkeiten in der MRT-Bildgebung existieren nicht, sie kann auch völlig unauffällig zur Darstellung kommen. Allerdings ist bei zentral-neurologischer Symptomatik ein MRT von Gehirn und Rückenmark unbedingt erforderlich, nicht zuletzt zum Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen. Ist bei zentral bedingten Syndromen das MRT unauffällig, kann insbesondere bei einer cerebellären Störung oder auch bei Verdacht auf limbische Enzephalitis ein FDG-PET des Gehirns hilfreich sein. Gelegentlich ist zerebellär bzw. mesiotemporal ein Hypermetabolismus als Ausdruck einer akuten Entzündung nachweisbar.

■ ■ Antikörperdiagnostik

Bei 60–80 % der Patienten mit gesichertem paraneoplastischem Syndrom lassen sich neuronale Antikörper nachweisen. Üblicherweise erfolgt der Nachweis dieser Antikörper in einem zweistufigen Testverfahren. Bei den klassischen hochspezifischen onkoneuronalen Antikörpern gegen intrazelluläre Proteine dient die Immunhistochemie als Screeningverfahren, ein Immunoblot oder ELISA unter Verwendung rekombinanter Antigene als Bestätigungstest. Dabei erlaubt der Nachweis eines gut charakterisierten antineuronalen Antikörpers bei entsprechender neurologischer Symptomatik nach den europäischen Konsensuskriterien die Diagnose eines definitiven paraneoplastischen Syndroms.

Der Nachweis eines Antikörpers gegen neuronale Oberflächenantigene erfolgt mittels

Immunhistochemie und monospezifischem zellbasiertem Immunfluoreszenz-Test. Dieser kann durchaus nur im Liquor nachweisbar sein. Daher sollte bei limbischen Enzephalitiden und Stiff-Person-Syndrom die Antikörperbestimmung aus einem Liquor-Serum-Paar erfolgen, bei den meisten anderen Syndromen ist eine Untersuchung des Serums ausreichend.

Eine Retestung in einem Referenzlabor sollte erfolgen, wenn trotz persistierend klinischem Verdacht auf eine paraneoplastische Erkrankung die Antikörperdiagnostik negativ ist, der gefundene Antikörper nicht zum klinischen Syndrom passt oder ein anderer Isotyp als IgG gefunden wird.

■ ■ Tumorsuche

Bei definitivem paraneoplastischem Syndrom ist eine rasche und sorgfältige Tumorsuche indiziert. Die Detektion des Tumors kann schwierig sein, da die Tumoren wohl bedingt durch die effektive Immunreaktion auch histologisch klein bleiben können. Die Art und Intensität der Tumorsuche wird vom nachgewiesenen Antikörper geleitet, die meist eine enge Assoziation mit bestimmten Tumortypen haben (■ Tab. 12.4, ■ Tab. 12.5 und ■ Tab. 12.6). Daher erfolgt abhängig von der wahrscheinlichen Tumorlokalisation ein abgestuftes Vorgehen nach europäischen Richtlinien.

Falls die Primärdiagnostik (je nach vermuteter Lokalisation mit CT/MRT Thorax/Abdomen, Mammographie, transvaginale Ultraschall, Ultraschall Testis) unauffällig ist, bietet das Ganzkörper FDG-PET eine sensitive und spezifische Möglichkeit, auch kleine Tumoren zu finden. In Abhängigkeit von der mutmaßlichen Lokalisation des Tumors und lokaler Verfügbarkeit der Untersuchung kann jedoch auch primär eine FDG-PET/CT-Diagnostik erfolgen. Dabei wird die stoffwechselgestützte FDG-PET-Untersuchung mit einer Ganzkörper-Computertomographie zur morphologischen Korrelation kombiniert (FDG-PET/CT) und durch die komplementären Untersuchungsmethoden Spezifität und Sensitivität erhöht. Bei Mammakarzinomen,

bestimmten neuroendokrinen Tumoren wie Neuroblastomen oder auch bei primären Hodentumoren ist die FDG-PET allerdings weniger sensitiv. Ein suspekter Befund sollte unbedingt rasch biotisch/histopathologisch weiter eingeordnet werden. Da die neurologische Symptomatik der Entdeckung eines Tumors um Jahre vorausgehen kann und auch ein negatives FDG-PET/CT einen Tumor nicht ausschließt, ist bei fehlendem Tumornachweis im Verlauf alle 3–6 Monate für mindestens 4 Jahre eine Wiederholung des Tumorscreenings angezeigt, bei der Lambert-Eaton-Myasthenie für mindestens 2 Jahre. Wird bei einem Antikörper-positiven Patient ein eher untypischer Tumor detektiert, muss an die Möglichkeit einer Zweitneoplasie gedacht werden.

Es gibt immer wieder Patienten, bei denen trotz intensiver Suche auch über Jahre hinweg kein Tumor gefunden werden kann. Eine mögliche Hypothese für dieses Phänomen ist eine effiziente Immunreaktion, die zur Remission des Tumors geführt hat bzw. ihn mikroskopisch klein hält, sodass er sich dem Tumornachweis mit derzeit vorhandenen Screeningmethoden entzieht.

Praxistipp Tumorsuche

- Die neurologische Symptomatik geht der Tumordiagnose häufig voraus
- Tumorsuche wird geleitet vom assoziierten Antikörper
- Strukturelle Bildgebung abhängig von vermuteter Tumorlokalisation zur Primärdiagnostik
- Bei negativer Primärdiagnostik intensivere Tumorsuche mit Ganzkörper-FDG-PET/CT vor allem bei Nachweis gut charakterisierter onkoneuronaler Antikörper (je nach lokaler Verfügbarkeit und vermuteter Tumorlokalisation auch als Primärdiagnostik sinnvoll)

■ Pathogenese

Paraneoplastische neurologische Erkrankungen sind Autoimmunerkrankungen, bei denen die Immunreaktion durch ektope Expression eines neuronalen Antigens durch einen Tumor getriggert wird, die sich dann bei manchen Patienten auch gegen neuronale Strukturen richtet. An dieser Autoimmunreaktion sind unterschiedliche Effektoren der Immunantwort beteiligt (humoral, T-Zell-vermittelt oder beides), der Nachweis antineuronaler Antikörper ist Ausdruck dieser Immunantwort. Analog zu den assoziierten Autoantikörpern muss vermutlich auch bei der Pathogenese eine Unterteilung in bestimmte Untergruppen erfolgen (► Abschn. 11.3). Bei paraneoplastischen Syndromen, die mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene assoziiert sind (Gruppe Ia: Hu, Yo, CV2/CRMP5 etc.), ist eine direkte pathogene Rolle dieser Antikörper eher unwahrscheinlich, sie stellen wohl nur ein Epiphänomen der Immunreaktion dar. Zum einen gibt es viele neurologisch gesunde Tumorpatienten mit onkoneuronalen Antikörpern, beispielsweise sind bei knapp einem Drittel aller neurologisch unauffälligen Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom anti-Hu-Antikörper nachweisbar. Darüber hinaus waren viele Versuche, über passiven Transfer von Antikörpern oder Induktion von Antikörpern über aktive Immunisierung oder Tumorinduktion im Tiermodell eine neurologische Erkrankung auszulösen, nicht erfolgreich. Eine mögliche Ausnahme stellen Antikörper gegen die intrazellulären synaptischen Antigene Amphiphysin und GAD dar. Hier war es zum einen gelungen, über passiven Transfer von Amphiphysin-Antikörpern und Öffnen der Blut-Hirn-Schranke in Ratten ein Stiff-Person-Syndrom auszulösen, zum zweiten sind mit Amphiphysin- und GAD-Antikörpern assoziierte paraneoplastische Syndrome therapeutischen Ansätzen deutlich besser zugänglich. Eine mögliche Erklärung ist eine transiente Expression dieser

Antigene auf Zellmembranen während der Fusion/Wiederaufnahme von synaptischen Vesikeln, sodass diese eigentlich intrazellulär lokalisierten Antigene dem humoralen Immunsystem direkt zugänglich sein können. Bei den anderen onkoneuronalen intrazellulären Antikörpern sind diese Antikörper vermutlich nur Epiphänomen als Ausdruck des humoralen Armes einer komplexen antineuronalen Immunreaktion und in den meisten Fällen pathogenetisch alleine nicht relevant. Die Bedeutung von T-Zellen hingegen wird sowohl durch histopathologische Post-mortem-Studien als auch durch den Nachweis zytotoxischer Antigen-spezifischer T-Zellen in Blut und Liquor von Patienten als auch durch ein Tiermodell unterstützt, das nach Transfer Ma1-spezifischer CD4-Zellen histopathologisch eine Enzephalitis induzieren konnte. Auch konnten in Tumor und Liquor bei Hu-assoziiierter Enzephalomyelitis identische T-Zell-Rezeptoren gefunden werden.

Weiterhin unklar ist, warum nur manche Tumorpatienten eine Immunreaktion gegen onkoneuronale Proteine entwickeln. Obwohl beispielsweise alle kleinzelligen Bronchialkarzinome Hu-Antigen exprimieren, sind nur bei einem Teil dieser Patienten anti-Hu-Antikörper im Serum nachweisbar und wiederum nur ein Teil dieser Patienten entwickelt neurologische Symptome. Hier spielt möglicherweise MHC-I Expression in den assoziierten Tumoren eine Rolle.

■ Therapie

Die Behandlung paraneoplastischer neurologischer Erkrankungen setzt sich aus drei Säulen zusammen: onkologische Therapie, Immuntherapie und symptomatische Behandlung. Wie effektiv diese Behandlung ist, hängt insbesondere von dem assoziierten Autoantikörper ab. So bessern sich beispielsweise anti-Hu-assoziierte paraneoplastische Syndrome meist nur unzureichend durch die verfügbaren Therapieoptionen, mit anderen Antikörpern (z. B. NMDAR-Ak) assoziierte

Erkrankungen hingegen sprechen meist sehr gut auf die Behandlung an.

■ Tumorbehandlung

Die Hauptsäule der Therapie der neurologischen Symptome ist die Behandlung des assoziierten Tumors, um die ektope Antigenquelle rasch zu entfernen und den Autoimmunprozess möglichst zu stoppen. Die Tumorthherapie sollte interdisziplinär festgelegt werden und unterscheidet sich bei Patienten mit PNS nicht von der Behandlung anderer onkologischer Patienten. Unter rascher und suffizienter onkologischer Therapie können sich die neurologischen Symptome stabilisieren oder bessern. Bei neurologischer Verschlechterung muss ein Rezidiv oder eine Progression des Tumors ausgeschlossen werden.

■ Immuntherapie

Findet sich bei einem Patienten mit paraneoplastischem Syndrom trotz sorgfältiger Untersuchung kein Tumor oder erfolgt eine Tumorbehandlung, die keine Chemotherapie beinhaltet, erfolgt üblicherweise eine Immuntherapie, jedoch sprechen nicht alle paraneoplastischen Syndrome gleich gut auf die derzeit verfügbaren Immuntherapien an. Die Immuntherapie sollte regelhaft und so rasch wie möglich begonnen werden, da dadurch der immunologisch bedingte neuronale Untergang verhindert oder abgemildert werden soll. Je früher eine Immuntherapie begonnen wird, umso größer sind daher die Chancen einer solchen Behandlung.

Da es keine zugelassenen Substanzen für paraneoplastische Erkrankungen gibt, stellt jede Therapie eine Off-label-Behandlung dar. Auch gibt es keine evidenzbasierten Daten zu den unterschiedlichen Immuntherapien. Pragmatisch beginnt man daher meist mit einer Steroidtherapie (z. B. 1000 mg Methylprednisolon i.v. an 3–5 Tagen). Bei ausbleibendem Therapieerfolg nach 1–2 Wochen kann bei rein peripheren Syndromen eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (2 g/kg KG verteilt auf 5 Tage)

oder auch eine Plasmapherese angeschlossen werden. Immunglobuline haben sich bei einigen paraneoplastischen Syndromen therapeutisch als hilfreich erwiesen. Dazu gehören die Dermatomyositis, die Myasthenia gravis, das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, das GBS, die CIDP, das Stiff-Person-Syndrom und die mit Oberflächenantikörpern assoziierte limbische Enzephalitis. Hier kann daher auch eine First-Line-Therapie mit ivIg erfolgen.

Bei zentralnervösen Symptomen sollte bei fehlender Besserung/Stabilisierung unter Steroiden eine Behandlung mit Cyclophosphamid angeschlossen werden. Dies erfolgt üblicherweise als Stoßtherapie 750–1000 mg/m² Körperoberfläche alle 4 Wochen unter Blasen-schutz mit Uromitexan (Mesna®) und antiemetischer Therapie. Manche Autoren empfehlen auch die Kombination aus Plasmapherese und anschließend entweder Chemotherapie (bei Nachweis eines Tumors) oder Cyclophosphamid, wenn sich kein Tumor finden lässt. Die Therapie mit Rituximab (4× einmal monatlich 375 mg/m² Körperoberfläche) wurde ebenso wie eine Therapie mit humanem Choriogonadotropin in jeweils einer kleinen offenen Studie untersucht und führte bei einem Teil der Patienten zu einer Besserung oder Stabilisierung der Symptome. Daher kann auch diese Therapie im Einzelfall erwogen werden.

Ein Argument gegen eine immunsuppressive Therapie ist der mögliche negative Effekt auf das Tumorwachstum, dies konnte jedoch nicht sicher bestätigt werden.

■ ■ Symptomatische Therapie

Unabhängig von einer Tumorbehandlung oder auch Immuntherapie sollten, wenn möglich und indiziert, die Symptome behandelt werden.

Dazu gehört insbesondere die Behandlung neuropathischer Schmerzen, die bei paraneoplastischen Neuropathien die Lebensqualität des Patienten stark einschränken können. Dabei werden zunächst Antiepileptika eingesetzt, wobei sich erfahrungsgemäß die Calciumkanalblocker Pregabalin und Gabapentin

bei brennenden Dauerschmerzen, die Natriumkanalblocker Carbamazepin und Oxcarbazepin bei einschließenden Schmerzattacken besser eignen. Meist bietet sich eine Kombination mit einem schmerzdistanzierenden Antidepressivum wie Amitriptylin oder Duloxetin an. Wird dadurch keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht, sollten Opioidanalgetika dazu kombiniert werden.

Die mit Enzephalitiden assoziierten epileptischen Anfälle sollten konsequent antikonvulsiv behandelt werden, die anderen symptomatischen Therapieoptionen sind bei dem jeweiligen klinischen Syndrom abgehandelt.

Literatur

-
- Bataller L, Dalmau J (2003) Paraneoplastic neurologic syndromes: approaches to diagnosis and treatment. *Semin Neurol* 23(2):215–224
- Darnell RB (2004) Paraneoplastic neurologic disorders: windows into neuronal function and tumor immunity. *Arch Neurol* 61(1):30–32
- Darnell RB, Posner JB (2003) Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 349(16):1543–1554
- Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, Graus F, Honnorat J, Bertolini G, Euronetwork PNS (2010) Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 67(3):330–335
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler Ch, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R (2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(8):1135–1140
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandering KP, Waters P, Dalmau J (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15(4):391–404
- Höftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J (2015) Update on neurological paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Oncol* 27(6):489–495
- Leypoldt F et al (2015) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Paraneoplastische Neurologische Syndrome

- Leyboldt F, Wandinger KP (2014) Paraneoplastic neurological syndromes. *Clin Exp Immunol* 175(3):336–348
- Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, Melms A, Tackenberg B, Schalke B, Schneider-Gold C, Zimprich F, Meuth SG, Wiendl H (2016) Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 263(8):1473–1494
- Newsom-Davis J (2004a) Neuromyotonia. *Rev Neurol (Paris)* 160(5 Pt 2):85–89
- Newsom-Davis J (2004b) Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 160(2):177–180
- Posner JB (1995) Paraneoplastic syndromes. In: Posner JB (Hrsg) *Neurologic complications of cancer. Contemporary Neurological Series*, FA Davis, S 353–385
- Stich O, Rauer S (2014) Paraneoplastic neurological syndromes and autoimmune encephalitis. *Nervenarzt* 85(4):485–498; quiz 499–501
- Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, Sillevs Smitt PA, Tanasescu R, Vedeler CA, Voltz R, Verschuuren JJ, Federation European, European Federation of Neurological Societies (2011a) Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 18(1):19–e3
- Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ (2011b) Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 10(12):1098–1107
- Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D (2001) Myasthenia gravis. *Lancet* 357:2122–2128
- Voltz R (2002) Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol* 1(5):294–305
- Voltz R, Graus F (2004) Diagnosis and treatment of paraneoplastic neurological disorders. *Onkologie* 27(3):253–258



Immuntherapeutika praktisch

Mathias Mäurer und Martin Stangel

In diesem Kapitel soll die praktische Anwendung der gängigen Immuntherapeutika kurz in Tabellenform dargestellt werden. Es wurde ein Schwerpunkt auf die durchzuführenden Maßnahmen gelegt. Wir haben bewusst auf Zulassungsindikationen hier verzichtet, da der Einsatz bei einigen der in diesem Buch aufgeführten Erkrankungen aufgrund fehlender kontrollierter Studien nicht im Label ist, obwohl es sich um gängige Therapien auch in diesen Indikationen handelt. Hier sei auf die jeweiligen Kapitel verwiesen. Dosierungen und Dosis-Schemata können auch sehr

variieren, sodass hier nur die wesentlichen oder üblichen Dosierungen angegeben sind.

Ebenso wurde darauf verzichtet, alle Nebenwirkungen aufzuführen. Zum Teil ergeben sich diese aber über die Maßnahmen/Kontrollen, die nach der Therapie erforderlich sind. Letztlich sind in den folgenden Tabellen aber nur die wesentlichen Punkte aufgeführt und sehr seltene mögliche Komplikationen nicht berücksichtigt. Für weitere Details wird auf die jeweiligen Fachinformationen verwiesen, welche durch diese Übersichtsdarstellung nicht ersetzt werden.

■ Tab. 13.1 Alemtuzumab

Dosis	Je 12 mg i.v. an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, ein Jahr später je 12 mg an 3 aufeinanderfolgenden Tagen
Durchführung/ Begleittherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Methylprednisolon 1000 mg i.v. 2. Clemastin 2 mg i.v. (Bolus) oder anderes Antihistaminikum 3. Paracetamol 1000 mg i.v. 4. Aciclovir p.o. 2 × 200 mg tägl. 5. Alemtuzumab 12 mg i.v. über 1 h 6. Vitalparameter alle 30 min bis 2 h nach Infusion
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild – Leberwerte – Nierenwerte – CRP – VZV-IgG, ggf. VZV-Impfung – Schilddrüsenwerte (TSH, T3, T4, TG-Ak, TPO-Ak, TSH-Rez.-Ak) – U-Status – HIV-Test – Ggf. Schwangerschaftstest – Je nach Risikoprofil Ausschluss weiterer Infektionen (Hepatitisserologie, Quantiferontest, TPHA) – MRT Kopf (nicht älter als 3 Monate)
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Aciclovir 2 × 200 mg tägl. für 28 Tage – Differenzialblutbild und Nierenwerte (Kreatinin, Urinstatus) monatlich für mind 48 Monate nach der letzten Infusion – TSH alle 3 Monate für mind. 48 Monate nach der letzten Infusion – Jährliches HPV-Screening bei den Frauen

■ Tab. 13.2 Azathioprin

Dosis	Orale Gabe von 2–3 mg/kg Azathioprin/Tag (typische Tagesdosis 150–200 mg/Tag). Wirklatenz von mind. 2 Monaten beachten
Durchführung/ Begleittherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Testdosis abends wegen Idiosynkrasie (Häufigkeit 1 %) 2. Einschleichende Gabe in den ersten Tagen 3. Keine gleichzeitige Gabe von Allopurinol (verzögerter Azathioprinabbau), wenn unumgänglich Dosisreduktion auf 25 % 4. Kombination mit NSAID, Glukokortikoiden, anderen Immunsuppressiva möglich und üblich
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Blutbild – Transaminasen (ALT, AST, gGT) – Ausschluss Infektion – Rö-Thorax – Ausschluss Schwangerschaft (Teratogenität bei hohen Dosen) – Bei Thiopurin-methyltransferasedefekt (TPMT, Häufigkeit ca. 1 : 300) Gefahr der Toxizität, Testung fakultativ
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Regelmäßiges Differenzialblutbild – als Zielgröße wird eine Lymphopenie von 600–1200/µl angestrebt, bei ausbleibender Lymphopenie Dosisadaptation bis max. 250 mg/Tag – Bei Leukopenie < 3500/µl 50 %ige Dosisreduktion, < 3000/µl Absetzen bis Normalisierung – In den ersten Wochen engmaschige Kontrolle der Leberenzyme, nach einem Vierteljahr monatlich – 3- bis 4-fache Erhöhung der Transaminasen kann toleriert werden – Cave: Therapie > 10 Jahre, leicht erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome

■ Tab. 13.3 Ciclosporin A (CSA)

Dosis	Orale Gabe von 3–5 mg/kg Ciclosporin/Tag (Beginn mit 2 × 100 mg/Tag). Wirklatenz 2–4 Wochen, geringe therapeutischen Breite
Durchführung/ Begleittherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe niedrig (30 %) und variabel, Doseinstellung schwierig (Blutspiegel notwendig) 2. Metabolisierung über Zytochrom P450-System, cave: Medikamente, die P450 aktivieren (z. B. INH, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) oder hemmen (z. B. Erythromycin, Ketoconazol), erniedrigen bzw. erhöhen CSA Blutspiegel 3. CSA verschlechtert die Glukosetoleranz – Vorsicht bei Kombination mit Steroiden
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Blutbild, Transaminasen – Kontrolle Nierenfunktion (Kreatinin, GFR) – normale Nierenfunktion sicherstellen – Ausschluss Infektion – Rö-Thorax – Ausschluss Schwangerschaft (Teratogenität bei hohen Dosen)
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Serumkreatinin, Blutbild, Transaminasen alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate, bei unauffälligem Verlauf monatlich – Anstieg Serumkreatinin um 30 % Dosisreduktion in 25 %-Schritten – Regelmäßige RR-Kontrollen – bei Anstieg syst. > 140 mmHg und/oder diast. 90 mmHg Dosisreduktion 25 %, alternativ auch Antihypertensiva – Regelmäßige Bestimmung des Talspiegels – nüchtern Vollblutspiegel 12 h nach letzter Einnahme: 70–100 ng/ml bei neurologischer Indikation – Cave: Neurotoxizität (z. B. Haltetremor)

13.4 Cladribin

Dosis	Insgesamt 3,5 mg/kg Körpergewicht in zwei Behandlungsjahren, d.h. 1,75 mg/kg KG im ersten und im zweiten Behandlungsjahr, gegeben als insgesamt vier Behandlungszyklen mit je 0,875 mg/kg Körpergewicht oral. Ein Behandlungszyklus umfasst eine oder zwei Tabletten pro Tag über vier oder fünf Tage. Dabei muss eine Dosisanpassung nach Gewicht vorgenommen werden (s. Gewichtstabelle)
Durchführung/ Begleittherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Einnahme der unzerkauten Tablette(n) an jedem Tag des Behandlungszyklus zur selben Tageszeit 2. unabhängig von Mahlzeiten, Abstand von drei Stunden zu anderen oralen Arzneimitteln empfohlen 3. Tablette sofort nach Entnahme aus dem Blister schlucken, nicht länger in der Hand halten
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Blutbild/Differentialblutbild, Leberwerte (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) und Nierenwerte – Entzündungs- und Infektionsparameter: CRP, BSG, Urinstatus, Ausschluss chronisch aktiver bakterieller und viraler Infektionen (Tbc, HBV, HCV, HIV) – VZV Status überprüfen, bei Negativität vorher impfen – Ausschluss Schwangerschaft – MRT nicht älter als 3 Monate zu Therapiebeginn
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – vor erneutem Behandlungszyklus Blutbild/Diff. BB, Leber und Nierenwerte – BB/Diff. BB Kontrollen 3 und 6 Monate nach Behandlungszyklus – bei Lymphozyten < 500/mm³ aktive Überwachung – bei Lymphozyten < 200/mm³ Herpesprophylaxe – neuer Behandlungszyklus (Jahr 2) nur bei Lymphozyten > 800/mm³ und erneutem Ausschluss von Infektionen – suffiziente Verhütung bis 6 Monate nach letzter Gabe

Tab. 13.5 Cyclophosphamid

Dosis	Als i.v. Stoßtherapie 500–1000 mg/m ² KOF alle 4–8 Wochen (unterschiedliche Schemata möglich, z. T. auch mit Induktionstherapie mit z. B. 350 mg/m ² KOF an 3 aufeinanderfolgenden Tagen) Maximale Lebenszeitdosis: 50 g
Durchführung/ Begleittherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vorwässerung mit NaCl 0,9 % 1000 ml i.v. 2. Ondansetron 4 mg (z. B. auf 100 ml NaCl i.v.) 3. Urometixan 400 mg i.v. (als Bolus) 4. Cyclophosphamidgabe i.v. (über 1 h) 5. Nachwässerung mit NaCl 0,9 % 1000 ml i.v. 6. Urometixan 400 mg i.v. nach 4 und 8 h
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Blutbild (keine Gabe bei Leukopenie) – Leber- und Nierenwerte – Urinstatus – Ausschluss Infektion – Ausschluss Schwangerschaft (Teratogenität) – Beratung/Aufklärung über mögliche (irreversible) Infertilität, ggf. Samen-/Eizellkryokonservierung
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Wöchentliche Blutbildkontrollen bis zum Durchschreiten des Leukozytennadirs, dann alle 4 Wochen – Kontrolle Leber- und Nierenwerte – Urinstatus (hämorrhagische Zystitis) – Chemotherapiepass ausstellen – Keine Impfung mit Lebendimpfstoffen – Kontrazeption bis mind. 6 Monate nach letzter Gabe bei Frauen und Männern

■ Tab. 13.6 Fingolimod

Dosis	Tägl. orale Einmalgabe von 0,5 mg Fingolimod
Durchführung/ Begleittherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. KI: höhergradiger AV-Block, Klasse Ia und III Antiarrhythmika, schwere Leberinsuffizienz, aktive chronische Infektionen, maligne Erkrankungen 2. Anfertigung 12-Kanal-EKG vor Einnahme (nicht älter als 1 Woche), QTc-Verlängerung beachten 3. Erstgabe von 0,5 mg Fingolimod p.o. 4. Stündliche Kontrolle von Herzfrequenz und RR über 6 h (idealerweise kontinuierliche EKG-Ableitung) 5. Am Ende des Überwachungszeitraums erneut 12-Kanal-EKG – Verlängerung des Beobachtungszeitraums bei neu aufgetretenem höhergradigem AV-Block, HF < 45/min QTc-Zeit > 500 ms 6. Bei Unterbrechung der Gabe muss wie bei Erstgabe verfahren werden (Details s. Fachinfo)
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild, Transaminasen – VZV-Serologie – Ausschluss Schwangerschaft – Bei Diabetikern Z. n. Uveitis augenärztliche Untersuchung – MRT des Schädels mit Kontrastmittel nicht älter als 3 Monate – Hepatitis- und HIV-Serologie empfehlenswert
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild und Transaminasen nach 1 Monat und dann alle 3 Monate – Bei bestätigter Lymphopenie < 200/μl Fingolimod pausieren – Bei Transaminase > 5× oberer Normwert Fingolimod absetzen – Augenärztliche Kontrolle ca. 4 Monate nach Ersteinnahme z. A. Makulaödem sowie bei Visusstörung im Verlauf – Regelmäßiges dermatologisches Screening sinnvoll

■ Tab. 13.7 Glatirameracetat (GLAT)

Dosis	Parenterale Therapie mit 20 mg einmal täglich oder 40 mg 3×/Woche subkutan injiziert
Durchführung/ Begleittherapie	1. Aufklärung der Patienten über die (seltene) Möglichkeit einer systemischen Postinjektionsreaktion (SPIR: Brustschmerzen, Dyspnoe, Palpitationen oder Tachykardie) – hierbei handelt es sich nicht um eine Anaphylaxie
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	– Ausgangsbefunde für Blutbild plus Differenzialblutbild, Leberwerte (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) und Nierenwerte (Kreatinin und GFR)
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	– Kontrollen von Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerten sind ratsam

■ Tab. 13.8 Infliximab

Dosis	Infliximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1-Antikörper. Es werden 3–5 mg/kg KG i.v. in Woche 0, 2, 6, dann alle 8 Wochen verabreicht
Durchführung/ Begleittherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prämedikation mit 500 mg Paracetamol, 1 Amp. Clemastin (Tavegil®) i.v. und 100 mg Prednisolon i.v. 2. Infliximab 100 mg Trockenpulver mit Aqua auflösen und Lösung auf 250 ml NaCl 0,9 % (kein anderes Lösungsmittel!) verdünnen 3. i.v. Applikation von Infliximab über mind. 2 h 4. Die Infusionsgeschwindigkeit kann gesenkt werden, um das Risiko für infusionsbedingte Nebenwirkungen herabzusetzen 5. Kontrolle der Vitalparameter alle 30 min 6. Nachbeobachtungszeit 2 h 7. Folgeinfusionen nach 2 und 6 Wochen – danach nach 8 Wochen
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Basislabor (Blutbild, Nieren- und Leberwerte) – Aktuelles MRT (Kopf) – Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen alle Patienten hinsichtlich einer aktiven oder inaktiven („latenten“) Tuberkulose untersucht werden – Hepatitis-Serologie – HIV-Test (optional)
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerte nach 2 und 6 Wochen vor Infusion, dann alle 8 Wochen vor Infusion – Labor immer bei Infektzeichen! – Kontrazeption bis mind. 6 Monate nach der letzten Infusion

■ Tab. 13.9 Interferon-beta

Dosis	Interferon-beta liegt in verschiedenen Varianten, Dosierungen und Darreichungsformen vor: Interferon-beta 1b 250 µg jeden 2. Tag s.c., Interferon-beta 1a 22 und 44 µg 3×/Woche s.c. oder mit 30 µg 1×/Woche i.m., pegyliertes Interferon-beta 1a 125 µg alle 2 Wochen
Durchführung/ Begleittherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Da ca. 2–4 h nach Interferongabe häufig v. a. zu Beginn der Behandlung grippeähnliche Nebenwirkungen auftreten, empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung (Starterpack) und eine Gabe vor dem Schlafengehen 2. In den ersten Monaten Begleitmedikation mit 500 mg PCM oder 400 mg Ibuprofen sinnvoll 3. Vorsicht bei bekannter Depression
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	– Ausgangsbefunde für Blutbild plus Differenzialblutbild, Leberwerte (GOT, GPT, GGT, Bilirubin) und Nierenwerte (Kreatinin und GFR)
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Kontrollen von Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerten sind (v. a. zu Beginn der Therapie) ratsam – Bei fehlendem Ansprechen kann die Bestimmung von neutralisierenden Antikörpern sinnvoll sein

■ **Tab. 13.10** Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

Dosis	Initialdosis meist 2 g/kg KG i.v. über 2–5 Tage, meist als 0,4 g/kg KG tägl. – Erhaltungsdosis 1 g/kg KG i.v. über 1–3 Tage alle 4 Wochen – Individuelle Titration der minimalen effektiven Dosis und dem maximal möglichen Therapieintervall nach klinischer Wirksamkeit
Durchführung/ Begleittherapie	1. Langsame Infusion (Vermeidung von Nebenwirkungen wie Kopfschmerz) 2. Patientenbezogene Dokumentation der Charge nach Transfusionsgesetz 3. Kontrolle von Blutdruck/Puls alle 30 min
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	– Blutbild – Nierenwerte – Elektrolyte – Leberwerte
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	– Einmalig nach der Gabe – Blutbild (selten Hämolyse) – Leberwerte – Nierenwerte und Elektrolyte (selten Niereninsuffizienz, hauptsächlich bei älteren Sucroce- oder Mannose-haltigen Präparaten)

■ **Tab. 13.11** Methotrexat

Dosis	7,5–25 mg p.o. oder s.c. 1 ×/Woche nach Verträglichkeit und Wirksamkeit
Durchführung/ Begleittherapie	1. Übelkeit kann vermieden werden bei Einnahme zur Nacht, ggf. auch Änderung der Applikationsform 2. Begleitende Gabe von 5–10 mg Folsäure am Tag nach jeder Einnahme (möglichst keine Kombination mit Medikamenten, die auch einen Folsäuremangel induzieren) 3. Indirekte Dosiserhöhung durch eine Vielzahl von Medikamenten möglich (u. a. Barbiturate, Phenytoin, Sulfonamide, Penicillin, Insulin, Tetrazycline)
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	– Differenzialblutbild – Leberwerte – Nierenwerte – Ausschluss Schwangerschaft
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	– Folsäure am Tag danach (s. o.), bei Leukozytensturz wirkt Folsäure in hoher Dosis auch als Antidot zu Methotrexat – Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerte im ersten Monat wöchentlich, dann alle 2 Wochen, nach 3 Monaten monatlich, bei längerer komplikationsloser Verträglichkeit auch alle 6–12 Wochen möglich – Indikation zur Unterbrechung der Therapie bei Leukopenie ($< 3000/\mu\text{l}$), Granulopenie ($< 2000/\mu\text{l}$), Thrombopenie ($< 100.000/\mu\text{l}$) – Keine Lebendimpfungen unter Therapie – Kontrazeption bis 3 Monate nach Therapieende – Alkohol sollte vermieden werden

Tab. 13.12 Mitoxantron

Dosis	12 mg/m ² KOF i.v. alle 3 Monate, ggf. Dosisanpassung nach Leukozytennadir (Myelosuppression) Oft Dosisreduktion nach 1 Jahr (z. B. 5 mg/m ² KOF alle 3 Monate) bei klinischer Stabilisierung In Einzelfällen auch Induktionstherapie mit monatlichen Gaben Max. Gesamtdosis 100 mg/m ² KOF (bei strenger Indikation bis 140 mg/m ² KOF) wegen Kardiotoxizität
Durchführung/ Begleittherapie	1. Ondansetron 4 mg i.v. (oder anderes Antiemetikum) 2. Mitoxantron i.v. über 1 h in 250 oder 500 ml NaCl 0,9 % 3. Auf streng intravenöse Gabe achten (bei Paravasat Gefahr von Entzündung und Nekrose)
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	– Differenzialblutbild – EKG – Echokardiographie (Herzinsuffizienz?) – Infektausschluss – Ausschluss Schwangerschaft – Beratung/Aufklärung über mögliche Infertilität, ggf. Samen-/Eizellkryokonservierung
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	– Differenzialblutbild wöchentlich bis nach Durchschreiten des Leukozytennadirs (meist innerhalb von 3 Wochen) – Kontrazeption – Therapieinduzierte Leukämie auch noch Monate/Jahre später möglich

Tab. 13.13 Mycophenolat-Mofetil

Dosis	1000–2000 mg p.o. tägl.
Durchführung/ Begleittherapie	1. Tagesdosis verteilt auf 2 Einzeldosen (morgens und abends) 2. Einnahme vor den Mahlzeiten und mit 2 h Abstand zu Antazida und Eisenpräparaten 3. Vermehrte Myelotoxizität bei gleichzeitiger Einnahme von ACE-Hemmern
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	– Differenzialblutbild – Leberwerte – Nierenwerte (Kreatinin/Elektrolyte) – Ausschluss Schwangerschaft – Impfstatus klären
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	– Differenzialblutbild, Leberwerte, Nierenwerte, Urinstatus in den ersten 2 Monaten alle 2–4 Wochen, anschließend alle 4–8 Wochen – Indikation zur Unterbrechung der Therapie bei Leukopenie (< 3000/μl), Granulopenie (< 2000/μl), Thrombopenie (< 100.000/μl) – Keine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen – Kontrazeption bis 6 Wochen nach Therapieende

■ Tab. 13.14 Natalizumab

Dosis	Infusion mit 300 mg Natalizumab alle 4 Wochen i.v.
Durchführung/ Begleittherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Durchstechflasche mit 15 ml Konzentrat (20 mg/ml) wird mit 100 ml 0,9 % NaCl verdünnt 2. Keine Dosisanpassungen nach Gewicht 3. Vorsicht v. a. bei 2. und/oder 3. Infusion wegen allergischer Reaktion 4. Bei Infusionsreaktion (selten) Testung auf anti-Natalizumab-Antikörper empfohlen
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Blutbild, Differenzialblutbild, Leberwerte (GOT, GPT, GGT) – Aktuelles MRT (Kopf) nicht älter als 3 Monate – HIV-Test – Schwangerschaftstest empfohlen – JCV-Status und JCV-Index meist vor Gabe
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Alle 3 Monate Blutbild und Leberwerte – Bei JCV negativ alle 6 Monate JCV-Index – Bei JCV positiv ab Monat 18 dreimonatliche Kontroll-MR mit Kurzprotokoll FLAIR/DWI, jedes Jahr komplette Sequenz, KM-Gabe nach Indikation – Bei V. a. PML sofortiges Stoppen von Natalizumab und Intensivierung der Diagnostik

■ Tab. 13.15 Ocrelizumab

Dosis	Initial je 300 mg i.v. im Abstand von 14 Tagen, dann alle 6 Monate 600 mg i.v.
Durchführung/ Begleittherapie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Methylprednisolon 100 mg (oder Äquivalent, z.B. Prednisolon 125 mg) i.v. ca. 30 min. vor Orelizumab 2. Antihistaminikum, z.B. Clemastin 2 mg i.v. 30-60 min. vor Orelizumab 3. Optional Paracetamol 1000 mg i.v. 4. Ocrelizumab i.v. in 250 ml (300 mg) oder 500 ml (600 mg) NaCl 0,9%. Infusionsbeginn mit 30 ml/Std., kann alle 30 min bis 180 ml/Std. gesteigert werden 5. Kontrolle Vitalparameter alle 30 min. 6. 1 Std. Nachbeobachtung
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Differentialblutbild, optional Bestimmung der CD19+ B Zellen – Ausschuß Schwangerschaft – Ausschuß von Infektionen (insbes. TBC, HBV, HCV, HIV, VZV) – Bei VZV neg. Patienten ggf. Impfung vor Therapiebeginn – Ggf. kann auch eine Pneumokokken-Impfung erwogen werden – Quantitative Bestimmung von Immunglobulin Subklassen (im Verlauf mögliche Erniedrigung insbesondere von IgM)
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Differentialblutbild alle 3 Monate, optional Bestimmung der CD19+ B Zellen – Quantitativ Bestimmung der Immunglobuline alle 6-12 Monate

■ Tab. 13.16 Rituximab

Dosis	Je 1000 mg i.v. im Abstand von 14 Tagen, Wiederholung alle 6 Monate (bei rheumatoider Arthritis zugelassenes Schema) Oder Induktion mit je 375 mg/m ² KOF wöchentlich für 4 Wochen (Schema bei Lymphom)
Durchführung/ Begleittherapie	1. Prednisolon 100 mg i.v. (Bolus) 2. Clemastin 2 mg i.v. (Bolus) oder anderes Antihistaminikum 3. Paracetamol 1000 mg i.v. 4. Rituximab i.v. in 1000 ml NaCl 0,9 %, bei Erstgabe Beginn mit langsamer Infusionsgeschwindigkeit (25–50 ml/h), bei Verträglichkeit dann Steigerung bis 200–400 ml/h 5. Kontrolle Vitalparameter alle 30 min
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	– Blutbild – Ausschluss Schwangerschaft – Ausschluss Infektion – VZV-IgG, ggf. Impfung vor Therapiebeginn – Quantitative Bestimmung von Immunglobulin-Subklassen (im Verlauf mögliche Erniedrigung insbesondere von IgM)
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	– Blutbild

■ Tab. 13.17 Teriflunomid

Dosis	Tägliche orale Einmalgabe von 14 mg Teriflunomid
Durchführung/ Begleittherapie	1. Hohe Bioverfügbarkeit, hohe Plasmaeiweißbindung (cave: Hypoalbuminämie) 2. Enterohepatisches Recycling, lange Halbwertszeit 3. Potente Cytochrom-P450 (CYP)-Induktoren können den Teriflunomid-Spiegel erniedrigen (Cave: Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut) 4. Teriflunomid und Warfarin führte zu einer 25 %igen Reduktion des International-Normalized-Ratio(INR)-Werts im Vergleich zur alleinigen Einnahme von Warfarin. INR überwachen
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	– Differenzialblutbild – Transaminasen – Blutdruck – Ausschluss Schwangerschaft (Teratogenität im Tierversuch) – Polyneuropathie-Screening fakultativ
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	– Transaminasen alle 2 Wochen für 6 Monate, danach alle 8 Wochen – Regelmäßige RR-Kontrollen – Blutbildkontrollen bei Anzeichen oder Symptomen von Infektionen – Substanz kann bei Bedarf ausgewaschen werden – wirksamste Dosierung: Colestyramin, 8 g, 3× tägl. (tid) über 11 Tage

■ **Tab. 13.18** Tocilizumab

Dosis	8 mg/kg KG i.v. alle 4 Wochen
Durchführung/ Begleittherapie	1. Tocilizumab i.v. in 100 ml NaCl 0,9 % über mind. 1 h 2. Vitalparameter alle 30 min
Untersuchungen/ Maßnahmen vor Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild – BSG/CRP – Leberenzyme (bei 1,5-facher Transaminasenerhöhung Therapie überdenken, > 3-fach kein Therapiebeginn) – Lipidwerte (Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride) – Nierenwerte – Ausschluss Schwangerschaft – Tuberkulosescreening (Quantiferontest und/oder Röntgen-Thorax) – Ggf. Hepatitis-Screening, HIV
Untersuchungen/ Maßnahmen nach Gabe	<ul style="list-style-type: none"> – Differenzialblutbild, Nieren- und Leberwerte in den ersten 3 Monaten alle 4 Wochen, anschließend alle 8–12 Wochen – Lipidwerte 4–8 Wochen nach Therapiebeginn – Cave: CRP steigt bei Infektionen unter Tocilizumab nicht immer an, daher ggf. alternative Laborwerte wie z. B. Procalcitonin bei V. a. Infektion bestimmen

Serviceteil

Sachverzeichnis – 323

Sachverzeichnis

A

- Acetylcholin 160
- ADEM s. Enzephalomyelitis, akute demyelinisierende
- Alemtuzumab 55, 119, 310
- Amantadin 70
- Amyotrophie, neuralgische
 - Diagnose 127
 - Differenzialdiagnose 127
 - Epidemiologie 125
 - Klinik 126
 - Pathophysiologie 126
 - Prognose 128
 - Therapie 128
 - Trigger 126
 - Verlauf 128
- ANCA s. Antikörper, antineutrophile zytoplasmatische
- Antikörper, antineutrophile zytoplasmatische (ANCA) 30, 37
- Anti-LGI-1-Enzephalitis 90
- Anti-MAG-IgM-Neuropathie 134
- Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis 88
- Antisynthetase-Syndrom (ASS) 152
- Armplexusneuritis 125
- Arteriitis cranialis
 - Ätiologie 210
 - Bildgebung 212
 - Diagnostik 211
 - Pathophysiologie 210
 - Prognose 213
 - Symptome 211
 - Therapie 212
- Arteriitis temporalis Horton 210
- Arthritis, rheumatoide
 - Ätiologie 240
 - Diagnostik 241
 - Myopathie 245
 - neurologische Manifestationen 242
 - neuropsychiatrische Manifestationen 242
 - Pathophysiologie 240
 - peripheres Nervensystem 244
 - Prognose 245
 - Symptome 240
 - Therapie 245
 - zervikale Myelopathie 243
 - ZNS-Manifestationen 242
- ASS-Myositis 152
- Ataxie, zerebelläre 269
- Augentrockenheit 193

- Autoimmunmyasthenie 162
- Azathioprin 53, 79, 171, 311

B

- Baclofen 71
- Ballismus 8
- Behçet-Syndrom
 - Diagnostik 226
 - Epidemiologie 226
 - Klinik 226
 - Prognose 228
 - Therapie 228
- Bengal-Rosa-Färbung 193
- Borreliose 135
- Bronchoskopie 200
- Bungarotoxin 166

C

- Carpaltunnelsyndrom 244
- Chapel-Hill-Klassifikation 207
- Cholinesterasehemmer 168, 169
- Churg-Strauss-Syndrom s. Granulomatose, eosinophile mit Polyangiitis
- Ciclosporin A 172, 311
- Cladribin 56
- Cogan-Zeichen 163
- Colitis ulcerosa
 - demyelinisierende Erkrankungen 262
 - Hirnnervenlähmungen 258
 - Myopathien 261
 - neurologische Komplikationen 256
 - neurologische Symptome 263
 - neuromuskuläre Übertragungsstörungen 261
 - periphere Neuropathien 258
 - thrombembolische zerebrovaskuläre Erkrankungen 261
 - zerebrale Vaskulitis 262
- Cyclophosphamid 57, 81, 174, 312

D

- DADS-Neuropathie 116
- Denny-Brown-Syndrom 295
- Dermatomyositis 151
 - paraneoplastische 298
- Dimethylfumarat 42

E

- Eculizumab 80, 173
- Einschlusskörpermyositis, sporadische (sIBM) 152
- Endplatte, neuromuskuläre
 - Anatomie 160
 - Pathophysiologie 161
- Enzephalitis
 - Anti-AMPA-Rezeptor-assoziierte 91
 - Anti-CASPR2-assoziierte 90
 - Anti-GABAB-Rezeptor-assoziierte 91
 - Anti-Glycin-Rezeptor- α 1-assoziierte 91
 - antikörpervermittelte
 - Diagnostik 85
 - Klinik 84
 - limbische 293
- Enzephalomyelitis 293
 - akute demyelinisierende (ADEM) 33
 - akute hämorrhagische 34
 - MOG-Antikörper-assoziierte 82
- Enzephalopathie 270
 - steroid-sensitive bei Hashimoto-Thyreoiditis (SREAT) 282
- Etanercept 119, 175

F

- Fampridin 71
- Fingolimod 58, 313

G

- Gabapentin 71
- Gammopathie, monoklonale unbestimmter Signifikanz 121, 133
- Ganglionitis 295
- Glatiramerazetat 50
- Glatitrameracetat 313
- Glutenenzephalopathie 270
- Glutensensitivität 267
- Granulomatose
 - eosinophile mit Polyangiitis
 - Ätiologie 221
 - Diagnostik 221
 - Pathogenese 221
 - Prognose 223

- Symptome 221
- Therapie 222
- mit Polyangiitis
 - Diagnostik 219
 - Epidemiologie 218
 - Pathophysiologie 218
 - Prognose 221
 - Symptome 218
 - Therapie 220

Großgefäßvaskulitis 210

Guillain-Barré-Syndrom 131

- Diagnostik 110
- Epidemiologie 107
- Klinik 108
- Therapie 112

H

Hashimoto-Enzephalopathie 282

Hashimoto-Thyreoiditis 280

Hirnnervenlähmung 258

Hirnstammenzephalitis 294

HIV-Neuropathie 136

Hoffmann-Tinel-Zeichen 131

I

IgM-Paraproteinämie 119

Immunadsorption 176

Immunglobuline

- intravenöse 54

Immunglobuline, intravenöse (IVIG) 315

Immunneuropathie, chronische 116

Immuntherapeutika 310

Infliximab 314

Interferon-beta 314

Interferone 44

Isaac-Mertens-Syndrom 144

K

Kapillarmikroskopie 200

Kleinhirndegeneration, paraneoplastische 293

Kompressionsneuropathie 244

Krise, myasthene 173, 178

Kryoglobulinämie 122

L

Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) 179, 296

Laquinimod 73

Leukenzephalitis

- akute hämorrhagische 34
- akute nekrotisierende hämorrhagische 34

Leukenzephalopathie, progressive multifokale 172

Lewis-Sumner-Syndrom 135

Lungenfunktionsmessung 200

Lupus erythematodes, systemischer (SLE)

- Ätiologie 184
- Diagnostik 186
- Pathophysiologie 184
- Symptome 184
- Therapie 190

M

McDonald-Kriterien 17

Merseburger Trias 283

Mestinox-Test 164

Methotrexat 315

Miller-Fisher-Syndrom (MFS) 115

Mitoxantron 60, 80, 316

Modafinil 71

Mononeuritis multiplex (Differenzialdiagnose) 209

Morbus Basedow 283

Morbus Crohn

- demyelinisierende Erkrankungen 262
- Hirnnervenlähmungen 258
- Myopathien 261
- neurologische Komplikationen 256
- neurologische Symptome 263
- neuromuskuläre Übertragungsstörungen 261
- periphere Neuropathien 258
- thrombembolische zerebrovaskuläre Erkrankungen 261
- zerebrale Vaskulitis 262

Morbus Whipple

- Diagnose 273
- Histopathologie 273
- Klinik 272
- neurologische Komplikationen 271
- Radiologie 273
- Therapie 273

Morvan-Syndrom 144, 298

Motorpunktbioptie 129

Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) 14

Multiple Sklerose

- Ätiologie 2
- Bildgebung 18
- Biopsie 27

- Blasenfunktionsstörungen 9, 72

- chronisch-progrediente 11

- Diagnosekriterien 17

- Differenzialdiagnose 36

- Epidemiologie 2

- Eskalationstherapie 54

- evozierte Potenziale 27

- Fatigue 10, 70

- Gangstörung 71

- Hirnnervenstörungen 9

- Hirnstammsymptome 8

- Immunpathogenese 4

- Immuntherapie 40

- Impfungen 70

- Kinderwunsch 68

- Klinik 7

- Koordinationsstörungen 8

- Liquoranalyse 26

- Marburg-Variante 36

- Mastdarmlstörungen 9

- motorische Symptome 7

- Neuroprotektion 73

- neuropsychologische Störungen 10

- Schmerzsyndrome 72

- Schub 11

- Schubtherapie 40

- sensible Symptome 8

- Spastik 71

- symptomatische Therapie 70

- Verlauf 11

Mundtrockenheit 193

Myasthenia gravis 161, 162, 261, 297

- Apherese 175

- Diagnostik 163

- Epidemiologie 162

- Immuntherapie 170

- Klinik 163

- Neurophysiologie 165

- Schwangerschaft 178

- Therapie 168

- Thymektomie 177

Myasthenie

- operative Eingriffe 179

- seronegative 162

Mycophenolat-Mofetil 80, 119, 172, 316

Myelitis 294

- akute 32

- isolierte und remittierende transverse 31

Myelopathie, zervikale

- Diagnostik 243

- konservative Therapie 244

- operative Therapie 244

Myokymie 144

Myopathie 199, 245, 261

- akute nekrotisierende 298
- immunekrotisierende (INM) 152

Myositis 199

- Diagnostik 150
- eosinophile 153
- Erhaltungstherapie 156
- granulomatöse 154
- Immunsuppressiva 155
- Therapie 154

N

Natalizumab 62, 317

Neostigminmetilsulfat 169

Nervenbiopsie 129

- Indikationen 130
- Komplikationen 130
- Kontraindikationen 130

Neuritis nervi optici 28

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) 75

- Diagnose 75
- im Kindesalter 82
- Kombinationstherapie 81
- MRT-Veränderungen 76
- Therapie 77

Neuromyotonie 297

- Diagnostik 145
- Klinik 144
- Pathophysiologie 146
- Therapie 147

Neuronopathie, subakute sensorische 295

Neuropathie 270

- akute axonale motorische (AMAN) 107
- akute axonale motorische und sensible (AMSAN) 107
- autonome 295
- distal symmetrische sensorische 244
- distale erworbene demyelinisierende symmetrische 116
- erregungsbedingte 135
- multifokale motorische 122, 130, 135
- periphere 258
- toxische demyelinisierende 118
- vaskulitische 130, 133

Neurosarkoidose 135

- Diagnose 249
- Klinik 248
- Prognose 253
- Therapie 251

O

Ocrelizumab 65

Ophthalmoplegie, internukleäre 8

Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom 294

Optikusneuritis

- akute 28
- Differenzialdiagnose 30

Optikusneuropathie 260

Orbitopathie, endokrine 286

Osserman-Klassifikation 163

Overlap-Myositiden 153

P

Pandysautonomie, akute 115

Parsonage-Turner-Syndrom 125

Plasmapherese 175

POEMS-Syndrom 120, 122

Polyangiitis, mikroskopische

- Diagnostik 223
- Epidemiologie 223
- Prognose 224
- Symptome 223
- Therapie 224

Polyarteriitis nodosa

- Ätiologie 216
- Diagnostik 216
- Pathogenese 216
- Prognose 217
- Symptome 216
- Therapie 217

Polymyalgia rheumatica 154

- Diagnostik 213
- Prognose 214
- Symptome 213
- Therapie 214

Polymyositis 153

- paraneoplastische 298

Polyneuritis cranialis 115

Polyneuropathia multiplex 120

Polyneuropathie, paraproteinämische 119

Polyradikuloneuropathie

- akute inflammatorische demyelinisierende 131
- chronische inflammatorische demyelinisierende 116, 131

Polyradikulopathie, chronische immunvermittelte sensible 135

Ponesimod 73

Poser-Kriterien 13

Pseudoobstruktion, chronische gastrointestinale 295

Pyridostigmin 168, 169

R

Radikuloplexoneuropathie, lumbosakrale 118

Rasmussen-Enzephalitis 93

Raynaud-Syndrom 201

Restless-Legs-Syndrom 8

Retinopathie 295

Retrobulbärneuritis 9

Riesenzellarteriitis 210

Rituximab 67, 79, 119, 174, 318

Ryanodin 167

S

Saxon-Test 193

Schirmer-Test 193

Simpson-Test 163

Siponimod 73

Sjögren-Syndrom

- Ätiologie 191
- Diagnostik 193
- Klassifikationskriterien 195
- Pathophysiologie 191
- Symptome 192
- Therapie 196

Sklerodermie 196

- Ätiologie 196
- Diagnostik 200
- Pathogenese 197
- Pathophysiologie 196
- Symptome 197
- Therapie 201
- Verlaufsformen 197

Sklerose

- Balo'sche konzentrische 35
- Schilder'sche diffuse 36

Speicheldrüsenbiopsie 195

Stiff-Person-Syndrom 294

- Diagnostik 141
- Differenzialdiagnose 142
- Klinik 140
- Pathophysiologie 142
- Therapie 143

Struma lymphomatosa 280

Synapsin I 160

Synaptobrevin 160

Syntaxin 160

T

Tacrolimus 174

Takayasu-Arteriitis

- Ätiologie 214
- Diagnostik 215
- Pathophysiologie 214

- Prognose 215
- Symptome 214
- Therapie 215

Tarsaltunnelsyndrom 244

Tensilon-Test 164

Teriflunomid 51, 318

Thymektomie 177

Thymom 167

Titin 167

Tizanidin 71

Tocilizumab 80, 319

Torticollis spasmodicus 8

V

Vaskulitis

- ANCA-assoziierte 218
- Diagnostik 209
- kryoglobulinämische 224

- Leitsymptome 208
- Pathogenese 207
- primäre 206
- primäre des ZNS
 - Bildgebung 230
 - Biopsie 233
 - Diagnosekriterien 233
 - Differenzialdiagnose 234
 - Epidemiologie 229
 - Klinik 229
 - Labordiagnostik 230
 - Liquordiagnostik 230
 - Pathogenese 229
 - Therapie 234
- sekundäre 207
- zerebrale 262

Vasokonstriktionssyndrom, reversibles zerebrales 234

Vitamin D 74

Vitamindefizienz 256

W

Wegener-Granulomatose s. Granulomatose mit Polyangiitis

Z

Zöliakie

- Diagnostik 267
- Enzephalopathie 270
- neurologische Komplikationen 266
- Neuropathie 270
- Pathophysiologie 267
- seltenere Komplikationen 271
- zerebelläre Ataxie 269