

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Paraneoplastische neurologische Syndrome

Lindeck-Pozza E, Oberndorfer S

Hainfellner JA, Grisold W

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (2), 26-31

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Change.Pain:

compact

PAIN FOR EXPERTS

Virtuelle Fortbildung

Themenschwerpunkte:

Schmerzmedizin | Palliativtherapie
Migräne | Neuropathische Schmerzen

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Likar, MSc

Jetzt anmelden!

Do.,
28.10.
17:00 – 20:00
Uhr

Fr.,
29.10.
17:00 – 19:15
Uhr



Paraneoplastische neurologische Syndrome

E. Lindeck-Pozza¹, S. Oberndorfer¹, J. A. Hainfellner², W. Grisold¹

Kurzfassung: Paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) sind eine seltene Gruppe von Erkrankungen des zentralen und/oder des peripheren Nervensystems. Sie treten im Zusammenhang mit Tumoren auf, ohne direkt durch den Tumor selbst oder seine Metastasen bzw. durch toxische, metabolische oder vaskuläre Effekte hervorgerufen zu werden. Häufig geht die neurologische Symptomatik der Diagnose des Tumors voraus.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde bei einigen PNS eine Reihe von Antikörpern beschrieben, die gegen im Tumor exprimierte neurale Antigene (onkoneurale Antikörper) gerichtet sind.

Paraneoplastische neurologische Syndrome treten in weniger als 1 % aller Patienten mit Tumoren auf. Dennoch sind Diagnosestellung und Behandlung wichtig, da PNS zu hochgradigen Beeinträchtigungen des Patienten führen können und die richtige Diagnose häufig zur Entdeckung bisher unerkannter Tumorerkrankungen führt.

Abstract: Paraneoplastic Neurological Syndromes. Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are rare neurological syndromes affecting the central and/or peripheral nervous system. They are associated with the occurrence of tumours without being directly caused by the tumour itself, by metastasis, toxic, metabolic or

vascular effects. The neurological symptoms frequently antedate the diagnosis of an underlying, usually not clinically evident, cancer. In the past two decades, antibodies against neural antigens expressed by the tumour (onconeural antibodies) have been described in some paraneoplastic neurological syndromes.

PNS are rare and occur in less than 1 % of patients with cancer. However, the diagnosis and treatment are important because the disability caused by the PNS is often severe and the correct diagnosis usually leads to the discovery of a yet undiagnosed tumour with good treatment options. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (2): 26–31.**

■ Einleitung und Definition

Paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) sind eine seltene heterogene Gruppe neurologischer Erkrankungen, welche durch Tumorerfahrungen entstehen. Sie werden weder durch direkten Effekt des Tumors bzw. von Metastasen hervorgerufen, noch sind sie toxisch, metabolisch oder vaskulär bedingt.

Bei < 1 % aller Tumoren tritt ein paraneoplastisches neurologisches Syndrom auf, genaue Daten zur Prävalenz liegen nicht vor.

Die Symptome des PNS sind zum Teil schwerwiegend und gehen häufig der Tumordiagnose voraus, deshalb ist die Identifizierung eines paraneoplastischen neurologischen Syndroms auch für eine frühzeitige Tumorerkennung wichtig.

In den vergangenen 2 Jahrzehnten sind bei einigen PNS Antikörper identifiziert worden, welche gegen im Tumor exprimierte neurale Antigene gerichtet sind. Trotz ständig steigender Anzahl dieser Antikörper gilt nur ein Teil davon als gut charakterisiert (Tab. 1).

Seit 2002 existiert ein internationales Konsortium verschiedener europäischer Zentren, welche einerseits die epidemiologischen Daten der PNS erfassen und evaluieren und andererseits entsprechende Richtlinien für paraneoplastische neurologische Syndrome ausarbeiten (PNS-EURONETWORK).

Es gibt gut beschriebene klinische Syndrome, die als klassische, paraneoplastische neurologische Syndrome bezeichnet werden (Tab. 2). Hierzu zählen die paraneoplastische Enzephalomyelitis einschließlich der paraneoplastischen limbischen Enzephalitis und der subakuten sensorischen Neuropathie, die paraneoplastische zerebelläre Degeneration, das

Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, die Dermatomyositis und die gastrointestinale Pseudoobstruktion [2, 3]. Daneben wird bei einer Reihe von anderen neurologischen Erkrankungen eine paraneoplastische Genese diskutiert.

Im Rahmen des PNS-Euronetworks wurden diagnostische Kriterien erarbeitet, welche eine Einteilung in definitive und mögliche PNS erlauben [1] (Abb. 1).

Im folgenden Artikel soll ein Überblick über die wichtigsten klassischen Syndrome, deren klinisches Erscheinungsbild und empfohlene Therapiemaßnahmen gegeben werden. Viele der angeführten Daten stammen aus der Erhebung durch das PNS-Euronetwork.

■ Onkoneurale Antikörper

Die Entdeckung von so genannten onkoneuralen Antikörpern bei einigen Patienten mit Tumoren und PNS führte zur Annahme, dass den PNS ein immunmediierter Pathomechanismus zugrunde liegt [4].

Allerdings hat nur ein Teil dieser Antikörper eine bekannte pathogenetische Bedeutung. Hierzu gehören vor allem die Antikörper der paraneoplastischen Syndrome, der neuromuskulären Übertragung und der peripheren Nerven, wie die Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper bei der Myasthenia gravis (nur relevant bei Thymomen), die spannungsabhängigen Kalziumkanal-Antikörper (VGCC Ak) beim Lambert-Eaton myasthenen Syndrom und einige Subtypen der paraneoplastischen zerebellären Degeneration sowie die spannungsabhängigen Kaliumkanal-Antikörper (VGKC Ak) bei der limbischen Enzephalitis und den peripheren Hyperexzitationssyndromen.

Die genannten Antikörper können sowohl bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen auftreten als auch – teilweise deutlich häufiger – nicht tumorassoziiert sein [5–8].

Daneben existieren onkoneurale Antikörper, deren pathogenetische Bedeutung noch nicht gänzlich bekannt ist. Eine

Aus der ¹Abteilung für Neurologie/Ludwig-Boltzmann-Institut für Neuroonkologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital und dem ²Klinischen Institut für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Elisabeth Lindeck-Pozza, Ludwig-Boltzmann-Institut für Neuroonkologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital (SMZ Süd), A-1100 Wien, Kundratstraße 3; E-Mail: elisabeth.a.lindeck-pozza@wienkav.at

Tabelle 1: Gut charakterisierte antineuronale Antikörper. Mod. nach [1].

Antikörper	Berichtete Patienten (n)	Neurologische Syndrome	Typischerweise damit assoziierte Tumoren
Anti-Hu	> 600	<ul style="list-style-type: none"> • Enzephalomyelitis • Sensorische Neuronopathie • Chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion • Kleinhirndegeneration • Limbische Enzephalitis • Hirnstammenzephalitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Kleinzelliges Bronchialkarzinom
Anti-Yo	> 200	<ul style="list-style-type: none"> • Kleinhirndegeneration 	<ul style="list-style-type: none"> • Ovarialkarzinom • Mammakarzinom
Anti-CV2	> 100	<ul style="list-style-type: none"> • Enzephalomyelitis • Chorea • Sensorische Neuronopathie • Chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion • Kleinhirndegeneration • Limbische Enzephalitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Kleinzelliges Bronchialkarzinom • Thymom
Anti-Ma2	55	<ul style="list-style-type: none"> • Limbische Enzephalitis • Hirnstamm-Enzephalitis • Kleinhirndegeneration 	<ul style="list-style-type: none"> • Seminom • Lungenkarzinom
Anti-Ri	61	<ul style="list-style-type: none"> • Hirnstamm-Enzephalitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Mammakarzinom • Kleinzelliges Bronchialkarzinom
Anti-Amphiphysin	20	<ul style="list-style-type: none"> • Stiff-Person-Syndrom • Verschiedene PNS 	<ul style="list-style-type: none"> • Kleinzelliges Bronchialkarzinom • Mammakarzinom

zusätzlich T-Zell-medierte Immunantwort gegen die Zielantigene dieser Antikörper wird diskutiert.

Ein Teil der onkoneuralen Antikörper gilt als gut charakterisiert. Das bedeutet, dass sie in verschiedenen Laborgruppen mit bestimmten Nachweismethoden, bei mehreren Patienten und definierten neurologischen Syndromen beschrieben wurden. Hierzu zählen die Anti-Hu-, -Yo- und -Ri-Antikörper sowie die anti-CV2-, anti-Ma- und anti-Amphiphysin-Antikörper.

Andere, nur in geringen Fallzahlen oder gar nur bei einem einzelnen Patienten beschriebene bzw. nur in bestimmten Labors nachgewiesene Antikörper sind nur partiell charakterisiert (z. B. anti-Zic4, anti-Tr, PCA, mGluR1).

Paraneoplastische neurologische Syndrome können ohne onkoneurale Antikörper auftreten und onkoneurale Antikörper können in seltenen Fällen exprimiert werden, ohne dass je ein Tumor entdeckt wird. Bei einigen Patienten finden sich ein Tumor und onkoneurale Antikörper, ohne dass sich ein paraneoplastisches neurologisches Syndrom entwickelt.

■ Klassische paraneoplastische neurologische Syndrome

Paraneoplastische Enzephalomyelitis (PEM)

Die paraneoplastische Enzephalomyelitis entspricht einem Symptomkomplex, bei dem verschiedene Anteile des Nerven-

systems in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein können. Es können dabei Symptome des limbischen Systems, Hirnstamms, Kleinhirns, Rückenmarks (einschließlich der Vorderhörner und der Spinalganglien), aber auch des autonomen Nervensystems vorkommen.

Zum Oberbegriff PEM werden abhängig davon, welche Symptomatik im Vordergrund steht, folgende Krankheitsbilder gezählt: die paraneoplastische limbische Enzephalitis, die Hirnstamm-Enzephalitis (bei 30 % der Hu-assoziierten PEM mit subakuter sensorischer Neuropathie [SSN]), die Cerebellitis, die Myelitis, die SSN (bei 75 % aller Patienten mit PEM und anti-Hu-Antikörpern) sowie die autonome Dysfunktion mit Symptomen der orthostatischen Hypotonie, der gastrointestinalen Parese und Pseudoobstruktion, der erektilen Dysfunktion, Mundtrockenheit und Blasenfunktionsstörung.

In über 60 % der Fälle mit PEM liegt ein „small cell lung cancer“ (SCLC) zugrunde, aber es wurde eine Vielzahl anderer Neoplasien in Zusammenhang mit PEM beschrieben („non-small cell lung cancer“ [NSCLC], Thymom, Mammakarzinom, Hodgkin-Lymphom). Bei über 70 % aller Patienten mit PEM sind anti-Hu-Antikörper nachweisbar, seltener (in ca. 15 %) finden sich anti-CV2 Ak, Amphiphysin Ak (ca. 6 %) und anti-Ri Ak (3 %) [9].

Im Frühstadium können im Liquor eine geringe Pleiozytose, eine Eiweißerhöhung, eine intrathekale IgG-Produktion sowie oligoklonale Banden nachgewiesen werden.

Tabelle 2: Klassische paraneoplastische neurologische Syndrome. Mod. nach [1].

Syndrome des ZNS	Syndrome des PNS	Syndrome der neuromuskulären Synapse und des Muskels
<ul style="list-style-type: none"> • Enzephalomyelitis • Limbische Enzephalitis • Subakute Kleinhirndegeneration • Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Subakute sensorische Neuronopathie • Chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom • Dermatomyositis

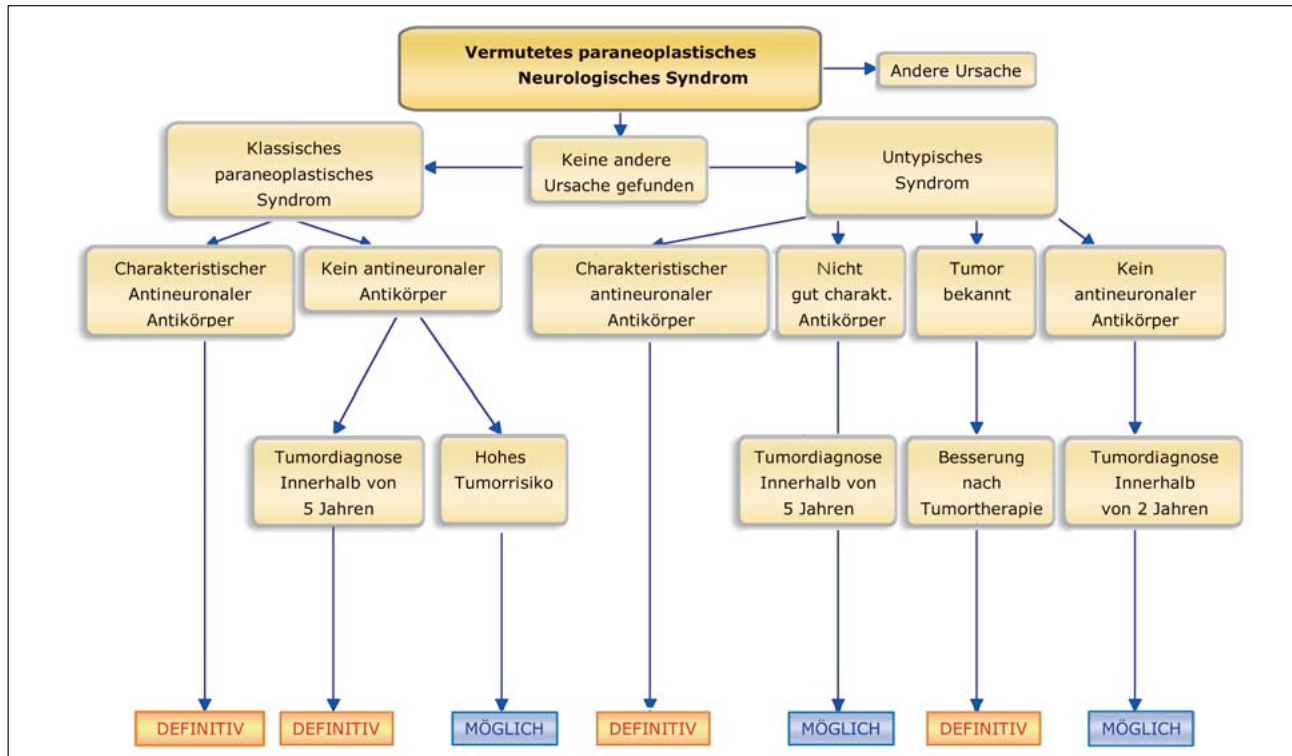


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Diagnostik paraneoplastischer neurologischer Syndrome. Mod. nach [1].

Die Früherkennung und frühzeitige Behandlung des zugrundeliegenden Tumors geht mit den besten Chancen auf Stabilisierung oder Besserung der neurologischen Symptomatik einher. Immuntherapien werden eingesetzt, sind aber nur in einigen Fällen und beschränkt wirksam [10].

Paraneoplastische limbische Enzephalitis (PLE)

Die PLE ist durch den subakuten oder manchmal auch akuten Beginn von Symptomen des limbischen Systems gekennzeichnet, insbesondere durch Persönlichkeitsveränderungen, Kurzzeitgedächtnisstörungen und Verwirrheitszustände, partiell komplexe oder generalisierte Anfälle, psychiatrische Symptome wie Depression, Reizbarkeit, Halluzinationen, Angst- und/oder Schlafstörungen.

In mehr als 2/3 der Patienten mit paraneoplastischer limbischer Enzephalitis entwickeln sich Symptome, welche der Mitbeteiligung anderer Anteile des ZNS entsprechen (PEM). Die Symptome gehen der Tumordiagnose meist 3–5 Monate voraus.

Bei PLE können im MRI in ca. 60 % Veränderungen im medialen Temporallappen nachgewiesen werden (T2-Hyperintensitäten). Das FDG-PET kann ebenfalls ein gesteigertes Aktivitätsprofil in den medialen Temporalregionen zeigen. Auch EEG-Veränderungen sind häufig [11].

In 40 % der Fälle liegt ein SCLC vor, in 20 % ein Keimzelltumor der Hoden, in 8 % ein Mammakarzinom, daneben kommt die limbische Enzephalitis gehäuft auch mit Hodgkin-Lymphom, Teratom und Thymom vor [12].

Insgesamt können bei ca. 60 % aller Patienten mit PLE onkoneurale Antikörper nachgewiesen werden. Am häufig-

sten sind anti-Hu- und anti-Ma2-, anti-CV2/CRMP5- und anti-Amphiphysin-Antikörper.

Knapp 80 % aller Patienten mit PLE und anti-Hu-Antikörpern weisen noch weitere Symptome des PEM-Komplexes auf.

Bei Patienten mit nachweisbaren anti-Ma2-Antikörpern werden häufig zusätzlich zu den Symptomen des limbischen Systems auch Symptome von Hypothalamus und Hirnstamm beobachtet. Der zugrundeliegende Tumor ist bei männlichen Patienten zumeist ein Hodentumor [13].

Obwohl VGKC (spannungsabhängige Kaliumkanäle) bei nicht-paraneoplastischer limbischer Enzephalitis häufiger beobachtet werden, ist deren Nachweis kein Ausschlusskriterium für eine paraneoplastische Genese.

Die Behandlung des zugrundeliegenden Tumors ist die Therapie der Wahl, Immuntherapien zeigen meist nur wenig Effekt. Am ehesten kann noch bei Ma2-positiver PLE und testikulären Tumoren ein Erfolg von Immuntherapien aufgezeigt werden [10].

Subakute sensorische Neuronopathie (SSN)

Obwohl verschiedene Neuropathien als möglicherweise paraneoplastisch gehandelt werden, gehört nur die subakute sensorische Neuronopathie zu den klassischen PNS.

Sie ist in 70–80 % mit SCLC assoziiert, kann aber auch bei Mammakarzinom, Ovarkarzinom, Sarkomen und Hodgkin- und non-Hodgkin-Lymphomen auftreten. Die SSN tritt im Schnitt 4,5 Monate vor der klinischen Manifestation des Tumors auf.

Sie ist charakterisiert durch eine rasche über einige Wochen progrediente Symptomatik. Klassischerweise beginnt die

Symptomatik mit Schmerzen und Parästhesien multifokal oder asymmetrisch, häufig initial an den oberen Extremitäten. Auch Brust, Abdomen und Gesicht können hypästhetisch werden. Es kommt zur Areflexie und vor allem zu einem Verlust der Tiefensensibilität, was zu einer hochgradigen sensiblen Ataxie und damit schweren Beeinträchtigung bis zur Bettlägrigkeit der Patienten führen kann [9].

SSN liegt bei 74 % der Fälle mit PEM vor, sie kann aber auch isoliert vorkommen. Autonome Neuropathien einschließlich gastrointestinaler Pseudoobstruktion sind häufig.

Elektrophysiologisch sind deutlich reduzierte oder fehlende sensible Nervenaktionspotenziale fassbar. Auch die motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten können gering reduziert sein.

Anti-Hu-Antikörper sind die am häufigsten nachweisbaren Antikörper bei SSN. Auch CV2/CRMP5-Antikörper können vorkommen, hier meist im Zusammenhang mit SCLC, neuroendokrinen Tumoren oder Thymomen.

Auch hier ist die Therapie der Wahl die Behandlung des zugrundeliegenden Tumors, welche am ehesten zu einer Verbesserung bzw. zu einer Stabilisierung der neurologischen Symptome führt [10].

Paraneoplastische zerebelläre Degeneration (PCD)

Bei der PCD kommt es zur subakuten Entwicklung einer schweren generellen zerebellären Dysfunktion. Initial entstehen meist eine Gang- und symmetrische Extremitätenataxie sowie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Sehstörungen (Doppelbilder, Oszillopsien), welche sich über Wochen bis Monate verschlechtern. Zusätzlich bestehen meist Nystagmus und Dysarthrie. Manchmal kann sich die Symptomatik über wenige Stunden bis Tage entwickeln. Sie ist oft schwerwiegend, sodass die Patienten häufig 3 Monate nach Beginn bettlägerig sind.

Am häufigsten assoziierte Tumoren sind Ovarial- und Mammarkarzinome oder SCLC sowie Hodgkin-Lymphome [14, 15].

Das MRI ist im Anfangsstadium normal, kann aber in späteren Stadien eine zerebelläre Atrophie zeigen. Der Liquor weist in ca. 60 % der Fälle zu Beginn entzündliche Veränderungen mit geringer Pleiozytose und oligoklonalen Banden auf.

Zumeist ist die PCD mit Anti-Yo-Antikörpern (Ak) assoziiert und hier fast immer in Verbindung mit gynäkologischen Tumoren (insbesondere Ovarialkarzinome). Bei Vorhandensein von Anti-Hu-Ak liegt zumeist ein SCLC zugrunde, hier ist die zerebelläre Symptomatik häufig Teil des PEM-Komplexes.

Andere bei PCD nachweisbare Antikörper sind CV2/CRMP5-(SCLC), Anti-Tr- (Hodgkin-Lymphom), Anti-Ri- sowie VGCK-Antikörper.

Eine Immuntherapie ist meist wenig erfolgreich, am besten sprechen hier die PCD mit Tr-Ak bei Hodgkin-Lymphomen an. Eine Stabilisierung der Symptomatik kann am ehesten noch mit der Behandlung des zugrundeliegenden Tumors erzielt werden, insgesamt ist die Prognose der PCD allerdings schlecht [10].

Paraneoplastisches Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (POM)

Opsoklonus sind unwillkürliche konjugierte Augenbewegungen in alle Richtungen, welche entweder intermittierend oder ständig vorkommen. Sie sind weder durch Augenschluss noch durch Dunkelheit unterdrückbar.

Häufig ist der Opsoklonus von Myoklonien und zerebellären Symptomen wie Gangataxie begleitet („dancing eyes and dancing feet syndrome“) [16, 17].

Bei Kindern ist der häufigste assoziierte Tumor das Neuroblastom, bei Erwachsenen liegen zumeist Lungen-, Brust- oder andere gynäkologische Tumoren zugrunde.

Es lassen sich meistens keine onkoneuralen Antikörper nachweisen, wenn doch, sind dies vor allem Anti-Hu-, Anti-Ri-, Anti-Amphiphysin- oder Anti-Ma2-Antikörper.

Der Liquor kann eine geringe Pleiozytose aufweisen, das MRT ist unauffällig.

Die Therapie des zugrundeliegenden Tumors ist die Therapie der Wahl für das POM. Bei Kindern kann eine Therapie mit ACTH, Steroiden oder Immunglobulinen versucht werden [10].

Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS)

In 90 % der Fälle beginnt das LEMS mit einer proximal betonten Schwäche an den unteren Extremitäten, welche sich zunehmend nach kranial ausdehnt, aber selten die respiratorische Muskulatur betrifft. Ptose und Ophthalmoplegie sind meist milder als bei der Myasthenie, auch autonome Störungen können vorkommen [6, 18].

Typische klinische Merkmale sind die Areflexie mit Fazilitation, was sich auch elektrophysiologisch im positiven Inkrement bei Hochfrequenzstimulation nachweisen lässt. Positive Anti-P/Q-type-VGCC-Antikörper sind in ca. 85 % der Fälle bei LEMS mit oder ohne SCLC vorhanden. Bei 50 % der Patienten mit LEMS kann ein SCLC nachgewiesen werden, meistens innerhalb von 2 Jahren.

Die Therapie der Wahl bei LEMS mit SCLC ist die Tumorbehandlung, welche zu guten Erfolgen führen kann. Als symptomatische Therapie steht vor allem 3,4-Diaminopyridin zur Verfügung [10].

Dermatomyositis

Ovarialkarzinome, Bronchuskarzinome und Tumoren des Gastrointestinaltrakts sind die häufigsten mit Dermatomyosi-

tis assoziierten Tumoren. Die Diagnose der Dermatomyositis kann der Tumordiagnose um bis zu 5 Jahre vorausgehen.

Das klinische Erscheinungsbild der tumorassoziierten Dermatomyositis entspricht jenem der nicht paraneoplastischen Formen: Die Patienten entwickeln Myalgien und proximale Muskelschwäche; Nackenflexoren, die pharyngeale und respiratorische Muskulatur können mitbetroffen sein und selten sogar bis zur respiratorischen Insuffizienz führen.

Es finden sich die typischen Hautveränderungen, Serum-CK ist meist, aber nicht immer erhöht und das EMG zeigt klassischerweise pathologische Spontanaktivität sowie myopatisch veränderte Muskelaktionspotenziale.

In der Muskelbiopsie lassen sich häufig perivaskuläre und perifaszikuläre B- und CD4+-Infiltrate nachweisen, an den kleinen Gefäßen sind Immunkomplex- und Komplementablagerungen typisch, charakteristischerweise zeigen sich perifaszikuläre Muskelfaseratrophien.

Bei der Therapie steht die Behandlung des Tumors im Vordergrund, meistens ist das Ansprechen auf Steroide schlechter als bei nicht-paraneoplastischen Formen.

■ Ausblick

Aufgrund des sehr raschen Fortschritts in der Erforschung der paraneoplastischen neurologischen Syndrome bedürften die erst kürzlich publizierten klinischen Kriterien bereits einiger Erweiterungen.

Laufend werden neue Antikörper beschrieben, welche großteils noch genauerer Evaluierung bedürfen. Zu den erst kürzlich entdeckten Antikörpern gehören jene gegen NR1/NR2-Untereinheiten von NMDA-Rezeptoren. Diese werden insbesondere bei Patienten mit zumeist ovarialen Teratomen und einer schweren, aber potenziell behandelbaren Enzephalitis beobachtet und sind durch ihre häufig initialen psychiatrischen Symptome, Gedächtnisstörungen, Anfälle, Dyskinesien und Bewusstseinsstrübung charakterisiert [19].

Die rezente Beschreibung von SOX1 als Zielantigen für die schon länger bekannten „anti-gliale nuclear antibodies“ (AGNA) dürften bei der Differenzierung von paraneoplastischem versus nicht-paraneoplastischem LEMS in Zukunft eine Rolle spielen, nachdem Studien gezeigt haben, dass diese so genannten SOX1-Antikörper bei Patienten mit LEMS assoziiert mit SCLC im Vergleich zu nicht-paraneoplastischem LEMS in > 50 % nachweisbar waren [20].

Wie aus der Literatur hervorgeht, ist das Vorhandensein eines der beschriebenen klassischen, paraneoplastischen neurologischen Syndrome höchst verdächtig auf einen zugrundeliegenden Tumor. Es sollte eine Tumorsuche in definierten Intervallen bis zur Durchführung eines Ganzkörper-PET bis zu 5 Jahre nach Auftreten des neurologischen Syndroms erfolgen [10].

Wie erwähnt, existieren zusätzlich zu den oben genannten klassischen PNS einige neurologische Erkrankungen, die

paraneoplastisch vorkommen können, insgesamt aber deutlich häufiger ohne assoziierte Tumoren beobachtet werden. Als häufigster Vertreter ist hier vor allem die Myasthenia gravis zu nennen, aber auch die peripheren Hyperexzitations-syndrome wie die Neuromyotonie oder das Stiff-Person-Syndrom [21].

Daneben gibt es eine ganze Reihe neurologischer Krankheiten, bei denen von manchen Autoren ein eventueller Zusammenhang mit Tumorerkrankungen diskutiert wird, wenn sie in Assoziation mit Tumoren beobachtet werden. Hierzu gehören unter anderem auch die Chorea, verschiedene Neuropathien (insbesondere das Guillain-Barré-Syndrom [GBS] und die chronisch-inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie [CIDP]) und Motoneuronenerkrankungen [22].

Ob es sich bei den bezeichneten neurologischen Krankheiten tatsächlich um paraneoplastische Geschehen oder um eine zufällige Koinzidenz mit Tumoren handelt, wird derzeit diskutiert und bedarf weiterer Untersuchungen, welche unter anderem im Rahmen des PNS-Euronetworks erfolgen.

■ Relevanz für die Praxis

Paraneoplastische neurologische Syndrome sind häufig gut charakterisierte Krankheitsbilder. Trotz ihrer Seltenheit ist eine frühzeitige Diagnosestellung von großer klinischer Relevanz, da PNS zumeist zu hochgradigen Beeinträchtigungen der betroffenen Patienten führen und erst die neurologische Symptomatik zur Entdeckung eines bis dahin noch unerkannten – und häufig gut therapierbaren – Tumors führt.

EU-Projekt: Paraneoplastic Neurological Syndromes (PNS), PNS-Euronet2, 518174.

Literatur:

1. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuren JJ, Vincent A, Voltz R. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135–40.
2. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327–40.
3. Rudnicki S, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 598–603.
4. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543–54.
5. Buckley C, Vincent A. Autoimmune channelopathies. *Nat Clin Pract Neurol* 2005; 1: 22–33.
6. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988; 111: 577–96.
7. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, Saiz A, Casamitjana R, Vincent A. P/Q type calcium channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; 59: 764–6.
8. 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. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701–12.
9. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, Escaramis G, Delattre JY. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138–48.
10. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, Honnorat J, Sillevs Smitt PAE, Verschuren JJG, Voltz R. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682–90.
11. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1363–8.
12. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. *Brain* 2000; 123: 1481–94.
13. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, Saiz A, Meneses P, Rosenfeld MR. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127: 1831–44.

14. Shams'ili S, Grefkens J, De Leeuw B, van den Bent M, Hooijkaas H, van der Holt B, Vecht C, Sillevs Smitt P. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126: 1409–18.
15. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992; 42: 1931–7.
16. Anderson NE, Budde-Steffen C, Rosenblum MK, Graus F, Ford D, Synek BJ, Posner JB. Opsoclonus, myoclonus, ataxia, and encephalopathy in adults with cancer: a distinct paraneoplastic syndrome. *Medicine* 1988; 67: 100–9.
17. Straube A, Leigh RJ, Bronstein A, Heide W, Riordan-Eva P, Tijssen CC, Dehaene I, Straumann D. EFNS taskforce of nystagmus and oscillopsia. *Eur J Neurol* 2004; 11: 83–9.
18. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, Van Doorn PA, Van Engelen BG, Hintzen RQ, De Kort PL, Kuks JB, Twijnstra A, De Visser M, Visser LH, Wokke JH, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 766–8.
19. Dalmau J, Tüzün E, Wu H, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61: 25–36.
20. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008; 70: 924–8.
21. Hart IK, Madison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002; 125: 1887–95.
22. Vigiiani MC, Magistrello M, Polo P, Mutani R, Chiò A; Piemonte and Valle d'Aosta Register for Guillain-Barré Syndrome. Risk for cancer in patients with Guillain-Barré syndrome (GBS): a population-based study. *J Neurol* 2004; 251: 321–6.

Dr. Elisabeth Lindeck-Pozza

Geboren 1975. 1993–1999 Medizinstudium an der Universität Wien. 2001–2002 Assistenzärztin in Ausbildung zur Neuropathologie, Klinisches Institut für Neurologie, AKH Wien; 2003–2004 Gegenfach Innere Medizin, Horton General Hospital, Banbury, Oxford Radcliffe Trust, UK; 2004–2005 Turnus (Psychiatrie und Interne Medizin). Seit 2005 Assistenzärztin in Ausbildung zur Neurologie an der neurologischen Abteilung des Kaiser-Franz-Josef-Spitals, SMZ Süd.

Spezielle Interessen: Neuromuskuläre Erkrankungen, paraneoplastische neurologische Erkrankungen.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)