

# Brandenburgisches Ärzteblatt



Offizielles Mitteilungsblatt der Landesärztekammer Brandenburg | 20. Jahrgang | Juli/August 2010

7-8 | 2010



**Ärzte spenden für  
Kindernachorgeklinik  
Seite 6**

Landesärztekammer Brandenburg  
Dreifertstr. 12 03044 Cottbus  
0100530803414021#1128#15xx



Entgelt  
bezahlt

Wenn unzustellbar, zurück!

Herrn  
Dr. rer. nat. Dirk Roggenbuck  
Fontanestr. 5  
15344 Strausberg

**Jobbörse: Brandenburg wirbt um  
Ärzte aus Österreich**

Seite 5

**Termine: Prüfungen der Medizini-  
schen Fachangestellten**

Seite 7

**Informiert: Online-Fortbildungs-  
kalender mit allen Kursangeboten**

Seite 10

**Vorgestellt: Einblick in die Arbeit  
der Ruppiner Kliniken**

Seite 20

FÜR DIE TÄGLICHE PRAXIS

# Autoimmune Polyneuropathien

Thomas Talaska<sup>1</sup>, Claudia Pincus<sup>2</sup>, René-Louis Humbel<sup>3</sup>, Dirk Roggenbuck<sup>4</sup>, Karsten Conrad<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Institut für durch Zecken übertragbare Krankheiten e.V. Brieskow-Finkenheerd

<sup>2</sup>Praktische Ärztin, Bernau

<sup>3</sup>LLIP Laboratoire Luxembougeois d'Immuno-Pathologie, Esch-sur-Alzette, Luxembourg

<sup>4</sup>Medipan GmbH, Dahlewitz

<sup>5</sup>Institut für Immunologie der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität Dresden

Polyneuropathien (PNP) sind axonal degenerative oder demyelinisierende Erkrankungen des peripheren Nervensystems mit Befall mehrerer Nerven. Es können motorische, sensible oder vegetative Nerven mit den dazugehörigen Zell- und Hüllstrukturen (Peri- und Epineurium) sowie den sie versorgenden Blut- und Lymphgefäßen isoliert oder in unterschiedlicher Kombination betroffen sein. Die Symptomatik ist abhängig von der betroffenen Körperregion, dem Schädigungstyp (axonal oder demyelinisierend) und dem betroffenen Nervenfasertyp. Die entsprechenden Schädigungen können symmetrisch oder asymmetrisch auftreten. Polyneuropathien können akut, subakut oder chronisch verlaufen. Das Spektrum der Verlaufsformen reicht von milden, selbstlimitierten bis hin zu schwerwiegenden lebensbedrohlichen Schädigungen.

Polyneuropathien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Es wird geschätzt, dass ca. 0,05 % der Bevölkerung an einer PNP leiden. Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter. So sind bei über 55-Jährigen bis zu 3 % betroffen. Polyneuropathien haben ein weites Spektrum an Ursachen (ca. 250), jedoch sind heute Diabetes mellitus (ca. 30 %) und Alkohol (ca. 20 %) die häufigsten Auslöser in den Industrieländern (Tabelle 1). Unbefriedigend ist, dass 20-30 % aller Fälle ursächlich ungeklärt bleiben. Dabei sollte man aber nicht vergessen,

Erworbene PNP	Beispiele
Infektiös	Lepra, Borrelien, Varizella-Zoster-Virus, Rickettsien, FSME, Masern, Lues III, HIV
Metabolisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus (diabetische PNP: häufigste PNP!)</li> <li>• Chronisches Nierenversagen (urämische PNP)</li> <li>• Chronische Lebererkrankungen (hepatische PNP)</li> <li>• Chronische Schilddrüsenerkrankungen (thyrogene PNP)</li> </ul>
Toxisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkoholabusus (alkoholtoxische PNP: zweithäufigste PNP)</li> <li>• Lösungsmittel</li> <li>• Blei, Thallium, Arsen</li> </ul>
Medikamentös	Zytostatika, Antibiotika, Antirheumatika, Antiepileptika, Antidepressiva
Malabsorption und Vitaminmangel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funikuläre Myelose (Vitamin-B12-Mangel)</li> <li>• Beri-Beri (Vitamin-B1-Mangel)</li> <li>• Pellagra (Vitamin-B3-Mangel)</li> <li>• Glutensensitive Enteropathie (Zöliakie)</li> <li>• Kurzdarmsyndrom</li> </ul>
Immunvermittelt (autoimmun) (s. Tabelle 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PNP bei systemischen Autoimmunerkrankungen (SLE, Sjögren-Syndrom, RA)</li> <li>• PNP bei Vaskulitis (Panarteriitis nodosa, Churg-Strauss-Syndrom)</li> <li>• Immunologisch bedingte Polyradikulitis (Formenkreis der Guillain-Barré-Syndroms)</li> <li>• PNP bei Gammopathien</li> <li>• Paraneoplastische PNP</li> </ul>
Genetisch bedingte PNP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M. Fabry</li> <li>• Charcot-Marie-Tooth-Syndrom (CMTS)</li> <li>• Hereditäre motorische und sensible Neuropathien (HMSN)</li> <li>• Akute intermittierende Porphyrie</li> </ul>

Tabelle 1: Mögliche Ursachen einer Polyneuropathie (Auswahl)

dass auch in Mitteleuropa eher seltene Ursachen differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen sind, wie zum Beispiel Vitamin B1-Mangel (Beri-Beri). Bei ungeklärter Ursache einer PNP sollte immer auch an eine immunvermittelte Erkrankung gedacht und auf Autoantikörper gegen neurale Strukturen wie z.B. Ganglioside getestet werden.

## Borreliose und Polyneuropathien

Wir sind in der Praxis häufig mit dem Problem konfrontiert, dass Patienten nach einer behandelten Borreliose oder auch nur serologisch nachgewiesener und trotzdem behandelter Borrelien-Infektion ohne klinisches Korrelat über polyneuropathische Beschwerden, insbesondere Paraesthesien, Dysaesthesien, Ataxien und Sensibilitätsverluste klagen. Dies wird durch die Patienten dann auf eine ungenügende Therapie der Infektion zurückgeführt bzw. eine erneute Antibiotika-Therapie für

„notwendig erachtet“. Nach jetzigem Kenntnisstand ist jedoch eine PNP nur in Assoziation mit dem klinischen Bild einer Acrodermatitis chronica atrophicans im atrophischen Stadium bei einer Borreliose anzutreffen. Es gibt bei anderen Manifestationen der Borreliose keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Infektion und (oft isolierten) polyneuropathischen Beschwerden. Selten sehen wir eine Borrelienbedingte Mononeuritis multiplex, dann aber meist auch assoziiert mit ausgeprägten radikulären Schmerzen. Diese spricht als akut verlaufende Borreliose gut auf eine Antibiotika-Therapie an, neigt aber zu Rezidiven mit entsprechendem Beschwerdebild. Gelegentlich sollte man die auch in Deutschland beschriebene Zecken-Praralyse differenzialdiagnostisch mit in Betracht ziehen. Diese Symptomatik wird durch ein Neurotoxin (Holocyclotoxin), ein Prolin-reiches Glycoprotein aus den Speicheldrüsen von weiblichen Zecken verursacht. Das klinische Bild ist ähnlich

dem eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS). Einzige Therapieoption ist die Entfernung der Zecke oder des an der Stichstelle verbliebenen Hypostoms mit den noch daran befindlichen Speicheldrüsen der Zecke. Die Morbidität kann bis zu 12 % betragen, wenn die Zecke nicht entfernt wird.

In einem signifikanten Teil unseres Patientenguts mit polyneuropathischen Beschwerden kann aber trotz klinischem Ausschluss einer Borreliose-Manifestation eine PNP bzw. Demyelinisierung elektrophysiologisch und klinisch gesichert werden, ohne eine definierte Ursache finden zu können. Mit der Einführung multiparametrischer Tests für den Nachweis eines breiten Spektrums von Anti-Gangliosid-Antikörpern haben wir nun ein Instrument zur Verfügung, serologisch den Verdacht auf eine PNP mit autoimmuner Genese erhärten zu können. In unserem selektierten Patientengut, dass primär mit dem Verdacht auf eine PNP durch Borreliose überwiesen wurde, konnten wir, nach Ausschluss anderer infektiöser sowie diabetischer und alkoholtoxischer Genesen, im Serum in ca. 30 % der Fälle Anti-Gangliosid-Antikörper nachweisen. Mit Hilfe des immunologischen Befundes sollte es auch möglich sein, eher aufwändige Therapieoptionen wie z.B. die i.v.-Immunglobulin-Therapie oder Plasmapherese besser zu begründen und gezielter einzusetzen (S1-Leitlinie Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, AWMF-Nr. 030/130, 2008). Für die Betreuung dieser Patienten bieten sich spezialisierte Zentren an, welche sich mit der Diagnostik und Therapie der verschiedenen Formen immunvermittelter PNP beschäftigen.

**Ganglioside sind autoantigene Zielstrukturen von Antikörpern bei Patienten mit immunvermittelten Polyneuropathien**

Ganglioside gehören zur Gruppe der Glycosphingolipide und machen ca. 6 % aller Lipide im Nervensystem aus. Ganglioside sind essenzielle Bestandteile der Zellmembranen der Schwannschen Zellen, des Myelins und des Axolemm und auch an synaptischen

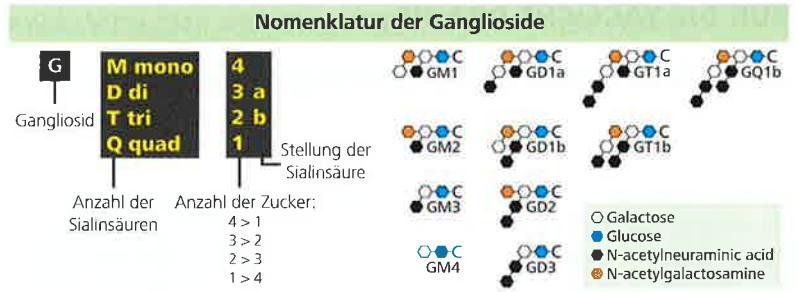


Abb. 1: Klassifikation und Struktur von Gangliosiden nach Svennerholm, 1956 (links) und schematische Darstellung der Grundstruktur wichtiger autoantigener Ganglioside (rechts).

Membranen, Ranvierschen Schnürringen und neuromuskulären Endplatten zu finden. Die im Nervensystem exprimierten Ganglioside sind recht heterogen: Die Nomenklatur der Ganglioside folgt der von Svennerholm 1956 vorgeschlagenen und ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Im Falle einer PNP kann das Immunsystem spezifisch pathogenetisch wirksame Autoantikörper (Abb. 2) oder T-Zellen gegen diese sialinisierte Oligosaccharidstruktur bilden.

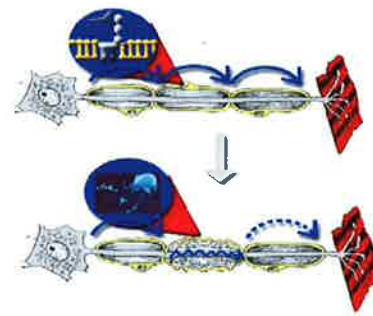


Abb. 2: Schädigung der Erregungsleitung durch autoimmune Zerstörung der Schwann-Zellen.

Die Funktion der Ganglioside ist noch nicht vollständig geklärt. Sie scheinen eine Rolle bei der Etablierung von Zellkontakten, der neuronalen Informationsübertragung und der Erkennung von Nervenzellen durch das Immunsystem zu spielen. Sie sind aber auch Rezeptoren von (bakteriellen) Toxinen. Ähnliche Strukturen finden sich an der Oberfläche von Mikroorganismen. Bei klinisch apparenten aber auch inapparenten Infekten mit bestimmten Mikroorganismen können Antikörper und/oder T-Zellen gebildet werden, die mit den Gangliosiden von Axonen oder Markscheiden der Nerven kreuz reagieren und somit einen blockierenden oder entzündlich-degenerativen Prozess am peripheren Nervensystem

hervorrufen können. Die chronischen Folgen sind Axonschädigungen oder Demyelinisierung, die ein entsprechendes klinisches Beschwerdebild hervorrufen können. Ein solcher Mechanismus ist z.B. für Campylobacter jejuni-Infektion und Einwicklung eines GBS gut belegt.

**Diagnostische Relevanz von Autoantikörpern gegen Ganglioside**

Autoantikörper gegen Ganglioside sind serologische Marker für idiopathische oder postinfektiöse (Campylobacter jejuni, Cytomegalievirus) autoimmune Polyneuropathien. Die diagnostische Relevanz der verschiedenen Anti-Gangliosid-Antikörper ist abhängig von Epitopspezifität, Isotyp und Titer. Während Anti-GM1-Antikörper vom IgM-Typ auch bei anderen Erkrankungen vorkommen können, sind z.B. Anti-GQ1b-Antikörper vom IgG-Typ hochspezifisch für bestimmte

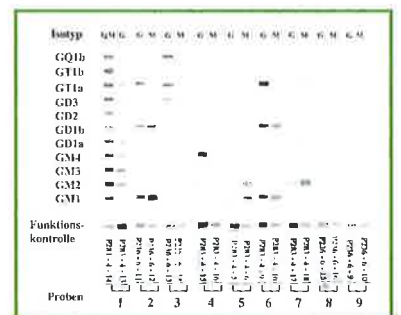


Abb. 3: Beispiele für Anti-Gangliosid-Autoantikörperprofile. (1) Multireaktives Serum eines Patienten mit multifokaler motorischer Neuropathie (MMN); (2) Serum eines GBS-Patienten mit Anti-GM1-, anti-GD1b- (IgG und IgM) sowie anti-GT1a-IgG-Antikörpern; (3) Serum eines MFS-Patienten mit Anti-GQ1b-, Anti-GT1a- und Anti-GD3-IgG-Antikörpern; (4-6) Anti-Gangliosid-Autoantikörper bzw. Autoantikörperprofile bei unklassifizierten PNP; (7-8) Anti-Gangliosid-Antikörper bei 2 SLE-Patienten; (9) Negativkontrolle.

	GM1	GM2	GM3	GM4	GD1a	GD1b	GD2	GD3	GT1a	GT1b	GQ1b	Sulfatid
GBS/AIDP	IgG>IgM				IgG	IgG				IgG		
GBS/AMAN und AMSAN	IgG				IgG	IgG				IgG		
GBS nach CMV-Infektion	IgM	IgM			IgM	IgM						
GBS mit Ataxie						IgG			IgG		IgG	
GBS mit ONS	IgG				IgG				IgG		IgG	
GBS mit Ophthalmoplegie									IgG		IgG	
MFS						IgG		IgG	IgG	IgG	IgG	
Bickerstaff-Enzephalitis									IgG		IgG	
CANOMAD, chronisch sensorisch-ataktische Neuropathie			IgM		IgM	IgM	IgM	IgM	IgM	IgM	IgM	
MMN	IgM	IgM	IgM		IgM	IgM						
CIDP	IgM	IgM	IgM		IgM	IgM						IgM
Motorische Neuropathie mit monoklonaler IgM-Gammopathie	IgM					IgM						

Abkürzungen: AIDP: akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie; AMAN: akute Motor-Axonale Neuropathie; AMSAN: akute Motor-Sensorische axonale Neuropathie; CANOMAD: chronische ataktische Polyneuropathie, Ophthalmoplegie, monoklonales IgM-Protein, Kälteagglutinin, Disialosyl-Antikörper; CIDP: Chronische demyelinisierende Polyneuropathie, CMV: Cytomegalievirus; GBS: Guillain-Barré-Syndrom, MFS: Miller-Fisher-Syndrom, MMN: Multifokale motorische Neuropathie; ONS: akute Parese der oropharyngealen Nacken- und Schultermuskulatur unter Aussparung der Extremitäten.

**Tabelle 2: Anti-Gangliosid-Autoantikörper bei autoimmunen Polyneuropathien (GELB: Hauptreaktivitäten, GRÜN: Nebenreaktivitäten, z.T. bedingt durch Kreuzreaktivität mit dem Hauptantigen)**

Formen autoimmuner PNP. Die diagnostische Spezifität steigt mit dem Titer der jeweiligen Autoantikörper und der simultanen Expression von mehreren Anti-Gangliosid-Antikörpern. Eine Anti-Gangliosid-Antikörperprofilanalytik (z.B. mittels Line-Immunoassays; s. Abb. 3) ist daher der Bestimmung einzelner Autoantikörper vorzuziehen.

Neben den in der Tabelle 2 aufgezeigten Anti-Gangliosid-Antikörperprofilen kann man in der Routinepraxis weitere Konstellationen von Anti-Gangliosid-Antikörpern finden (z.B. das isolierte Auftreten von Anti-GT1a oder Anti-GM4), deren klinische Assoziation noch der Klärung bedarf.

**Konsequenzen für die Praxis**

Die Therapie der PNP umfasst die Behandlung der Grunderkrankung, die medikamentöse Linderung des polyneuropathischen Schmerzes sowie die Linderung der Symptomatik durch physikalische Therapien. Die Abklärung der Grunderkrankung über Anamnese, klinisch-neurologische, elektrophysiologische sowie labormedizinische Untersuchungen sollte daher schnellstmöglich erfolgen.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Autoimmunerkrankungen können autoimmune PNP selbstlimitierend verlaufen oder durch entsprechende Immuntherapien geheilt werden. Eine schnelle Abklärung der Ursache ist daher besonders bei schwerwiegenden lebensbedrohlichen Schädigungen oder chronisch progredienten Verläufen erforderlich.

Die Bedeutung dieser Autoantikörper für die Routinediagnostik wird derzeit jedoch noch kontrovers diskutiert. Die Gründe hierfür sind vielfältig und reichen von mangelnden Kenntnissen oder fehlender Akzeptanz bis hin zu objektiven labortechnischen Aspekten bei der Bestimmung einzelner Gangliosid-Antikörper.

Je nach Spezifität der Anti-Gangliosid-Antikörper kann die klinische Wertigkeit recht unterschiedlich ausfallen. Während GM1-Antikörper (v.a. IgM) bei verschiedenen PNP sowie anderen Erkrankungen und auch (meist in niedrigeren Titern) bei Gesunden vorkommen, sind z.B. GQ1b-Antikörper vom IgG-Typ hoch spezifisch für das MFS. Bezüglich Spezifität für autoimmune PNP besteht eine Assoziation mit der

Höhe der Antikörpertiter sowie der Anzahl der nachweisbaren Gangliosid-Antikörper. So können Autoantikörperbestimmungen eine wertvolle Hilfe in der Diagnostik und Differenzierung autoimmuner PNP darstellen und sollten bei Ausschluss anderer Ursachen für sensible und/oder motorische Reiz- und Ausfallerscheinungen, aber auch autonome Ausfallerscheinungen bestimmt werden. Darüber hinaus ist eine breitere Analytik von Anti-Gangliosid-Antikörpern bzw. -Antikörperprofilen die Grundlage der weiteren Erforschung zum Spektrum und zur Pathogenese autoimmuner PNP. Eine serologisch-klinische Klassifikation auf der Basis unterschiedlicher Pathomechanismen könnte künftig helfen, die Therapie unter Einbeziehung von Biologika (z.B. auch B-Zelldepletion) weiter zu optimieren.

**Kontakt:**  
 Dr. med. Thomas Talaska  
 Georg-Schacht-Straße 23  
 15848 Brieskow-Finkenheerd  
 E-Mail: talaska.thomas@googlegmail.com