

## Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/064 Entwicklungsstufe: 1

## Zitierbare Quelle:

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff, ISBN 978-3-13-132414-6; Georg Thieme Verlag Stuttgart

## Paraneoplastische Syndrome

### Was gibt es Neues?

- Von einer europäischen Konsensusgruppe wurden neue Diagnosekriterien für "paraneoplastische neurologische Syndrome" vorgeschlagen, die zwischen einem "definitiven" oder "möglichen" paraneoplastischen Syndrom unterscheiden (**B**).
- Der Stellenwert des Ganzkörper-FDG-PET zur Tumorsuche bei einem Antikörper-positiven Patienten ist belegt und kann gegenüber Kostenträgern wissenschaftlich begründet werden (**B**).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Nach den neuen Diagnosekriterien genügt der Nachweis einer "klassischen" Antikörperreaktion (Anti-Hu, Yo, Ri, Ma, Ta, CV2, Amphiphysin) zur Diagnose eines "definitiven" paraneoplastischen Syndroms, auch wenn bisher kein Tumor diagnostiziert wurde (**B**).
- Die Antikörperbestimmungen sollten auf zwei unabhängigen Labormethoden (Blot und Histochemie) beruhen, eine genügt nicht (**B**).
- Die Antikörper-Spezifität hilft bei einer gezielten Tumorsuche; eine breite Tumordiagnostik sollte ein FDG-PET beinhalten (**B**).
- Die Therapie besteht aus einer Kombination von symptomatischer, Tumor-orientierter sowie immunmodulatorischer Therapie (**B**).

## 1. Definition

Während früher die Diagnose eines paraneoplastischen Syndroms (PNS) eine Ausschlussdiagnose darstellte, wenn keine andere Differenzialdiagnose gestellt werden konnte, ist ein PNS heute nach den Diagnosekriterien des europäischen Netzwerks ("PNS Euronetwork") eine nach klaren positiven Kriterien zu stellende Diagnose. Hierbei kann zwischen einem **definitiven** und einem **möglichen** paraneoplastischen Syndrom unterschieden werden (Graus et al. 2004). Die für die Diagnosestellung relevanten klinischen Fragen sind:

1. Liegen andere Differenzialdiagnosen vor (**Tab. 1**)?
2. Ist das neurologische Syndrom "**klassisch**" paraneoplastisch, d. h. also relativ häufig mit einem Tumor assoziiert (**Tab. 2**)?
3. Liegen **gut charakterisierte**, d. h. mindestens von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen beschriebene und an einer ausreichenden Anzahl von Patienten und Kontrollen getestete Antikörper-Reaktivitäten vor, die bestimmte Antigene in Neuronen und Tumoren erkennen (neuroonkonale oder antineuronale Antikörper, **Tab. 3**)?
4. Ist ein für dieses neurologische Syndrom **typischer Tumor** diagnostiziert (**Tab. 4**)?
5. **Wann** im Verhältnis zum Beginn des neurologischen Syndroms wurde der Tumor diagnostiziert?
6. **Bessert** sich das neurologische Syndrom unter Tumortherapie?

Anhand der Antworten auf diese Fragen kann dann mittels des Flussdiagramms (**Abb. 1**) die Ebene der diagnostischen Sicherheit bestimmt werden.

**Tabelle 1:** Differenzialdiagnosen paraneoplastischer Syndrome

Paraneoplastisches Syndrom	Differenzialdiagnosen	Paraneoplastische Antikörper* und assoziierte Tumoren
Limbsche Enzephalitis	Infektiös, v. a. Herpes-Enzephalitis Autoimmunologisch, z. B. Anti-VGKC positiv Hirntumor Demenz	<b>Hu</b> (SCLC, Prostatakarzinom, Neuroblastom) <b>Ta</b> (Seminom) <b>Ma</b> (verschiedene) CV2/Anti-CRMP5 (SCLC, Thymom) <b>Anti-Amphiphysin</b> (SCLC) ANNA-3 (Lunge) NMDA-R (Ovar)
Rhombenzephalitis	Infektiöse Enzephalitis, z. B. Listerien, Toxoplasmose Basale Meningitis	<b>Hu</b> (SCLC, Prostatakarzinom, Neuroblastom)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

	Miller-Fisher-Syndrom Myasthenia gravis Hirntumor	<b>Ta</b> (Seminom) <b>Ma</b> (verschiedene) <b>Ri</b> (Mamma-, Ovarialkarzinom) <b>CV2/Anti-CRMP5</b> (SCLC, Thymom) <b>Anti-Amphiphysin</b> (SCLC) ANNA-3 (Lunge)
Opsoklonus-/ Myoklonus-Syndrom	Opsoklonus: viral, medikamentös Myoklonien: physiologisch, hereditär, sporadisch, Epilepsie-Syndrome, Enzephalopathien verschiedener Ätiologie, degenerative Erkrankungen (spinozerebelläre Ataxien u. a.)	<b>Hu</b> (SCLC, Prostatakarzinom, Neuroblastom) <b>Yo</b> (Mamma-, Ovarialkarzinom) <b>Ta</b> (Seminom) <b>Ma</b> (verschiedene) <b>Ri</b> (Mamma-, Ovarialkarzinom) <b>CV2/Anti-CRMP5</b> (SCLC, Thymom) ANNA-3 (Lunge)
Myelitis	Infektiös Parainfektiös MS	<b>Hu</b> (SCLC, Prostata-Ca, Neuroblastom)
Subakute Kleinhirndegeneration	Genetisch Infektiös (Epstein-Barr-Virus) Äthyltoxisch	<b>Hu</b> (SCLC, Prostata-Ca, Neuroblastom) <b>Yo</b> (Mamma-, Ovarialkarzinom) <b>Ta</b> (Seminom) <b>Ma</b> (verschiedene) Tr (Morbus Hodgkin) <b>CV2/Anti-CRMP5</b> (SCLC, Thymom) <b>Anti-Amphiphysin</b> (SCLC) ANNA-3 (Lunge) PCA-2 (Lunge) Zic4 (Lunge)
Retinopathie	Vaskulär Neuritis N. optici	Anti-Recoverin (Lunge) <b>Hu</b> (SCLC, Prostatakarzinom, Neuroblastom)
Subakute sensible Neuropathie	CIDP MGUS anti-MAG-Neuropathie	<b>Hu</b> (SCLC, Prostatakarzinom, Neuroblastom) <b>CV2/Anti-CRMP5</b> (SCLC, Thymom) ANNA-3 (Lunge) Anti-Amphiphysin (SCLC)
Autonome Neuropathie	Diabetes mellitus GBS CIDP	<b>Hu</b> (SCLC, Prostatakarzinom, Neuroblastom) <b>CV2/Anti-CRMP5</b> (SCLC, Thymom) ANNA-3 (Lunge) <b>Anti-Amphiphysin</b> (SCLC)
Motoneuronerkrankungen	Multifokale motorische Neuropathie ALS	<b>Hu</b> (SCLC, Prostatakarzinom, Neuroblastom) <b>CV2/Anti-CRMP5</b> (SCLC, Thymom) ANNA-3 (Lunge) <b>Anti-Amphiphysin</b> (SCLC)
Neuromyotonie	Krampi Myotonie	Keine paraneoplastischen Ak (SCLC, Thymom, Morbus Hodgkin)
Stiff-Man-/Stiff-Person- Syndrom	Myotonie	Anti-Amphiphysin (Mammakarzinom)
Lambert-Eaton-Myasthenie- Syndrom	Myasthenia gravis	<b>Hu</b> (SCLC, Prostatakarzinom, Neuroblastom) <b>Anti-Amphiphysin</b> (SCLC) AGNA/SOX1 (SCLC)
Myasthenia gravis	Autoimmun Medikamenten-induziert Kongenital LEMS	Anti-Titin (Thymom)
Polymyositis/ Dermatomyositis	Myopathie, z. B. durch Steroide	Polymyositis: keine Ak bekannt (Non-Hodgkin Lymphom, Lunge, Blase) Dermatomyositis: keine Antikörper bekannt (Ovar, Lunge, Pankreas, Magen, Kolon, Non-Hodgkin Lymphom)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

\* Die **fett gedruckten** Antikörper bestimmen ein "definitives PNS" (Graus et al. 2004).

**Tabelle 2:** Klassische paraneoplastische neurologische Syndrome

<p><b>Syndrome des ZNS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Limbische Enzephalitis</li> <li>○ Subakute Kleinhirndegeneration</li> <li>○ Opsoklonus-Myoklonus</li> <li>○ Tumor-assoziierte Retinopathie</li> <li>○ Melanom-assoziierte Retinopathie</li> <li>○ Stiff-Person-Syndrom</li> </ul> <p><b>Syndrome des PNS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Subakute sensible Neuropathie</li> <li>○ Chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion</li> </ul> <p><b>Syndrome der neuromuskulären Synapse und des Muskels</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom</li> <li>○ Dermatomyositis</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tabelle 3:** Gut charakterisierte antineuronale Antikörper

Antikörper	Anzahl der berichteten Patienten	Neurologische Syndrome	Typischerweise damit assoziierte Tumoren
Anti-Hu (ANNA1)	> 600	Sensorische Neuronopathie Chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion Kleinhirndegeneration Limbische Enzephalitis Enzephalomyelitis	SCLC
Anti-Yo (PCA1)	> 200	Kleinhirndegeneration	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom
Anti-CV2 (CRMP5)	> 100	Chorea Sensible Neuropathie Chronische gastrointestinale Pseudoobstruktion Kleinhirndegeneration Limbische Enzephalitis	SCLC, Thymom
Anti-Ri (ANNA2)	~60	Hirnstamm-Enzephalitis	Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom
Anti-Ma2 (Ma/Ta)	~60	Limbische Enzephalitis Hirnstamm-Enzephalitis Kleinhirndegeneration	Seminom, Bronchialkarzinom
Anti-Amphiphysin	~20	Stiff-Person-Syndrom Verschiedene	Mammakarzinom SCLC

**Tabelle 4:** Symptomatische Therapieoptionen paraneoplastischer neurologischer Erkrankungen

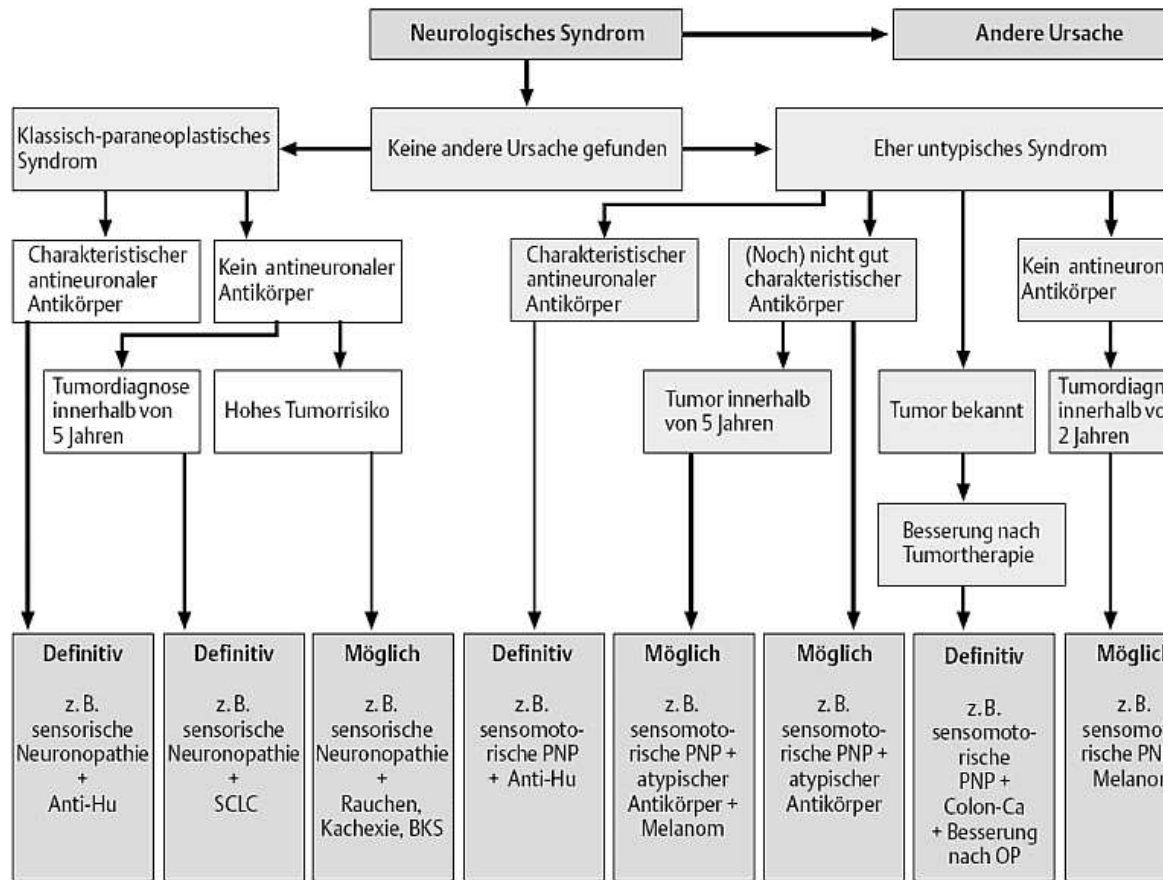
Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom	↑↑ ⇔	3,4-Diaminopyridin (bis 60 mg/d) Pyridostigmin (bis 600 mg/d)
Opsoklonus	⇔ ⇔	Clonazepam (3 × 0,5-2 mg/d) Propranolol (3 × 40-80 mg/d)
Myoklonus	⇔ ⇔ ⇔ ⇔	Trihexyphenidyl (3 × 1 mg bis 35 mg/d) Clonazepam (3 × 0,5-2 mg/d) Benzatropin (3 × 1-3 mg/d) Valproinsäure (2 × 300 bis 3 × 1200 mg/d)
Sensible Neuropathie	↑ ↑ ↑	Gabapentin (100-3600 mg) Prägabalin (75-600 mg) Amitriptylin (bis 75 mg/d)
Limbische Enzephalitis	↑↑ ↑↑	Antiepileptika (aufdosieren bis zur Wirkung oder Nebenwirkung) Antidepressiva
Myasthenia gravis	↑↑	Pyridostigmin (bis 600 mg/d)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Stiff-Person-Syndrom	↑	Diazepam (20-100 mg/d)
Neuromyotonie	↑	Carbamazepin oder Phenytoin (aufdosieren bis zur Wirkung oder Nebenwirkung)

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Diagnostik paraneoplastischer Syndrome.



## 2. Empfohlene Antikörperbestimmungen bei Verdacht auf paraneoplastische Ätiologie

In Abhängigkeit vom neurologischen Syndrom und nach Ausschluss bestimmter Differenzialdiagnosen sollten die in **Tabelle 1** aufgeführten antineuronalen Antikörper-Reaktivitäten im Hinblick auf ein paraneoplastisches Syndrom bestimmt werden. Bei einem negativen Testergebnis ist ein paraneoplastisches Syndrom nicht ausgeschlossen. Bei positivem Testergebnis weisen die Antikörper auf häufige zugrunde liegende Tumoren hin. Weitere assoziierte Tumoren, auch das Vorliegen eines zweiten Tumors, ist nicht ausgeschlossen. Nur die **fett gedruckten** Antikörper bestimmen nach den Diagnosekriterien des PNS Euronetwork ein **definitives** paraneoplastisches Syndrom (Graus et al. 2004). Die klinische Relevanz der anderen Antikörper ist zwar schon von einzelnen Gruppen beschrieben, jedoch noch nicht so eindeutig gegeben wie bei den fett gedruckten.

## 3. Empfehlungen zur Durchführung der Antikörper-Tests

Bei der Diagnostik antineuronaler Autoantikörper gibt es derzeit mehrere Probleme:

- In der Literatur werden zwei Arten der Nomenklatur verwendet, einmal die ersten beiden Buchstaben des Indexpatienten (z. B. Hu für Hull, Yo für Young, Ma für Margret), alternativ die Abkürzung entsprechend der immunhistochemischen Färbung (z. B. ANNA = antinukleäre neuronale Antikörper). **Tabelle 3** gibt beide Varianten an. Wir empfehlen die Nomenklatur nach Posner (Anti-Hu, Yo, Ma etc.), da sie einerseits Antigen-bezogen ist und andererseits eine zusätzliche diagnostische Sicherheit durch Verwendung von zwei unabhängigen Methoden bietet (Immunhistochemie und Immunoblot).
- Mit zunehmender Verfeinerung diagnostischer Methoden und einer wachsenden Anzahl von Patienten werden immer wieder neue antineuronale Antikörper beschrieben. Oft werden diese als Einzelfälle berichtet, ohne dass die diagnostische und klinische Relevanz bekannt ist.
- Die Antikörper-Reaktivitäten sollten mit zwei verschiedenen Methoden bestimmt werden. So können z. B. in der Immunhistochemie Anti-Hu-ähnliche Bindungsmuster gefunden werden, die jedoch mit dem rekombinanten Hu-Antigen nicht reagieren und somit als "atypisch" (ohne bisher bekannte klinische Relevanz) und wahrscheinlich nicht als Anti-Hu eingestuft werden können.
- Viele der auf ihre klinische Relevanz hin gut charakterisierten Antikörper-Reaktivitäten sind erst seit kurzem beschrieben. Daher sind die kommerziell verfügbaren Test oft noch optimierbar. Jedes Testergebnis sollte unbedingt mit einem zweiten

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

- Test anderer Methodik bestätigt werden (Immunhistochemie und Immunoblot).
- Eine internationale Ring-Qualitätskontrolle für die Durchführung dieser Tests, wie für andere Antikörperbestimmungen vorhanden, ist noch nicht eingeführt.
- Die Verwendung unterschiedlicher Testsysteme erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Ziel der Autoantikörperdiagnostik ist eine optimale diagnostische Spezifität und Sensitivität unter ökonomischen Gesichtspunkten. Daher sollte bei der Diagnostik antineuronaler Autoantikörper Folgendes berücksichtigt werden:

- Jedes Serum sollte mittels Immunhistochemie sowie mit Western-Blot untersucht werden. In der Immunhistochemie sollten Schnitte aus z. B. Ratten-Kleinhirn, -Hirnstamm (beides mit zentralen Neuronen), Plexus myentericus (mit peripheren Neuronen, z. B. zur Differenzierung von Anti-Hu und Anti-Ri) und Hep-2 oder Leberzellen zum Ausschluss von ANA verwendet werden. Es muss beachtet werden, dass je nach gesuchter Antikörper-Reaktivität bestimmte Hirnregionen und Fixationsmethoden sensitiver oder weniger sensitiv sind. Im Western-Blot sollten ein Neuronenextrakt oder die einzelnen kommerziell verfügbaren rekombinanten Proteine verwendet werden. Auch hier müssen je nach Testsystem die möglicherweise unterschiedliche Sensitivität und Spezifität der einzelnen Reaktionen beachtet werden.
- Es liegen keine Untersuchungen darüber vor, ob die fluoreszenzmikroskopische oder die lichtmikroskopische Immunhistochemie einen Vorteil in der Autoantikörperdiagnostik bringt. Die initiale Serumverdünnung sollte je nach Testverfahren zwischen 1/50 und 1/200 liegen. Der diagnostisch relevante Cut-off hängt vom verwendeten Färbeverfahren und den verwendeten Mikroskopen ab. Die zusätzliche Bestimmung der Autoantikörper im Liquor mit Bestimmung des Antikörperspezifitätsindex kann eine diagnostische Hilfe darstellen. Fast alle Antikörper-positiven Patienten mit zentraler Symptomatik zeigen eine intrathekale Synthese der spezifischen Antikörper.
- Als Bestätigungstest sollte dann - wie oben bereits erwähnt - die jeweils andere Methode verwendet werden, beispielsweise nach einem immunhistochemischen Verdacht der Western-Blot. Alternativ zum Western-Blot kann für HuD ein ELISA verwendet werden, für die anderen rekombinant verfügbaren Proteine ist dies bisher nicht ausreichend validiert.
- Da es bisher keine allgemein verbindliche Standardisierung der Bestimmung dieser Antikörper und keine Ringversuche gibt, sind viele Studienergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar.

## 4. Empfohlene Tumordiagnostik in Abhängigkeit vom wahrscheinlich zugrunde liegenden Tumor

Kann klinisch oder aufgrund der Antikörper-Reaktivitäten eine bestimmte Tumorlokalisation wahrscheinlich gemacht werden, so hilft folgendes gezieltes diagnostisches Vorgehen

- **SCLC:**  
CT (MRI) Thorax, Bronchoskopie, Sonographie Abdomen, ggf. Skelettszintigraphie, ergänzend NSE, Pro-GRP (nur in Kombination mit NSE)
- **NSCLC:**  
CT (MRI) Thorax, Bronchoskopie, FDG-PET, ggf. Sonographie Abdomen, Skelettszintigraphie, ergänzend CYFRA, CEA, SCC
- **Prostatakarzinom:**  
PSA, rektale Sonographie, ggf. MRT Becken, Skelettszintigraphie
- **Neuroblastom:**
  - a. Katecholamine und Metaboliten im Urin
  - b. CT (MRI) Thorax u. Abdomen
  - c. MIBG-Szintigraphie
  - d. Octreotid-Szintigraphie
  - e. Ggf. FDG-PET
- **Mammakarzinom:**  
Tastbefund, Mammographie in 2 Ebenen, ggf. ergänzend MRT Mamma und Sonographie Mamma, ergänzend Ca15-3, Ca125
- **Ovarialkarzinom:**  
Endovaginale Sonographie, ggf. Laparoskopie, MRT Becken, CT Abdomen, Röntgen Thorax, ergänzend CA125, 72-4
- **Zervix-/Uteruskarzinom:**
  - a. Gynäkologische Untersuchung
  - b. Endovaginale Sonographie, MRT Becken, ggf. CT (MRI) Abdomen, Thorax
- **Keimzell-Tumor Hoden:**
  - a. Tastbefund, Sonographie Hoden, CT (MRI) Abdomen, Thorax
  - b.  $\beta$ HCG, AFP
- **Morbus Hodgkin:**  
Lymphknotenpalpation, CT (MRI) Thorax, Abdomen, ggf. KM-Punktion, Skelettszintigraphie, FDG-PET
- **Thymom:**  
CT (MRI) Thorax

## 5. Therapieempfehlungen

### 5.1 Früher klinischer Verdacht

Die Möglichkeit einer paraneoplastischen Ätiologie sollte bei vielen neurologischen Differenzialdiagnosen mit bedacht werden. Paraneoplastische Syndrome können fluktuieren, benigne verlaufen und psychiatrische und untypische Symptome zeigen. Zusätzlich zu den typischen paraneoplastischen neurologischen Syndromen sollte insbesondere in folgenden Fällen an eine paraneoplastische Erkrankung gedacht werden, wenn die Beschwerden nicht anderweitig ätiologisch zugeordnet werden können (andere Differenzialdiagnosen sind häufiger):

- Depression, Gedächtnisstörung: limbische Enzephalitis
- Fieber unklarer Ätiologie: limbische Enzephalitis

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

- Paralytischer Ileus: autonome Polyneuropathie
- Schwäche und Mundtrockenheit, Potenzstörung: Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom

## 5.2 Rasche Diagnosestellung

Der klinische Verdacht muss möglichst rasch bestätigt werden. Die Antikörper spielen hierbei eine zentrale Rolle. Ein paraneoplastisches Syndrom kann auch ohne den Nachweis eines Tumors oder auch ohne den Nachweis von antineuronalen Antikörpern diagnostiziert werden (**Abb. 1**).

## 5.3 Rasche Tumordiagnose

Bei Patienten ohne bekannten Tumor, jedoch mit einem sehr wahrscheinlichen paraneoplastischen Syndrom ist die rasche Identifizierung des zugrunde liegenden Tumors essenziell, jedoch oft schwierig. Da die natürliche Immunantwort gegen den Tumor biologisch effektiv sein kann, können die Tumoren für lange Zeit klein und klinisch inapparent bleiben (Voltz 2007). Wenn bei einem Antikörper-positiven Patient ein Tumor gefunden wird, der nicht zu dem bekannten Tumorspektrum des entsprechenden Antikörpers passt, muss an die Möglichkeit eines Zweitumors gedacht werden. Das Ganzkörper FDG-PET ist dem CT bei der Tumorsuche bei einem Antikörper-positiven Patienten deutlich überlegen (Linke u. Voltz 2004, Younes-Mhenni et al. 2004).

## 5.4 Tumorbehandlung

Alle therapeutischen Versuche müssen vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass der natürliche Verlauf des paraneoplastischen Syndroms fluktuieren oder indolent verlaufen kann. Außerdem wurden eine spontane Besserung der neurologischen Symptome und sogar eine spontane Tumorregression beschrieben. Sensible Neuropathie oder limbische Enzephalitis reagieren eher auf eine Behandlung (Tumortherapie und/oder Immunmodulation) als z. B. die Kleinhirndegeneration. Die Behandlung der meisten Patienten mit einem paraneoplastischen Syndrom, vor allem des zentralen Nervensystems, ist jedoch schwierig und sollte rasch erfolgen. Die onkologische Behandlung des Tumors ist die Hauptsäule der Behandlung (†) auch der neurologischen Symptome.

## 5.5 Symptomatische Therapieoptionen des paraneoplastischen Syndroms

In Abhängigkeit vom neurologischen Syndrom steht eine Vielzahl symptomatischer Therapiemaßnahmen zur Verfügung. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4.

## 5.6 Immuntherapien

Die Immunmodulation oder -suppression bei Erkrankungen der Peripherie (z. B. LEMS, MG, Myositis, Neuromyotonie) erfolgt nach etablierten Kriterien wie bei nichtparaneoplastischer Ätiologie dieser Syndrome. Auch bei den Erkrankungen des ZNS erscheint eine immunmodulatorische oder immunsuppressive Behandlung aufgrund der Hinweise für eine Autoimmunpathogenese angezeigt. Für das Stiff-Person-Syndrom ist eine Behandlung mit i. v. Immunglobulin indiziert (†). Leider zeigen die bisher verfügbaren Therapieoptionen nur wenig Effekt bei der Mehrheit der Patienten. Deutliche Erfolge bei einzelnen Patienten sind jedoch möglich. Prinzipiell gilt: Je früher die immuntherapeutischen Maßnahmen begonnen werden, desto eher haben sie Aussicht auf Erfolg. Ein Argument gegen die immunsuppressive Therapie ist der mögliche negative Effekt auf das Tumorwachstum. Eine Tumorprogression unter Immuntherapie wird jedoch bei der Mehrzahl der Patienten nicht beobachtet. Eine Vielzahl von Immuntherapien ist bisher versucht worden: Steroide, Protein A Adsorption, i. v. Immunglobuline, Cyclophosphamid, Plasmapherese. Aufgrund des nur fraglichen Erfolges und des Mangels an guten evidenzbasierten Daten empfehlen wir, einen Zyklus Steroidtherapie (⇒) wie bei der Multiplen Sklerose (5 × 500 mg Methylprednisolon i. v.) durchzuführen. Sollte sich hierunter eine Stabilisierung oder gar Besserung der neurologischen Symptome ergeben, kann diese Behandlung alle 6-8 Wochen wiederholt werden (⇒). Nach 1-2 Wochen, in der der Erfolg der Steroidgabe beurteilt werden kann, würden wir im negativen Falle einen Zyklus i. v. Immunglobulin (d. h. 2 g/kg Körpergewicht verteilt über 5 Tage) anschließen (⇒) und erneut mindestens 1-2 Wochen abwarten. Bei weiterhin ausbleibendem Erfolg kann dann im Einzelfall eine Plasmapherese (⇒) oder eine Behandlung mit Cyclophosphamid (z. B. 750 mg i. v./m<sup>2</sup> KOF alle 4 Wochen) erwogen werden (⇒). Als Erfolg ist bereits eine Stabilisierung bei zuvor progredienter Erkrankung anzusehen. Bei weiterer Erfolglosigkeit der Therapie empfehlen wir keine immunologische Dauerbehandlung.

## 6. Schlussbemerkung

Auch wenn paraneoplastische Syndrome relativ selten sind, werden sie derzeit vermutlich häufig übersehen. Hier hilft die Bestimmung einer ständig wachsenden Zahl von antineuronalen Antikörpern dem Neurologen, den klinischen Verdacht zu bestätigen. Liegt eine derartige Reaktivität vor, so muss konsequent nach einem Tumor gesucht werden (einschließlich Ganzkörper FDG-PET und evtl. operativem Vorgehen), da die Tumortherapie auch für die Behandlung der neurologischen Symptome essenziell ist.

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

## Clinical Pathway – Paraneoplastische Syndrome

### Empfohlene Antikörperbestimmung

	Anti-Hu	Anti-Ta	Anti-Ma	Anti-CV2/ CRMP5	ANNA-3	Anti-Yo	Anti-Ri	Anti-Tr	Anti- Recoverin	PCA-2	Anti- Amphiphysin	Anti-Titin
Retinopathie	+								+			
Limbische Enzephalitis	+	+	+	+	+						+	
Fokale Epilepsie	+	+	+	+	+						+	
Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie	+	+	+	+	+	+	+					
Rhombenzephalitis	+	+	+	+	+	+	+				+	
Extrapyramidalmotorische Syndrome	+	+	+	+	+	+					+	
Kleinhirndegeneration	+	+	+	+	+	+		+		+	+	
Myelitis	+										+	
Polyneuropathie	+			+	+						+	
Mononeuropathie	+											
Motoneuronsyndrom	+										+	
LEMS	+										+	
Myasthenia gravis												+
Dermatomyositis*												
Polymyositis*												
Neuromyotomie*												
Stiff-man-Syndrom											+	

\* Spezifische paraneoplastische Antikörper bisher nicht bekannt.



### Häufige Assoziationen Antikörper – Tumoren

	Anti-Hu	Anti-Ta	Anti-Ma	Anti-CV2/ CRMP5	ANNA-3	Anti-Yo	Anti-Ri	Anti-Tr	Anti- Recoverin	PCA-2	Anti- Amphiphysin	Anti-Titin
Lunge	+		+	+	+				+	+	+	
Prostatakarzinom	+											
Neuroblastom	+											
Seminom		+										
Thymom				+								+
Mammakarzinom			+			+	+					
Ovarialkarzinom			+			+	+				+	
Morbus Hodgkin								+				

## Literatur

1. Antoine JC, Cinotti L, Tilikete C, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of cancer in patients with paraneoplastic neurological syndrome and anti-Hu antibodies. *Ann Neurol* 2000;48:105-108.
2. Blaes F, Strittmatter M, Merkelbach S, et al. Intravenous immunoglobulins in the therapy of paraneoplastic neurological disorders. *J Neurol* 1999;246:299-303.
3. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:4529-4536.
4. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
5. Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
6. Rauer S, Kaiser R. Enzyme linked immunosorbent assay using recombinant HuD-autoantigen for serodiagnosis of paraneoplastic neurological syndromes. *Acta Neurol Scand* 2001;103:248-254.
7. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *JNNP* 2004;75: 1135-1140.
8. Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124:1138-1148.
9. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: tumor association, neurological symptoms, and immunological findings in 50 patients. *Brain* 2000;123:1481-1494.
10. Hoffmann LA, Jarius S, Pellkofer HL, et al. Anti-Ma and anti-Ta associated paraneoplastic neurological syndromes: Twenty-two newly diagnosed patients and review of previous cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008, Jan 25 [Epub ahead of print]
11. Linke R, Voltz R. FDG-PET paraneoplastic syndromes. *Recent Results Cancer Res* 2008;170:203-211.
12. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: An update on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Lancet Neurology* 2002;1: 294-305.
13. Voltz R. Can antibodies in serum predict the presence of microscopic tumors? *Neurology* 2007;68:887-888.
14. Voltz R, Dalmau J, Posner JB, et al. T cell receptor analysis in anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *Neurology* 1998; 51:1146-1150.
15. Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serological marker of paraneoplastic limbic and brainstem encephalitis in patients

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

- with testicular cancer. N Engl J Med 1999;340:1788-1795.
16. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, et al. for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 2006;13:682-690.
  17. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. Brain. 2004;127(Pt 10):2331-2338.
- 

## Verfahren zur Konsensbildung

### Expertengruppe

PD Dr. F. Blaes, Klinik für Neurologie, Universität Gießen  
Prof. Dr. S. Rauer, Klinik für Neurologie, Universität Freiburg  
Prof. Dr. R. Voltz, Klinik für Palliativmedizin, Universität Köln  
Prof. Dr. M. Weller, Klinik für Neurologie, Universität Zürich

**Federführend:** Prof. Dr. R. Voltz, Klinik für Palliativmedizin, Universität zu Köln  
E-Mail: [raymond.voltz@uk-koeln.de](mailto:raymond.voltz@uk-koeln.de)

Die Konsensfindung erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Prozesses (mehrfache Zirkulation via E-Mail. Kommentare der ÖGN (Prof. W. Grisold, Wien) und der SGN (Prof. U. Roelcke, Aarau) wurden berücksichtigt.

### Erstellungsdatum:

07/2002

### Letzte Überarbeitung:

10/2008

### Nächste Überprüfung geplant:

k.A.

---

XXXXXXXXXX Beachte [Präambel](#) zu den Leitlinien Neurologie XXXXXXXXXXXX

---

Zurück zum [Index Leitlinien der Dt. Ges. für Neurologie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

---

**Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung** übernehmen.

---

**Stand der letzten Aktualisierung: 10/2008**

© **Deutsche Gesellschaft für Neurologie**

**Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)**

**HTML-Code aktualisiert: 16.06.2009; 14:16:02**

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.