

Kapitel: Hirntumoren

Paraneoplastische neurologische Syndrome

Entwicklungsstufe: S1 mit interdisziplinärer

Abstimmung

Veröffentlicht: September 2012

Überarbeitet: Januar 2015

Online seit: 8. Januar 2015

Gültig bis: 2016 oder bis zur nächsten Revision

AWMF-Registernummer: 030/064

Federführend

Dr. Frank Leypoldt, Kiel

frank.leypoldt@uksh.de

24.11.2016: Gültigkeit der Leitlinie nach
inhaltlicher Überprüfung durch das
Leitliniensekretariat verlängert bis 29.9.2017

Inhaltsverzeichnis

- [Was gibt es Neues?](#)
- [Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick](#)
- [Einführung](#)
- [Definition und Klassifikation](#)
- [Diagnostik](#)
- [Therapie](#)
- [Versorgungskoordination](#)
- [Redaktionskomitee](#)
- [Methodik der Leitlinienentwicklung](#)
- [Literatur](#)

Bitte beachten Sie:

Das Kapitel "Was gibt es Neues" wurde überarbeitet. Der Abschnitt "Literatur" ist ergänzt worden. Stand: Januar 2015

Was gibt es Neues?

- Europäische Registerdaten aus dem PNS Euronet (<http://www.pnseuronet.org>) geben erstmals einen umfassenden Überblick über die Prävalenz der verschiedenen klinischen paraneoplastischen neurologischen Syndrome und Antikörper in Europa (Giometto et al. 2010).
- Europäische Richtlinien für die Durchführung der Tumorsuche bei paraneoplastischen neurologischen Syndromen empfehlen ein abgestuftes Vorgehen je nach wahrscheinlicher Tumorlokalisation (Titulaer et al. 2010).
- Beim Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) reichen 2 Jahre Follow-up ohne Tumornachweis zum Ausschluss einer paraneoplastischen Genese aus (Titulaer et al. 2008).
- Ein neuer Score differenziert die paraneoplastische von der idiopathischen Form. Dieser beinhaltet klinische Parameter: Alter, Nikotingebrauch, Karnofsky Index, bulbäre Symptome, autonome Symptome. Ein Score ≥ 3 sagt mit einer mehr als 90%igen Wahrscheinlichkeit ein zugrundeliegendes, kleinzelliges Bronchialkarzinoms (SCLC) vorher.
- SOX-1-Ak unterscheiden mit einer Spezifität von 95 % und einer Sensitivität von 67 % zwischen einem paraneoplastischen LEMS bei kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC) und einem idiopathischen LEMS (Titulaer et al. 2009).
- Neue klinische und elektrophysiologische diagnostische Kriterien für die paraneoplastische sensorische Neuronopathie wurden veröffentlicht (Camdessanché et al. 2009).
- Neue therapierelevante Untergruppen der limbischen Enzephalitis (NMDA-R-Ak, GABA(b)-R-Ak, AMPA-R-Ak und VGKC-Komplex-Ak: LGI1-Ak, CASPR2-Ak, Contactin-2-Ak) mit fakultativ paraneoplastischer Genese wurden charakterisiert, diese werden in der Leitlinie der DGN „Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz

sowie Neurosarkoidose" beschrieben.

- Kürzlich wurden in einer Fallserie (n=31) Patienten mit multisegmentalen, meist symmetrischen, paraneoplastischen Myelitiden mit Beteiligung der grauen Substanz beschrieben. Bei diesen fanden sich meist Amphiphysin- oder CV2/CRMP5 Antikörper sowie kleinzellige Bronchialkarzinome oder Mamma-Karzinome. Allerdings war die Prognose trotz Behandlung schlecht.
- Das Antigen der bisher als Anti-Tr bezeichneten Antikörperreaktivität wurde identifiziert. Es handelt sich um den delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor (DNER).
- Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit limbischen Enzephalitiden und Hodgkin-Lymphomen (Ophelia Syndrom) wurde ein Antikörper gegen den metabotropen Glutamatrezeptor 5 (mGluR5) beschrieben.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS) sollen nach den derzeitigen Diagnosekriterien in gesicherte und mögliche paraneoplastische Syndrome eingeteilt werden.
- Relevante Differenzialdiagnosen sollen ausgeschlossen werden.
- Die Bestimmung der paraneoplastischen Antikörper soll in einem in der Diagnostik erfahrenen Labor erfolgen und auf 2 unabhängigen Labormethoden (Immunoblot bzw. Line-Assay und Immunhistochemie) beruhen. Bei Verdacht auf ein PNS sollte auf alle bekannten und etablierten gut charakterisierten Antikörper und möglichst auch auf Anti-Tr untersucht werden.
- Die Art der paraneoplastischen Antikörper leitet die Tumorsuche, die Assoziation mit dem klinischen Syndrom ist geringer.
- Die Tumorsuche erfolgt abgestuft nach vermuteter Tumorlokalisation. Das Ganzkörper-FDG-PET-CT ist nicht Bestandteil der Primärdiagnostik der PNS, kann aber in der sekundären oder tertiären Diagnostik sinnvoll sein. Das Ganzkörper-FDG-PET-CT ist beim Nachweis von nicht metastasierten Hauttumoren und differenzierten Teratomen wenig sensitiv.
- Die Therapie besteht in erster Linie in der Tumorthherapie.
- Obwohl kontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer Immunsuppression fehlen, erfolgt bei fehlendem Tumornachweis meist eine Immunsuppression. Zusätzlich zu einer systemischen Tumorthherapie (= Chemotherapie) kann eine Immunsuppression unter individuellen Gesichtspunkten sinnvoll sein.
- Die Immunsuppression sollte nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit mit üblichen Substanzen oder Verfahren erfolgen. Eine Überlegenheit einzelner Substanzen ist nicht gesichert, üblicherweise beinhaltet das Therapieregime Cyclophosphamid. Ausnahmen hierzu stellen das LEMS (IVIg), das Stiff-Person-Syndrom (s. Leitlinie Stiff-Person-Syndrom) und die Enzephalitiden mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene und GAD dar (NMDA-R-Ak, GABA(b)-R-Ak, AMPA-R-Ak und VGKC-Komplex-Ak; Leitlinie der DGN „Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose“) dar.
- Symptomatische Therapien können hilfreich sein und sollten bei jedem PNS erwogen werden.
- Laut Expertenmeinung sollte bei fehlendem Tumornachweis bei gesichertem PNS nach 3–6 Monaten und dann halbjährlich für mindestens 4 Jahre eine Tumorsuche mit den geeigneten Verfahren durchgeführt werden (Titulaer et al. 2010). Ausnahme: LEMS 2 Jahre (Titulaer et al. 2008).
- Paraneoplastische Antikörper (meist niedrigtitrig) treten auch bei Patienten mit Tumoren ohne neurologische Symptome auf und sind dann nicht Ausdruck eines PNS.

Einführung

Inhalte dieser Leitlinie sind Aussagen zu Diagnostik und Therapie von paraneoplastischen neurologischen Syndromen (PNS). Durch die Empfehlungen soll die Qualität der Behandlung und Betreuung von Erkrankten verbessert und die Anwendung sinnvoller Verfahren in der Diagnostik gestärkt werden. Die Leitlinie ist aufgrund der hohen Versorgungsrelevanz durch den schwerwiegenden Verlauf sinnvoll und notwendig. Die interdisziplinäre Abstimmung mit den in der Behandlung beteiligten onkologischen Fachgesellschaften und der nuklearmedizinischen Fachgesellschaft ist notwendig und wird in dieser Leitlinie umgesetzt.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Als PNS werden alle Komplikationen von Tumorerkrankungen bezeichnet, die nicht durch den Tumor selbst, Metastasen, vaskuläre, infektiöse, metabolische oder therapiebedingte Ursachen ausgelöst sind. Die häufigere Gruppe der nicht immunvermittelten, nicht neurologischen paraneoplastischen Erkrankungen (z. B. SIADH, paraendokrine Hormonsekretion, Koagulopathien) wird nicht in dieser Leitlinie beschrieben. Bei immunvermittelten PNS kann jede Ebene des Nervensystems, vom zentralen über das periphere Nervensystem, die neuromuskuläre Endplatte bis zum Muskel betroffen sein. Auch polytope Verteilungsmuster sind möglich. Die häufigsten ursächlichen Tumoren sind:

- Bronchialkarzinom
- Thymom

- Mammakarzinom
- Ovarialkarzinom
- Ovarialteratom
- Testistumoren
- Lymphome
- Hauttumoren (Merkel-Zell-Karzinome)

Klassifikation

PNS werden nach den Diagnosekriterien einer Expertengruppe in gesicherte und mögliche paraneoplastische Syndrome eingeteilt (Graus et al. 2004).

Europäische Registerdaten aus dem PNS Euronet (www.pnseuronet.org) geben einen umfassenden Überblick über die Prävalenz der verschiedenen klinischen paraneoplastischen neurologischen Syndrome und Antikörper in Europa (► Tab. 79.1 und ► Tab. 79.2).

Tab. 79.1 Klinisch-neurologische Syndrome mit den jeweils sinnvollen Antikörper-Tests und häufigsten Tumoren (Giometto et al. 2010), Teil 1.

Syndrom und Häufigkeit*	Paraneo- plastisch in	Sinnvolle Antikörper (S = Serum, L = Liquor)	Primäre Tumorsuche
limbische Enzephalitis 10 %	20 %	<ul style="list-style-type: none"> paraneoplastische Ak (S): Hu, Ma/Ta, CRMP5/-CV2, Ri, Amphiphysin Oberflächen-Ak (S + L): NMDA-R, VGKC**, GABA-R, AMPA-R intrazelluläre, nicht paraneoplastische Ak (S + L): GAD 	SCLC Keimzelltumor (Hoden/Ovar) Thymom Mammakarzinom Lymphom Prostatakarzinom
Enzephalomyelitis und Hirnstammenzephalitis 11 %	10 %	<ul style="list-style-type: none"> paraneoplastische Ak (S): Hu, CRMP5/CV2, Amphiphysin, Ma/Ta 	SCLC Thymom Mammakarzinom Keimzelltumor (Hoden/Ovar) Merkel-Zell-Karzinome (Haut) Lymphom
subakute Kleinhirndegeneration 25 %	50 %	<ul style="list-style-type: none"> paraneoplastische Ak (S): Hu, Yo, CRMP5/CV2, Ma/Ta, Ri, Tr, Amphiphysin, PCA-2, ANNA-3, Zic4 Oberflächen-Ak (S+L): VGCC 	SCLC Mammakarzinom Keimzelltumor (Hoden/Ovar) Thymom Lymphom
Opsoklonus/Myoklonus (Kind)	50 %	<ul style="list-style-type: none"> paraneoplastische Ak (S): vereinzelt Hu 	Neuroblastom
Opsoklonus/Myoklonus (Erwachsener) 2 %	20 %	<ul style="list-style-type: none"> paraneoplastische Ak (S): Ri, Hu, Ma/Ta Oberflächen-Ak (S + L): NMDA-R 	Mammakarzinom SCLC Keimzelltumor (Hoden/Ovar)
Sensomotorische Neuro-/Radikulopathie 16 %	10 %	<ul style="list-style-type: none"> paraneoplastische Ak (S): Hu, Amphiphysin, CRMP5/CV2, Ma/Ta, SOX1 	SCLC Thymom Lymphom
subakute sensorische Neuronopathie 25 %	20 %	<ul style="list-style-type: none"> paraneoplastische Ak (S): Hu, Amphiphysin, CRMP5/CV2, Ma/Ta 	SCLC Thymom Lymphom Mammakarzinom Keimzelltumor (Hoden/Ovar)
autonome Neuropathie 5 %	2–30 %	<ul style="list-style-type: none"> paraneoplastische Ak (S): Hu Oberflächen-Ak (S): ganglionäre AchR 	SCLC Thymom Lymphom Blasenkarzinom,

Tab. 79.1 Klinisch-neurologische Syndrome mit den jeweils sinnvollen Antikörper-Tests und häufigsten Tumoren (Giometto et al. 2010), Teil 2.

Syndrom und Häufigkeit*	Paraneo- plastisch in	Sinnvolle Antikörper (S = Serum, L = Liquor)	Primäre Tumorsuche
LEMS 5 %	60 %	<ul style="list-style-type: none"> • paraneoplastische Ak (S): SOX-1 • Oberflächen-Ak (S): VGCC 	SCLC
Myasthenia gravis	15 %	<ul style="list-style-type: none"> • paraneoplastische Ak (S): Titin • Oberflächen-Ak (S): AchR, MUSK 	Thymom
Retinopathie 1 %	5 %	<ul style="list-style-type: none"> • paraneoplastische Ak (S): Hu, CRMP5/CV2, Recoverin 	SCLC Thymom Melanom
Stiff-Person-Syndrom 1 %	5 %	<ul style="list-style-type: none"> • paraneoplastische Ak (S): Amphiphysin • intrazelluläre, nicht paraneoplastische Ak (S + L): GAD 	Mammakarzinom SCLC
Dermatomyositis 2 %	30 %	<ul style="list-style-type: none"> • intrazelluläre, nicht paraneoplastische Ak (S): Jo1, Mi2, SRP 	Ovarialkarzinom Lungenkarzinom Pankreaskarzinom, weitere

* Häufigkeit bezogen auf alle paraneoplastischen Erkrankungen im europäischen Register. Klinische Syndrome kommen in 10 % der paraneoplastischen Fälle kombiniert vor, daher ist die Gesamtprävalenz > 100 %.

** Antikörper gegen VGKC-Komplex (u.a. LGI1, CASPR2, Contactin-2)

Paraneoplastische Ak = Antikörper gegen intrazelluläre Antigene, Oberflächen-Ak = Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene

AMPA = α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure, ANNA = antinukleäre neuronale Antikörper, CASPR2 = Contactin-associated Protein 2 (spannungsabhängiges Kaliumkanal-assoziiertes Protein), GABA = Gamma-Aminobuttersäure, GAD = Glutaminsäure-Decarboxylase, LEMS = Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, LGI1 = Leucin-rich, Glioma Inactivated 1 (spannungsabhängiges Kaliumkanal-assoziiertes Protein), NMDA-R = N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor, SCLC = kleinzelliges Bronchialkarzinom, SOX-1 = Sry-like High Mobility Group Box-Protein 1, VGCC = Voltage-Gated Calcium Channel (spannungsabhängiger Kalziumkanal), VGKC = Voltage-Gated Potassium Channel (spannungsabhängiger Kaliumkanal)

Tab. 79.2 Klinisch relevante Antikörper-Reaktivitäten (Giometto et al. 2010), Teil 1.

Name (Synonym) und Prävalenz*	Antigen	Klinisches Syndrom	Häufigste Tumoren
Gut charakterisierte, paraneoplastische Antikörper (intrazelluläre Antigene) Assoziation mit einem Tumor in > 95 %			
Anti-Hu (ANNA-1) ca. 40 %	Hu-Proteine	Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Hirnstammenzephalitis, Epilepsia partialis continua, sensorische Neuropathie, sensomotorische Neuropathie, autonome Neuropathie (chronisch gastrointestinale Pseudoobstruktion)	Lungenkarzinom (85 %), insbesondere SCLC; außerdem Neuroblastom, Prostatakarzinom, Merkel-Zell-Karzinom
Anti-Yo (PCA-1) ca. 15 %	cdr2, cdr62	paraneoplastische Kleinhirndegeneration, W > M	Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Uteruskarzinom
Anti-CV2 (CRMP5) ca. 5 %	CRMP5	Enzephalomyelitis, Polyneuropathie, Optikusneuritis, limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Chorea	SCLC, Thymom
Anti-Ma1** ca. 5 %	Ma-Proteine	Rhombenzephalitis, limbische Enzephalitis, Neuropathie	Mammakarzinom, Lungenkarzinom
Anti-Ta/Ma2** ca. 5 %	Ma-Proteine	limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis, M >> F	Keimzelltumor
Anti-Ri (ANNA-2) ca. 5 %	NOVA	Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, Rhombenzephalitis, Kleinhirndegeneration, Myelitiden	Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, SCLC
Anti-Amphiphysin ca. 5 %	Amphiphysin	Stiff-Person-Syndrom, limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis, Kleinhirndegeneration, Polyneuropathien	Mammakarzinom, SCLC
Anti-Recoverin	Recoverin	Retinopathie	Lungenkarzinom
Teilcharakterisierte paraneoplastische Antikörper prädiktiver Wert bezüglich Paraneoplasie unklar			
Anti-Tr (PCA-Tr) ca. 2 %	MAZ-Protein (6)	Kleinhirndegeneration	Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom
Anti-Zic4	Zic1-4-Proteine	Kleinhirndegeneration	SCLC
Anti-SOX-1 (AGNA)	SOX-1	Sensitivität 67 %, Spezifität 95 % bezüglich Vorliegen eines SCLC bei nachgewiesenem LEMS	SCLC, Bronchialkarzinoid
PCA-2	280 kD	Enzephalitis, Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, Neuropathie	SCLC
ANNA-3	170 kD	Neuropathie, Kleinhirndegeneration, limbische Enzephalitis	SCLC

Tab. 79.2 Klinisch relevante Antikörper-Reaktivitäten (Giometto et al. 2010), Teil 2.

Name (Synonym) und Prävalenz*	Antigen	Klinisches Syndrom	Häufigste Tumoren
Fakultativ paraneoplastische Antikörper (Antikörper die mit oder ohne Tumor auftreten, neuronale Oberflächenantigene)			
Anti-NMDA-R	NMDA-R NR1a	limbische Enzephalitis (W >> M), Gedächtnisstörungen, Bewegungsstörung, Katatonie, psychiatrische Symptomatik	20–50 % Ovarialteratom, selten männlicher Keimzelltumor
Anti-VGKC	VGKC-Komplex (u.a. Kv1, LGI1, CASPR2)	limbische Enzephalitis (M > W), Hyponatriämie, Neuromyotonie, Morvan- Syndrom, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen	SCLC, Thymom
Anti-AMPA-R	GluR1 GluR2	limbische Enzephalitis (W >> M), atypische Psychose, häufige Rezidive	SCLC, Mammakarzinom, Thymom
Fakultativ paraneoplastische Antikörper (Antikörper die mit oder ohne Tumor auftreten, neuronale Oberflächenantigene)			
Anti-GABA _B -R	GABA _B	limbische Enzephalitis, häufig Anfälle; koinzident oft GAD-Ak	SCLC, Thymom, neuroendokrine Tumoren
* Prävalenz bezogen auf alle paraneoplastischen Syndrome im europäischen Register			
** Prävalenz bezogen auf Anti-Ma und Anti-Ma2/Ta zusammen			
W = Frauen, M = Männer			
AMPA = α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure, AGNA = antigliale nukleäre Antikörper, ANNA = antinukleäre neuronale Antikörper, NMDA-R = N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor, SCLC = kleinzelliges Bronchialkarzinom, SOX-1 = Sry-like High Mobility Group Box-Protein 1, VGKC = Voltage-Gated Potassium Channel (spannungsabhängiger Kaliumkanal)			

Diagnostik

PNS stellen meist eine diagnostische Herausforderung dar. Die Art der paraneoplastischen Antikörper leitet die Tumorsuche (► Tab. 79.1). Bei Verdacht auf ein PNS sind insbesondere die Antikörper-negativen Fälle oft schwierig zu diagnostizieren. Hier helfen am ehesten der subakute Krankheitsbeginn und der meist progrediente Verlauf. Einige klinische Syndrome sind sehr spezifisch für das Vorliegen einer paraneoplastischen Genese und werden als „klassische“ PNS bezeichnet (► Tab. 79.3).

Chronische, nur gering progrediente Syndrome sind selten paraneoplastischer Ursache, PNS treten eher subakut oder akut (Tage bis Wochen), meist chronisch-progredient und selten schubförmig auf.

Tab. 79.3 „Klassische“ paraneoplastische neurologische Syndrome (Graus et al. 2004).

Klassische PNS

a. Zentrales Nervensystem

Enzephalomyelitis

limbische Enzephalitis

subakute Kleinhirndegeneration

Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom

b. Peripheres Nervensystem

subakute sensorische Neuronopathie

chronische intestinale Pseudoobstruktion

c. Neuromuskuläre Synapse und Muskel

Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom

Dermatomyositis

Klinische Untersuchung

Eine Übersicht über das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf ein PNS gibt ► Tab. 79.4. Notwendig ist eine umfassende Differenzialdiagnostik (► Tab. 79.5).

Tab. 79.4 Diagnostik bei Verdacht auf ein paraneoplastisches Syndrom.

Untersuchungen bei Verdacht auf PNS

- a. **Liquor**
 - Pleozytose?
 - Proteinerhöhung?
 - oligoklonale Banden?
- b. **Antikörper in Serum und Liquor (s. ► Tab. 79.2)**
- c. **Tumorsuche**
 - 1. Tumor bekannt
 - Suche nach Metastasen: Bildgebung, Biopsie etc.
 - Suche nach nicht metastatischen, nicht paraneoplastischen Komplikationen (vaskulär, infektiös, metabolisch, therapiebedingt)
 - 2. Tumor noch nicht bekannt
 - Suche nach Tumor (s. ► Tab. 79.6)

Tab. 79.5 Differenzialdiagnosen paraneoplastischer Syndrome.

Klinisches Syndrom	Differenzialdiagnosen
Limbische Enzephalitis (LE)	infektiöse Enzephalitis, v.a. HSV, VZV, HHV6 bei Immunsuppression, Lues, CJD, HIV/PML, WNV, Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Hashimoto-Enzephalopathie, Gliom, Wernicke-Korsakoff-Syndrom
Rhombenzephalitis	infektiöse Enzephalitis, v.a. Listerien, Toxoplasmose, basale Meningitis, TBC, Morbus Whipple, Miller-Fisher-Syndrom, Bickerstaff-Syndrom, Myasthenia gravis, Morbus Behçet, Gliom
Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom	Opsoklonus: u.a. HIV, Hepatitis C, WNV, Morbus Whipple, Borreliose, postinfektiös (Mykoplasmen, Salmonellen, Streptokokken), medikamentös (v.a. Lithium und Trizyklika) Myoklonien: physiologisch, hereditär, sporadisch, Epilepsie-Syndrome, Enzephalopathien, CJD, neurodegenerative Erkrankungen, glutensensitive Enteropathie, Lance-Adams-Syndrom post anoxisch
Myelitis	infektiös, parainfektiös, MS, NMO, spinale Durafistel, Syringomyelie, Tethered-Cord-Syndrom, Spinalis-anterior-Syndrom
subakute Kleinhirndegeneration	Alkohol, medikamentös (Lithium, Antikonvulsiva, 5-FU, Cytosin, Arabinosid), Mangel an Vitamin B ₁ , B ₁₂ , Folsäure, Vitamin E, Antikörper-assoziiert (GAD, Anti-Ca [Jarius et al. 2010], Homer-3, mGluR1), infektiös (VZV, EBV, Lues, Morbus Whipple), CJD*, meningeale Siderose, MSA-C, hereditär
Retino-/Optikopathie	vaskulär, Neuritis N. optici, LHON, medikamentös, Tabak-Alkohol-Amblyopie
subakute sensorische Neuronopathie	Diabetes mellitus, CIDP, MGUS, Anti-MAG-Neuropathie, Sjögren-Syndrom, Zöliakie, Kryoglobulinämie, medikamentös/toxisch (Cisplatin), Hypervitaminosis B ₆ , Vitamin-B ₁₂ -Mangel, HIV
autonome Neuropathie	Diabetes mellitus, GBS, CIDP, Sjögren-Syndrom, Porphyrie, MSA-A, Mitochondriopathie
Motoneuronerkrankung	multifokale motorische Neuropathie, ALS, bulbospinale Muskelatrophie Kennedy, primäre Lateralsklerose
Neuromyotonie	Krampi, Krampus-Faszikulations-Syndrom, radiogene Plexusaffektion, Myotonie, Morvan-Syndrom
Stiff-Person-Syndrom	Myotonie, Neuropathien (Areflexie), PERM
Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom	Myasthenia gravis, episodische Ataxie Typ 2, Botulismus
Poly-/Dermatomyositis	Myopathie (z. B. durch Steroide), IBM, immunmedierte nekrotisierende Myopathien

* bei paraneoplastischer Kleinhirndegeneration Protein 14-3-3 in 14 % falsch-positiv

5-FU = 5-Fluoruracil, ALS = amyotrophe Lateralsklerose, CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, CJD = Creutzfeld Jakob Disease, EBV = Epstein-Barr-Virus, GBS = Guillain-Barré-Syndrom, HIV = humanes Immundefizienzsyndrom-Virus; IBM = Einschlusskörpermyositis; JC/HIV = progressive multifokale Leukenzephalopathie bei HIV, LEMS = Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom, LHON = Lebersche hereditäre Optikusneuropathie, MAG = Myelin-assoziiertes Glykoprotein, MGUS = monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, MSA = Multisystematrophie, NMO = Neuromyelitis optica, PERM = progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien, TBC = Tuberkulose, VZV = Varizella-Zoster-Virus

MRT: Bei PNS existieren keine spezifischen Auffälligkeiten in der MRT-Bildgebung der Neuroaxis. Zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen ist jedoch insbesondere die MRT-Darstellung des Gehirns und Rückenmarks notwendig. Ein unauffälliges kraniales MRT schließt ein PNS nicht aus. Besonders bei den neuronalen Oberflächen-Antikörpern sind negative Befunde nicht selten (45 %) (Dalmau et al. 2008).

Liquoranalyse: Die Liquoruntersuchung ist sensitiver (93 %), jedoch unspezifisch (Psimaras et al. 2010). Der Liquor ist meist entzündlich verändert (1. häufig geringe lymphozytäre Pleozytosen und/oder 2. oligoklonale Banden, teils nur 3. Eiweißerhöhung; in 90 % ist mindestens 1 von 3 Befunden pathologisch). Die lymphozytäre Pleozytose nimmt mit zunehmender Dauer der Erkrankung ab (50 % während der ersten 3 Monate, 30 % danach), während die Schrankenstörung zunimmt. Bei 7 % ist der Liquor unauffällig (Psimaras et al. 2010).

Weitere Untersuchungen: Die weiteren paraklinischen Untersuchungen hängen vom betroffenen System ab (EEG bei limbischen Enzephalitiden, VEP bei Optikusneuritiden, EMG/NLG bei peripheren Syndromen, Elektoretinogramm/optische Kohärenztomografie [OCT] bei Retinopathien).

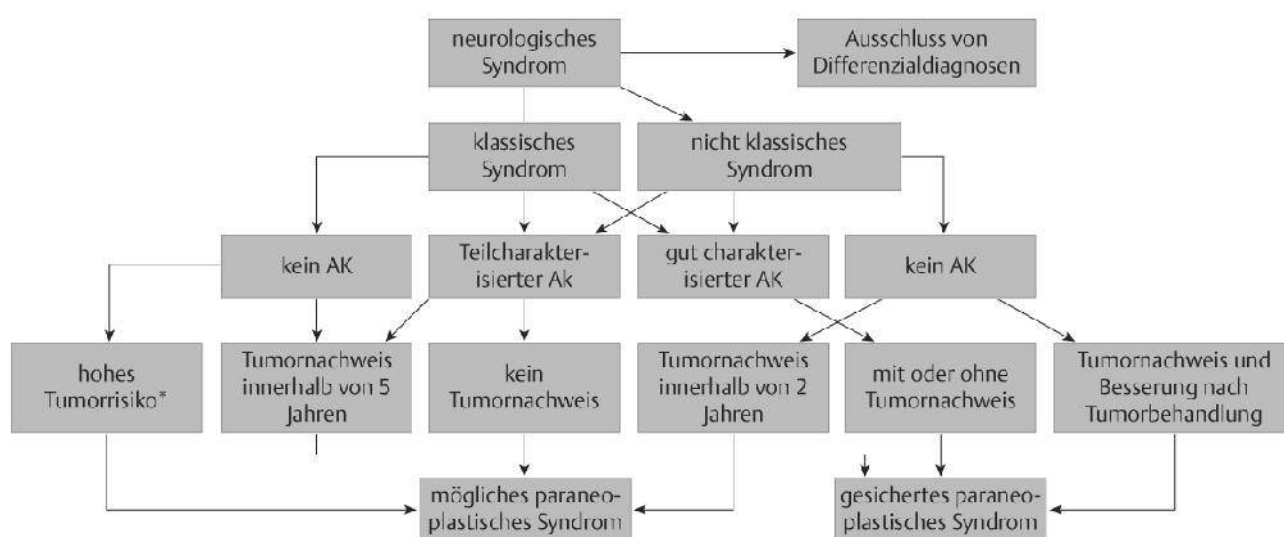
Besteht der klinische Verdacht auf ein PNS und sind relevante Differenzialdiagnosen weitgehend ausgeschlossen, sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen.

Antikörper-Nachweis

Bei 80 % der Patienten mit gesichertem PNS lassen sich hochspezifische Antikörper (Ak) nachweisen (Giometto et al. 2010). In den meisten Fällen genügt die Einsendung von Serum, bei limbischen Enzephalitiden und bei Stiff-Person-Syndrom sollte ein Liquor und Serum-Pärchen eingesandt werden. Der Versand von Liquor und abzentrifugiertem Serum kann bei Raumtemperatur, die mehrtägige Lagerung bei 4 °C erfolgen. Die Bestimmung der paraneoplastischen Antikörper soll in einem in der Diagnostik erfahrenen Labor erfolgen und auf zwei unabhängigen Labormethoden (Immunoblot bzw. Line-Assay und Immunhistochemie für paraneoplastische Antikörper, Immunfluoreszenz/-histochemie und zellbasierte Assays für Oberflächen-Ak) beruhen.

Der Nachweis eines gut charakterisierten, paraneoplastischen Ak (► Tab. 79.2) zusammen mit einer typischen oder atypischen klinischen Symptomatik beweist nach Ansicht eines Konsensuspapiers (Graus et al. 2004) ein PNS und damit das Vorliegen eines – möglicherweise nur noch nicht nachweisbaren – Tumors. Die teilcharakterisierten paraneoplastischen Antikörper sind als hinweisend auf das Vorliegen eines Tumors zu interpretieren. Relevant sind insbesondere Anti-Tr (Briani et al. 2011) und Anti-SOX-1 (Sabater et al. 2008). Finden sich keine gut charakterisierten paraneoplastischen Antikörper, kann bei Koinzidenz mit einem Tumor innerhalb von 2 bzw. 5 Jahren ein wahrscheinliches oder gesichertes PNS diagnostiziert werden (► Abb. 79.1). Diese Klassifikation basiert auf Expertenmeinung (Graus et al. 2004).

Abb. 79.1 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf ein paraneoplastisches neurologisches Syndrom. * = erhöhtes Tumorrisiko: Alter über 40 Jahre, kein Ansprechen auf Immuntherapie, Nikotingebrauch. Gut charakterisierter/teilcharakterisierter Antikörper siehe ► Tab. 79.2.



Einzelne PNS wie z. B. das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) kommen auch häufig idiopathisch (40 %) vor und stellen damit eine fakultativ paraneoplastische Erkrankung dar (Titulaer et al. 2008). Gleiches gilt für die autonome Neuropathie mit Nachweis hochtitriger, ganglionärer AchR-Ak (30 % paraneoplastisch) (McKeon et al. 2009). Nur in einem Teil der Fälle paraneoplastisch bedingt sind die neu beschriebenen Untergruppen der limbischen Enzephalitis durch Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene (► Tab. 79.2). Unbedingt beachtet werden muss,

dass paraneoplastische onkoneurale Antikörper auch bei Patienten mit Tumoren ohne PNS – meist in niedrigerer Konzentration – nachgewiesen werden können, beispielsweise bei 29 % der Patienten mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom (Monstad et al. 2009). In diesem Fall liegt kein PNS vor.

Tumorsuche

Die Tumorsuche bei gesicherten PNS sollte abgestuft erfolgen (► Tab. 79.6). Die FDG-PET oder FDG-PET/CT bietet bei unauffälliger Primärdiagnostik eine zusätzliche Sensitivität (20–40 %) bei hoher Spezifität (85 %) (Hadjivassiliou et al. 2009). Dies gilt jedoch nicht für Mammakarzinome, nicht metastasierte Hauttumoren oder differenzierte Teratome.

Therapie

Therapeutischer Nihilismus aufgrund „schlechter Prognose“ ist bei PNS nicht gerechtfertigt. Einzelne klinische Syndrome sind besser reversibel als allgemein angenommen, z. B. limbische Enzephalitis (Gultekin et al. 2000, Bataller et al. 2007), sensorische Neuronopathie/Enzephalomyelitis (Sillevis Smitt et al. 2002), paraneoplastische zerebelläre Degeneration (Shams'ili et al. 2003). Die suffiziente Tumorbehandlung ist mit einer Besserung oder Stabilisierung der Erkrankung selbst bei Anti-Hu-assoziierten Enzephalomyelitiden korreliert (Graus et al. 2001, Sillevis Smitt et al. 2002).

Die Therapie von PNS gliedert sich in die Tumorbehandlung, die Immunsuppression bei fehlendem Tumornachweis und symptomatische Therapien.

Tumorbehandlung

Die therapeutische Wirksamkeit einer Tumorbehandlung lässt sich pathogenetisch mit der Entfernung der onkoneuralen Antigenquelle erklären. Die Evidenz der klinischen Wirksamkeit einer suffizienten Tumorbehandlung leitet sich aus großen retrospektiven Fallserien (Graus et al. 2001) oder großen Registerdaten (Candler et al. 2004) ab. Eine Tumorbehandlung ist mit einer Odds Ratio von 4,56 (95 %-Konfidenzintervall 1,62–12,86) mit einer Stabilisierung oder Besserung einer paraneoplastischen Enzephalomyelitis mit Anti-Hu-Antikörpern korreliert (Graus et al. 2001). Randomisierte klinische Studien sind aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankungen nicht zu erwarten.

Die sinnvolle Diagnostik zur Tumorsuche beschreibt ► Tab. 79.6. Die wahrscheinlichste Tumorlokalisation kann mittels des klinischen Syndroms (► Tab. 79.1), der nachgewiesenen Antikörper (► Tab. 79.2) und weiterer Patientencharakteristika (Alter, Nikotinanamnese) eingegrenzt werden. Bei negativen Befunden in der primären bzw. sekundären Diagnostik kann ein FDG-PET optimalerweise mit koregistriertem CT durchgeführt werden, da es einen Zugewinn an Sensitivität darstellt (Basu et al. 2008, Hadjivassiliou et al. 2009, Titulaer et al. 2010). Bei suspektem FDG-PET-Befund ist eine rasche bioptische Sicherung unbedingt notwendig. Erfahrungsgemäß wird in Biopsien von FDG-anreichernden, suspekten Läsionen oft nur eine floride Entzündung ohne Malignitätszeichen nachgewiesen. Im entsprechenden Kontext sollte dies nicht davon abhalten, eine erneute bioptische Sicherung anzustreben.

Die Tumorthherapie sollte eng mit den Onkologen abgestimmt werden, derzeit gibt es keine abweichenden Empfehlungen für die Tumorbehandlung onkologischer Patienten mit oder ohne PNS. Welcher Art die Tumorbehandlung (Operation, systemische Tumorthherapie, Radiatio) ist, hängt primär vom Tumortyp und nicht vom PNS ab.

Bei fehlendem Tumornachweis sollte basierend auf den europäischen Leitlinien (Titulaer et al. 2010) initial nach 3–6 Monaten für mindestens 4 Jahre eine Tumorsuche mit den geeigneten Verfahren durchgeführt werden. Diese Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen. Eine Studie zeigt, dass beim LEMS eine 2-jährige Nachbeobachtungszeit ausreicht (Titulaer et al. 2008).

Tab. 79.6 Abgestufte Tumordiagnostik in Abhängigkeit von der vermuteten Lokalisation für ausgewählte Tumoren. Sensitivität in Klammern, soweit bekannt.

Tumor	Primäre Diagnostik	Sekundäre	Tertiäre	Siehe auch separate Leitlinien (AWMF-Registernummer)
Bronchialkarzinom	CT-Thorax (80–85 %) MRT Thorax	FDG-PET oder FDP-PET/CT	Bronchoskopie/ endobronchialer Ultraschall und ggf. Feinnadelpunktion bei suspekter Bildgebung, ggf. Mediastinoskopie	S3 – Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (020-007)
Thymom	CT-Thorax (75–90 %) MRT Thorax	FDG-PET oder FDP-PET/CT		
Mammakarzinom	Mammografie (80 %) Ultraschall	Mamma-MRT		S3 – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau (032-045OL)
Ovarialkarzinom	transvaginaler Ultraschall (69–90 %) + CA-125	CT Becken/Abdomen	FDG-PET oder FDG-PET/CT	S2K – Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren (032-035)
Ovarialteratom	transvaginaler Ultraschall (69–90 %)	MRT (93–98 %)	CT Thorax (extrapelvische Teratome)	
Testistumoren	Ultraschall (72 %) + β -HCG, AFP	CT Becken/Abdomen (76 %) MRT Abdomen	ggf. FDG-PET oder FDG-PET/CT (maligne Teratome)	
Lymphome	CT Thorax/ Abdomen Ultraschall	FDG-PET oder FDG-PET/CT		
Hauttumoren (Merkel-Zell-Karzinom)	dermatologische Untersuchung, ggf. Biopsie			

Immuntherapie

Obwohl die Wirksamkeit einer Immunsuppression in diesem Kontext nicht evidenzbasiert ist, werden die meisten Patienten mit einem PNS immunmodulierend bzw. immunsuppressiv behandelt. Dies beruht auf der pathophysiologischen Annahme, dass eine früh einsetzende Immuntherapie den neuronalen Untergang vermeiden oder zumindest bremsen kann. Eine Behandlung sollte daher so rasch wie möglich erfolgen. Ob eine Immunsuppression das Tumorwachstum beschleunigt, ist nicht abschließend erforscht. Hierüber sollte eine Aufklärung erfolgen. Bezüglich der Art der Immunmodulation gibt es keine Daten aus kontrollierten Studien, sie beruhen auf retrospektiven Fallserien (Graus et al. 2001, Sillevs Smitt et al. 2002) und kleinen unkontrollierten Studien (Keime-Guibert et al. 2000, Shams'ili et al. 2006). Beim LEMS kann eine Behandlung mit IVIg versucht werden (Keogh et al. 2011).

Immuntherapien und Dosierungen sowie Dosisintervalle sind in ► Tab. 79.7 aufgeführt. Sensorische Neuronopathien, sensomotorische Neuropathien und autonome Neuropathien sowie zentralnervöse PNS werden pragmatisch mit Steroidstößen (5×1 g Methylprednisolon i.v.) mit oraler Fortsetzung (1 mg/kg KG Prednisolonäquivalent) und individuellem Ausschleichschema behandelt. Nach 2 Wochen ohne Besserung oder Stabilisierung eines zuvor progredienten Syndroms ist bei zentralnervösen Syndromen eine Behandlung mit Cyclophosphamid üblich. Meist erfolgt eine intravenöse Stoßtherapie mit $750\text{--}1000$ mg/m² Körperoberfläche (in Einzelfällen bis 2000 mg/m²) alle 3–4 Wochen unter Blasenschutz mit Mesna (20 % der Cyclophosphamid-Dosis nach 0, 4 und 8 Stunden) und Antiemetika, z. B. Ondansetron (4–8 mg langsam i.v. vor Cyclophosphamid und dann bei Bedarf) oder Granisetron (3 mg) (Stark et al. 1995). Alle Immunsuppressiva sollten nur von in der Anwendung erfahrenen Ärzten gegeben werden. Bei isolierten peripheren neurologischen Manifestationen können therapeutisch IVIg (2 g/kg KG verteilt über 5 Tage) oder eine Plasmapherese eingesetzt werden. In Einzelfällen wurden IVIg auch mit Erfolg bei Hirnstamm- und Kleinhirnmanifestationen angewandt (Uchuya et al. 1996). Auch für die Wirksamkeit einer Protein-A-Immunadsorption gibt es schwache Hinweise aus Kasuistiken (Cher et al. 1995). Zu monoklonalen Antikörpertherapien existieren einzelne Kasuistiken und eine unkontrollierte Studie. Als Alternative zu Cyclophosphamid kann Rituximab entweder mit 375 mg/m² Körperoberfläche monatlich über 4 Monate (Shams'ili et al. 2006) oder 1000 mg absolut an Tag 1 und Tag 15 analog zum Vorgehen bei Neuromyelitis optica (Cree et al. 2005) erwogen werden; ein Vorteil eines dieser Regime ist nicht belegt. Obwohl in diesem Kontext nicht evidenzbasiert, sollte bei längerfristiger Immunsuppression zur Vermeidung von steroidalen Nebenwirkungen zusätzlich zu oder anstatt von Steroiden mit Steroid sparenden Agenzien behandelt werden. Verwendet werden meist MTX (10–15 mg/Woche s.c.), Azathioprin (2,5 mg/kg KG), Mycophenolat Mofetil 2 g/d p.o. oder Ciclosporin A (nach Talspiegel). Eine Ausnahme zu diesen Empfehlungen bilden antikörpervermittelte zentralnervöse Erkrankungen (siehe DGN-Leitlinie „Immunvermittelte Erkrankungen der grauen ZNS-Substanz sowie Neurosarkoidose“) und das Stiff-Person-Syndrom (siehe Leitlinie „Stiff-Person-Syndrom“).

Im Rahmen einer systemischen Tumorbehandlung (= Chemotherapie) ist eine zusätzliche Immunsuppression mit weiteren Agenzien aus pathophysiologischen Überlegungen meist nicht sinnvoll. Nach individuellen Gesichtspunkten können IVIg und Steroide insbesondere bei peripheren Syndromen wirksam sein. Bei isolierter Radiatio oder Operation von Tumoren kann eine adjuvante Immunsuppression sinnvoll sein. Für die Wirksamkeit von im Rahmen alternativer oder komplementärer Therapieansätze verwendeter Immunstimulanzien existieren keine Daten, aus pathophysiologischen Gründen ist von deren Einsatz abzuraten.

Tab. 79.7 Immunsuppressive Substanzen und Verfahren bei PNS, Teil 1.

Substanz/Verfahren	Dosierung	Laboruntersuchungen, Vorsorge	Wichtige unerwünschte Wirkungen
Methylprednisolon (Keime-Guibert et al. 2000)	1000–2000 mg/d oder 20–40 mg/kg KG/d i.v. für 3–5 Tage	Protonenpumpen- hemmer (Magenschutz) bei Immobilisation Thromboseprophylaxe	Schlafstörungen, Stimmungswandel, Sehstörungen, Dyspepsie, Bluthochdruck, Blutzuckerentgleisung, aseptische Osteonekrose
Prednisolon	initial 1 mg/kg KG/d langsame, individuelle Dosisreduktion bei Ansprechen längerfristige Behandlung mit 0,1 mg/kg KG/d	immer Vitamin D, Kalzium jährliche Knochendichte- messung (ggf. Bisphosphonate) Protonenpumpen- hemmer (Magenschutz)	kurzfristig: Schlafstörungen, Stimmungswandel, Akne, Gewichtszunahme, Sehstörungen, Dyspepsie längerfristig: Magenulzeration, Osteoporose, proximale Myopathie, Flüssigkeits- retention, Gewichtszunahme, Diabetes mellitus, Bluthoch- druck, Infektionsrisiko, Katarakt, Hautveränderungen, aseptische Osteonekrose
intravenöse Immunglobuline (Keogh et al. 2011, Uchuya et al. 1996)	2 g/kg KG als Induktionsdosis über 3–5 Tage, dann 0,5–1 g/kg KG (über 1–3 Tage) alle 4–5 Wochen als Erhaltungs- therapie keine bekannten präparatespezifischen Unterschiede	vor Erstgabe Ausschluss eines IgA-Mangels	allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, vereinzelt sterile Meningitis Sorbit kann als Bestandteil verschiedener Immunglobulin- Präparate eine eingeschränkte Nierenfunktion vorübergehend verschlechtern
Plasmapherese oder Protein-A- Immunadsorption (Cher et al. 1995)	5 Zyklen einer Plasmaseparation über zentralen Venenkatheter (ggf. über großlumigen peripheren Venenkatheter) gegen Albumin oder Frischplasma	Monitoring, CRP (< 20), Leukozyten (< 12.000/μl), Fibrinogen (> 1 g/l) kein Fieber reizloser Katheter Patientencompliance	Katheteranlage, Blutung, Sepsis Cave: Änderung von Antikonvulsivaspiegeln

Tab. 79.7 Immunsuppressive Substanzen und Verfahren bei PNS, Teil 2.

Substanz/Verfahren	Dosierung	Laboruntersuchungen, Vorsorge	Wichtige unerwünschte Wirkungen
Rituximab (Shams'ili et al. 2006)	Rituximab 375mg/m ² Körperoberfläche 1 × pro Monat für insgesamt 4 Monate oder 1000 mg Rituximab jeweils an Tag 1 und an Tag 15 Wiederholung individuell, nach 12 Monaten oder bei Wiederanstieg der CD19-Zellen in der Durchflusszytometrie	Monitorüberwachung während der Infusion Vorbereitung mit 1000 mg Paracetamol i.v., 2 mg Clemastin i.v., 50 mg Ranitidin i.v., 100 mg Prednisolon i.v. B-Zellen-Bestimmung nach 3 Monaten	Cave: Exantheme, Verschlechterung vorbestehender Herzbeschwerden und Bronchospasmus Weitere Nebenwirkungen sind Fieber (50 %), Schüttelfrost, Rigor, Übelkeit Kopfschmerz, Halsirritationen und Blutdruckabfall (10 %)
Cyclophosphamid (Keime-Guibert et al. 2000, Stark et al. 1995)	maximale Kumulativdosis 30 g (–50 g) Induktion: Tag 1: 750 mg/m ² i.v. alle 4 Wochen wiederholen Dosissteigerung auf 900, dann 1000 mg/m ² bis Leukozytennadir < 4000/μl (Blutbildkontrollen Tag 8, 10 und 12) Dosisreduktion um 125 mg/m ² bei Leukozyten < 3000/μl Aussetzen der Therapie bei Leukozyten < 1500/μl Dosissteigerung bis max. 1,0 g/m ² in Ausnahmefällen 2,0 g/m ² verteilt über 2 Tage Dosisreduktion bei Krea-Cl < 30 ml/min oder Alter > 65 Jahre um 30 % bei Erstgabe, dann Anpassung nach Nadir Behandlung bis zum Erreichen einer Remission, mindestens jedoch 6 Monate	Nadir an Tag 12–16 Blutbild, Leberfunktion, Entzündungswerte sowie Urinanalyse (wöchentlich im 1. Monat und danach monatlich) engmaschige Leukozytenkontrolle bei GFR 10–30 ml/min	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Fatigue, Zystitis, Hämaturie, Knochenmarksuppression, Urothelkarzinom

Optionen für die symptomatische Therapie

In Abhängigkeit vom neurologischen Syndrom steht eine Vielzahl symptomatischer Therapiemaßnahmen zur Verfügung (► Tab. 79.8). So sollten neurophysiologisch basierte Physiotherapie, neuropsychologische und ergotherapeutische Behandlungen in Abhängigkeit von der Symptomatik verordnet werden. Spezialisierte neurologische Rehabilitation sollte initiiert werden, sobald die akutmedizinische Behandlung dies zulässt. Sofern es sich um ein inkurables Leiden handelt, sollte frühzeitig eine palliativmedizinische Expertise mit einbezogen werden.

Tab. 79.8 Symptomatische Therapie paraneoplastischer neurologischer Syndrome.

Syndrom/Symptom	Therapieoption (Tagesdosis)
Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom	3,4-Diaminopyridin (bis 60 mg)
Zielsymptom: myasthene Symptomatik	Pyridostigmin (bis 300 mg)
Opsoklonus	Clonazepam (3 × 0,5–2 mg)
Zielsymptom: Blickstabilisierung	Propranolol (3 × 40–80 mg)
Myoklonus	Trihexyphenidyl (3 × 1–35 mg)
Zielsymptom: Myoklonien	Clonazepam (3 × 0,5–2 mg)
	Benzatropin (3 × 1–3 mg)
	Valproinsäure (2 × 300 mg bis 3 × 1200 mg)
sensible Neuropathie	Carbamazepin (bis 3 × 400 mg)
Zielsymptome: Dysästhesien/Schmerzen	Pregabalin (75–600 mg)
	Gabapentin (100–3600 mg)
	Amitriptylin (bis 75 mg)
limbische Enzephalitis	Antiepileptika (in üblichen Dosierungen)
Zielsymptome: Anfälle; Psychose;	Antidepressiva (in üblichen Dosierungen)
Depression	Neuroleptika (in üblichen Dosierungen)
Neuromyotonie	Carbamazepin (in üblichen Dosierungen)
Zielsymptom: Muskelsteifigkeit	Phenytoin (in üblichen Dosierungen)
autonome Neuropathie	Kompressionsstrümpfe
Zielsymptome: orthostatische	Fludrocortison (0,1–0,3 mg)
Dysregulation; Herzrhythmusstörungen	Herzschrittmacher

Versorgungskoordination

Die Versorgung von Patienten mit PNS erfordert eine enge Verzahnung ambulanter und stationärer Bereiche. Aufgrund der Komplexität der Diagnostik erfolgen die Erstdiagnostik und Therapieinitiierung stationär.

Redaktionskomitee

Für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), für Österreich und die Schweiz:

Prof. Dr. F. Blaes, Klinik für Neurologie, Kreiskrankenhaus Gummersbach und Justus-Liebig-Universität Gießen
 Prof. Dr. W. Grisold, Klinik für Neurologie, Ludwig-Boltzmann-Institut für Neuroonkologie, Wien
 Dr. F. Leypoldt, Universitätsklinik Schleswig-Holstein Campus Kiel
 Prof. Dr. S. Rauer, Klinik für Neurologie, Universität Freiburg
 Prof. Dr. U. Roelcke, Kantonsspital Aarau
 Prof. Dr. R. Voltz, Klinik für Palliativmedizin, Universität Köln
 PD Dr. Klaus-Peter Wandinger, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
 Prof. Dr. M. Weller, Klinik für Neurologie, Universität Zürich, Schweiz

Für die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG):

Prof. Dr. S. Grabbe, Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Johannes

Gutenberg-Universität Mainz

Dr. J. Hübner, Sprecherin der Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)

Deutsche Krebsgesellschaft, Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt

Prof. Dr. U.R. Kleeberg, Sprecher der Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM), Deutsche Krebsgesellschaft, Hämatologisch-onkologische Praxis Altona (HOPA), Hamburg

Prof. Dr. S. Krege, Stellvertr. Sprecherin der Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Krefeld

PD Dr. S. Singer, Sprecherin Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Abt.

Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsklinikum Leipzig

Prof. Dr. W. Stummer, Arbeitsgemeinschaft Neuroonkologie (NOA), Deutsche Krebsgesellschaft, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinik Münster

Für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN):

Prof. Dr. M. Schreckenberger, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Klinik für Nuklearmedizin, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie:

Prof. Dr. B. Wörmann, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Berlin

Federführend: Dr. Frank Leypoldt, Neuroimmunologie, Klinische Chemie und Neuroimmunologische Ambulanz, Neurologie

Universitätsklinik Schleswig-Holstein Campus Kiel, E-Mail: frank.leypoldt@uksh.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1 mit interdisziplinärer Abstimmung

Finanzierung der Leitlinie

Es fand keine externe Finanzierung statt. Die Autoren dieser Leitlinie arbeiteten ehrenamtlich an der Leitliniengestaltung.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Zusammensetzung der Leitlinie orientiert sich an der gleichnamigen DGN Leitlinie 2008. Beteiligt sind die Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)(W. Grisold) und die Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG) (U. Roelcke) sowie die Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Krebs Gesellschaft (DKG), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sowie die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN).

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Bei der Leitlinienerstellung wurden publizierte Leitlinien der European Federation of Neurological Societies (EFNS) berücksichtigt. Alle anderen Empfehlungen basieren auf Konsensbildung der beteiligten Autoren aufgrund persönlicher Erfahrungen und unsystematischer Literaturrecherche.

Verfahren zur Konsensfindung

Diese Leitlinie wurde mittels mehrfacher Zirkulation per Email und einer Telefonkonferenz mit Abstimmung über kritische Punkte erstellt.

Literatur

- Basu S, Alavi A. Role of FDG-PET in the clinical management of paraneoplastic neurological syndrome: detection of the underlying malignancy and the brain PET-MRI correlates. *Mol Imaging Biol* 2008; 10: 131–137
- Bataller L, Kleopa KA, Wu GF et al. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 381–385
- Bataller L, Wade DF, Graus F et al. The MAZ protein is an autoantigen of Hodgkin's disease and paraneoplastic cerebellar dysfunction. *Ann Neurol* 2003; 53: 123–127
- Briani C, Vitaliani R, Grisold W et al., PNS Euronetwork. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology* 2011; 76: 705–710
- Camdessanché JP, Jousserand G, Ferraud K et al. The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study. *Brain* 2009; 132: 1723–1733
- Candler PM, Hart PE, Barnett M et al. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1411–1415
- Cher LM, Hochberg FH, Teruya J et al. Therapy for paraneoplastic neurologic syndromes in six patients with protein A column immunoabsorption. *Cancer* 1995; 75: 1678–1683

- Cree BA, Lamb S, Morgan K et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 64: 1270–2
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091–1098
- de Graaff E, Maat P, Hulsboom E, van den Berg R, van den Bent M, Demmers J, et al.: Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2012; 71:815–824
- Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Kearns J, Weinshenker BG, Krecke KN, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 2011; 76:2089–2095
- Giometto B, Grisold W, Vitaliani R et al., PNS Euronetwork. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; 67: 330–335
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140
- Graus F, Keime-Guibert F, Rene R et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 2001; 124: 1138–1148
- 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
- Hadjivassiliou M, Alder S, Van Beek E et al. PET scan in clinically suspected paraneoplastic neurological syndromes: a 6-year prospective study in a regional neuroscience unit. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 186–193
- Jarius S, Wandinger KP, Horn S et al. A new Purkinje cell antibody (anti-Ca) associated with subacute cerebellar ataxia: immunological characterization. *J. Neuroinflamm* 2010; 7: 21
- Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 479–482
- Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD003279
- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine J-C, et al.: Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011; 77:1698–1701
- McKeon A, Lennon VA, Lachance DH et al. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibody: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Arch Neurol* 2009; 66: 735–741
- Monstad SE, Knudsen A, Salvesen HB et al. Onconeural antibodies in sera from patients with various types of tumours. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 1795–1800
- Psimaras D, Carpentier A, Rossi C. CSF study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 42–45
- Sabater L, Titulaer M, Saiz A et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008; 70: 924–928
- Shams'ili S, de Beukelaar J, Gratama JW et al. An uncontrolled trial of rituximab for antibody associated paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol* 2006; 253: 16–20
- Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients. *Brain* 2003; 126: 1409–1418
- Sillevs Smitt P, Grefkens J, De Leeuw B et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *J Neurol* 2002; 249: 745–753
- Stark E, Wurster U, Patzold U et al. Immunological and clinical response to immunosuppressive treatment in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1995; 52: 814–818
- Titulaer MJ, Klooster R, Potman M et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4260–4267
- Titulaer MJ, Soffietti R, Dalmau J et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2010; 18: 19-e3
- Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4276–4281
- Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, Wirtz PW, Hilton-Jones D, Klooster R, et al.: Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011; 29:902–908.
- Uchuya M, Graus F, Vega F et al. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 388–392

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012