

# Autoimmunerkrankungen in der Neurologie

Neurologische Autoimmunerkrankungen wie die Multiple Sklerose, die demyelinisierende Polyneuropathie oder die Polymyositis sind vielgestaltig und können verschiedene Funktionssysteme des Organismus betreffen. Dementsprechend unterschiedlich sind auch die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Einen Überblick über die wichtigsten primären Autoimmunerkrankungen in der Neurologie gibt der folgende Beitrag.

MATHIAS MÄURER

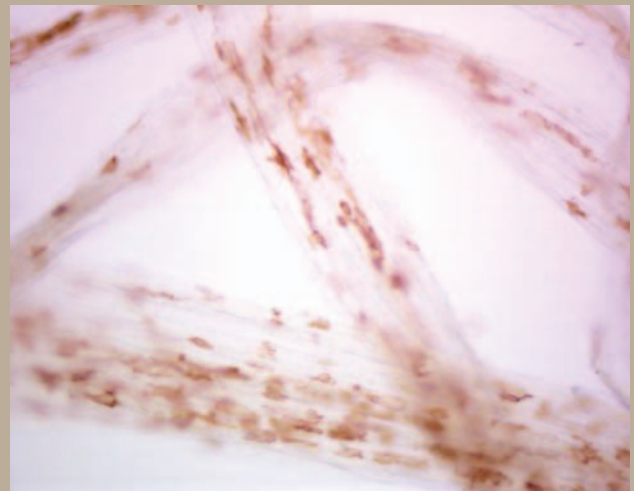
Die Neurologie befasst sich mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), des peripheren Nervensystems (PNS) und der Muskulatur. Alle genannten Systeme können Angriffspunkte für Autoimmunerkrankungen werden, wobei zwischen primären und sekundären Autoimmunerkrankungen unterschieden werden muss. Bei primären Autoimmunerkrankungen richtet sich die Autoimmunreaktion gegen Bestandteile des jeweiligen neurologischen Systems. Bei sekundären Autoimmunerkrankungen sind das Nervensystem beziehungsweise die Muskulatur in Rahmen einer systemischen Autoimmunreaktion mitbeteiligt.

Der folgende Artikel gibt eine kurze Übersicht über die wichtigsten primären neurologischen Autoimmunerkrankungen. Hierzu zählen im Bereich des ZNS die Multiple Sklerose (MS) und die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), im peripheren Nervensystem die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) und das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und schließlich in der Muskulatur die Polymyositis/Dermatomyositis sowie die Einschlusskörperchenmyositis (IBM).

## Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS. Weltweit sind etwa eine Million Menschen betroffen; in Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf circa 120.000 geschätzt. Die Krankheit manifestiert sich in der Regel im jungen Erwachsenenalter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer.

Die MS ist durch das schubförmige Auftreten neurologischer Defizite in unterschiedlichen Funktionssystemen des ZNS (schubförmiger Verlauf) oder eine langsame Zunahme der neurologischen Ausfälle (progredienter Verlauf) gekennzeichnet. Ursächlich geht man davon aus, dass es im Rahmen der Auseinandersetzung mit individuell unterschiedlichen Erregern bei genetisch prädisponierten Individuen zu einer immunologischen Kreuzreaktion kommt, die letztlich in einer fehlgeleiteten Immunreaktion gegen Bestandteile der Myelinscheide im ZNS mündet. Die Schadenskaskade der MS be-



Zupfpräparat von Nervenwurzeln bei einer Neuritis (Mausmodell); dargestellt ist eine Makrophagenfärbung

© Mathias Mäurer

Tabelle 1

**Kriterien der akuten disseminierten Enzephalomyelitis und der Multiplen Sklerose**

	ADEM	MS
<b>Klinik</b>	Manifestation mit polytoper neurologischer Symptomatik Fieber, Meningismus, Bewusstseinstörung, bilaterale Optikusneuritis, komplette Myelitis transversa	häufig monosymptomatische Manifestation  unilaterale Optikusneuritis, partielle spinale Symptome
<b>Anamnese</b>	häufig vorangegangene Infektion	selten vorangegangene Infektion
<b>Liquor</b>	moderate lymphozytäre Pleozytose, oligoklonale Banden oft negativ	geringe lymphozytäre Pleozytose, oligoklonale Banden in 90–95% positiv
<b>Verlauf</b>	akut, monophasisch, gute Langzeitprognose	schubförmig, chronisch progredient
<b>MRT</b>	öfter diffus symmetrisch verteilte Läsionen, Läsionen mit Halo, Einbeziehung der Stammganglien  uniforme KM-Aufnahme(?)	öfter unilaterale, asymmetrische, periventriculäre Läsionen, sehr selten Stammganglien, im Verlauf neue Läsionen

Tabelle 2

**Diagnosekriterien der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie**

**Klinische Kriterien**

Verteilung	<i>Hauptkriterien:</i> sym. proximale und distale Parese <i>Nebenkriterien:</i> distale Parese oder Sensibilitätsstörung
MER	Hypo-/Areflexie
Dauer	für mindestens zwei Monate

**Zusatzdiagnostik**

Elektrophysiologie	motorische NLG-Verlangsamung partieller Leitungsblock, verlängerte dmL verlängerte F-Wellen-Latenz
Liquor	Eiweiß > 45mg/dl, (< 10 Zellen/µl)
Biopsie (nicht erforderlich)	Demyelinisierung

(MER = Muskeleigenreflexe, NLG = Nervenleitgeschwindigkeit, dmL = distal motorische Latenz)

ginnt mit der extrazerebralen Aktivierung autoreaktiver T-Zellen. Im aktivierten Zustand sind diese Zellen in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke – als endotheliale Trennungsbarriere zwischen Peripherie und ZNS – zu überwinden. Im Parenchym des ZNS angekommen, werden die autoreaktiven T-Zellen restimuliert und rufen eine lokale Entzündungsreaktion hervor; diese wird durch die Rekrutierung weiterer Entzündungszellen wie Makrophagen und B-Zellen sowie durch Sekretion von zytotoxischen Mediatoren und Autoantikörpern verstärkt. In der Summe führen diese Prozesse schließlich zur entzündlichen Gewebeerzstörung.

**Diagnose:** Bei über 80% der Patienten beginnt die MS schubförmig. Dem ersten Schubereignis (clinically isolated syndrome – CIS) folgen in individuell unterschiedlichen Zeitabständen und Häufigkeiten weitere Schübe, welche die schubförmige Phase der Erkrankung (relapsing remitting MS – RRMS) markieren. Initial bilden sich diese Schübe meist komplett zurück, später muss häufig auch mit Residuen gerechnet werden. Bei circa 60% geht die schubförmige Phase der Erkrankung nach zehn Jahren in eine sekundär chronisch progrediente (secondary progressive MS – SPMS) MS über. In dieser Phase können zwar noch Krankheitsschübe auftreten, der Verlauf ist ansonsten aber durch eine langsam-progrediente Verschlechterung der neurologischen Symptomatik gekennzeichnet. Bei weniger als 10% der Patienten beginnt die Erkrankung von Anfang an mit einer chronisch-progredienten neurologischen Symptomatik und wird dann als primär chronisch progrediente MS (primary progressive MS – PPMS) bezeichnet.

Klinisch handelt es sich bei der MS um eine neurologische Erkrankung, die zu verschiedenen Zeitpunkten in unterschiedlichen neurologischen Funktionssystemen des ZNS Störungen verursachen kann. An diesem Grundsatz der zeitlichen und örtlichen Dissemination halten auch die 2001 erstmals publizierten, 2005 revidierten und mittlerweile weitgehend akzeptierten McDonald-Kriterien fest. Diese erlauben neben dem klinischen Nachweis einer disseminierten Erkrankung auch den Nachweis von örtlicher und zeitlicher Dissemination mittels MRT. Dadurch ist es prinzipiell möglich die Diagnose MS bereits nach dem ersten klinischen Ereignis zu stellen. Eine weitere wichtige Maßnahme in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik der MS ist die Lumbalpunktion, die typischerweise eine leichte Pleozytose sowie den Nachweis oligoklonaler Banden zeigt.

**Therapie:** Ziel der Behandlung ist es, durch den Eingriff in die Schadenskaskade der MS den überschießenden Autoimmunprozess zu stoppen. Dafür werden immunsuppressive oder immunmodulierende Substanzen eingesetzt. Mittel der ersten Wahl für die Basistherapie der MS sind Beta-Interferone und der Immunmodulator Glatirameracetat. Immunsuppressive Medikamente wie Azathioprin spielen für die Basistherapie nur noch eine untergeordnete Rolle. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf eine immunmodulatorische Basistherapie sollte eine Therapieeskalation erfolgen. Hierfür stehen Natalizumab und Mitoxantron zur Verfügung. Mitoxantron ist seit 2002 für die Behandlung der aktiven schubförmigen und der schubförmig progredienten Verlaufsform zugelassen. Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der 2006 für die Monotherapie

der hochaktiven schubförmigen MS zugelassen wurde, die sich trotz Therapie mit Interferon beta oder Glatirameracetat nicht kontrollieren lässt. Eine Zulassung existiert ebenfalls für MS-Erkrankungen, die von Beginn an hochaktiv verlaufen.

Für die sekundär-chronische Verlaufsform sind nur eingeschränkte Behandlungswege möglich. Interferon beta-1b und Interferon beta-1a sind für die Behandlung sekundär chronischer Verlaufsformen zwar zugelassen, ihr Einsatz sollte allerdings vorzugsweise bei Personen erwogen werden, die noch über eine schubförmige Verschlechterung der Erkrankung berichten. Für die primär chronisch-progredienten Verläufe gibt es bisher keine durch Studien abgesicherte Langzeittherapie.

Die Therapie eines akuten MS-Schubs erfolgt durch eine hochdosierte, intravenöse Steroidpulstherapie über drei bis fünf Tage. Es sollten Substanzen mit geringer mineralkortikoider Nebenwirkung, zum Beispiel Methylprednisolon 500–1.000 mg bevorzugt werden. Bei Nichtansprechen kann mit einer Latenz von circa zwei Wochen eine Wiederholung der Steroidpulstherapie in höherer Dosierung vorgenommen werden. Dosierungen von bis zu 2 g Methylprednisolon/Tag über fünf Tage sind möglich. In den letzten Jahren hat aber auch der Einsatz der Plasmapherese bei der Eskalationstherapie schwerer Schübe zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Plasmapherese sollte innerhalb von sechs Wochen nach Einsetzen eines schweren funktionseinschränkenden Schubes erfolgen.

### Akute disseminierte Enzephalomyelitis

Die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) ist eine demyelinisierende Erkrankung, die bei der Mehrzahl der Patienten, vor allem bei Kindern, nach einem Infekt auftritt. Häufig handelt es sich um unspezifische virale Infekte der oberen Luftwege, Berichte über eine ADEM im Gefolge bakterieller Infekte sind seltener. Pathogenetisch ist davon auszugehen, dass Strukturhomologien zwischen viralen/mikrobiellen Antigenen und Autoantigenen der Myelinscheiden ursächlich für eine Autoimmunreaktion gegen die Myelinscheide im ZNS sind.

Das Intervall zwischen Infektion und ersten Symptomen der ADEM variiert über einen Zeitraum von zwei Tagen bis zu vier Wochen. Von der klassischen ADEM kann die akute hämorrhagische Leukenzephalitis („Hurst-Syndrom“) unterschieden werden, die als hyperakute Verlaufsform der ADEM und nicht als eigenständige Erkrankung angesehen wird.

**Diagnose:** Aufgrund der variablen Lokalisation der inflammatorischen Läsionen in der weißen und grauen Substanz kann die klinische Symptomatik sehr vielgestaltig sein. Eine bilaterale Optikusneuritis oder eine komplette transverse Myelitis wird bei einer ADEM häufiger beobachtet. Fieber und Meningismus können bei schweren Verläufen auftreten. Bei Kindern kommt es nicht selten zu einer Bewusstseinstörung bis hin zum Koma.

Der Liquorbefund zeigt in der Regel eine milde lymphozytäre Pleozytose, ausgeprägtere Pleozytosen von > 100 Zellen/ $\mu$ l sind seltener und korrelieren häufig mit einem schweren Krankheitsverlauf. Das Differenzialzellbild ist lymphozytär. Das Liquoreiweiß ist in der Regel gering bis mäßiggradig erhöht, die ZNS-spezifischen oligoklonalen Banden sind häufig negativ. Die kraniale MRT zeigt multifokale, in der T2-Wich-

tung hyperintense, in der T1-Wichtung iso- bis hypointense Läsionen in der weißen Substanz von Groß- und Kleinhirn sowie im Hirnstamm.

Die Abgrenzung einer ADEM gegenüber der MS kann ein Problem sein. Tabelle 1 fasst bestimmte Unterscheidungsmerkmale zusammen, die aber insgesamt als wenig spezifisch anzusehen sind. Die Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder ist jedoch insofern relevant, als dass die ADEM als monophasische Erkrankung eine bessere Langzeitprognose als die MS hat und es nicht notwendig ist, den Patienten mit der Diagnose einer chronisch-entzündlichen Erkrankung zu konfrontieren. Auf der anderen Seite legen Studien zur MS dar, dass eine möglichst frühe Behandlung der Erkrankung anzustreben ist. Insofern ist die Unterscheidung auch von therapeutischer Relevanz. Bis zum Vorliegen spezifischer Marker ist die Einteilung der Krankheitsbilder wohl nur im Verlauf möglich. Hier kommt der MRT ebenfalls eine große Bedeutung zu, da hiermit auch subklinische Entzündungsherde aufgedeckt werden können. Patienten mit dem Verdacht einer ADEM sollten daher im Verlauf kernspintomografisch kontrolliert werden.

**Therapie:** Die Therapie der ersten Wahl ist die intravenöse Gabe von Kortikosteroiden. In der Regel wird Methylprednisolon in einer Dosierung von 1 g iv. über drei Tage verabreicht, wobei die Gabe in Abhängigkeit vom klinischen Erfolg auf ein Behandlungsintervall von fünf bis sieben Tagen ausgedehnt werden kann.

Die Prognose der ADEM ist insgesamt günstig. Die große Mehrzahl der Patienten kann erfolgreich behandelt werden und erholt sich vollständig oder mit nur geringen Defiziten. Schwere, fulminante Verläufe können jedoch letal oder mit schweren residualen Defiziten verlaufen.

### Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie

Die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine autoimmun-vermittelte Erkrankung des peripheren Nervensystems, deren Prävalenz auf ungefähr 1–2/100.000 Einwohner geschätzt wird. Da Behandlungsmöglichkeiten bestehen ist es von großer Bedeutung eine CIDP zu erkennen und sie vor allem von chronischen sensomotorischen Polyneuropathien anderer Genese, wie beispielsweise den diabetischen, alkoholtoxischen und malnutritiven Polyneuropathien abzugrenzen.

Die CIDP hat immunologische Gemeinsamkeiten mit dem Guillain-Barré-Syndrom (GBS). Bei der CIDP wie auch beim GBS richtet sich die primäre Autoimmunreaktion gegen Antigene des peripheren Nervensystems, in den meisten Fällen gegen Antigene der Myelinscheide. T-Zellen, Antikörper, Makrophagen, Zytokine und aktiviertes Komplement sind gemeinsam für die Entzündung und Degeneration der peripheren Nerven verantwortlich. CIDP und GBS unterscheiden sich vor allem im Ausmaß der multifaktoriellen Entzündungsreaktion.

**Diagnose:** Klinisch ist die CIDP entweder durch ein progredientes (häufig bei älteren Patienten) oder ein schubförmig rezidivierendes Auftreten (häufig bei jüngeren Patienten) überwiegend symmetrisch verteilter Paresen und Sensibilitätsstörungen gekennzeichnet, die ihr Maximum über einen Zeitraum von



mehr als zwei Monaten bis hin zu Jahren erreichen (Tab. 2). Die Muskeleigenreflexe sind abgeschwächt oder fehlen ganz. Es kann auch zu einer Mitbeteiligung der Hirnnerven kommen. Die Polyneuropathie kann sich deutlich motorisch betont manifestieren. Meist sind jedoch das sensible und das motorische System gleichermaßen betroffen. Selten können auch klinische Varianten mit rein sensiblen Symptomen bestehen.

Die Analyse des Liquors zeigt in der Regel ein erhöhtes Liquorprotein von > 50 mg/dl bis zu mehreren hundert mg/dl. Die Zellzahl ist nicht oder nur leicht erhöht. Neurophysiologisch kann häufig eine demyelinisierende Neuropathie mit multifokalen Leitungsblokkierungen gefunden werden. Die klinische Diagnose einer CIDP wird somit wesentlich durch Liquor und Elektrophysiologiebefunde gestützt (Tab. 2).

Differenzialdiagnostisch sollten andere Formen erworbener entzündlicher Neuropathien abgegrenzt werden. Hier sind in erster Linie die multifokale motorische Neuropathie (MMN) und die multifokale sensomotorische Neuropathie (Lewis-Summner-Syndrom) zu nennen. Die MMN ist eine immunvermittelte demyelinisierende motorische Neuropathie, die eine degenerative Motoneuronerkrankung imitieren kann. Der Erkrankungsverlauf ist progredient mit asymmetrischen Paresen und dem Nachweis multipler Leitungsblöcke motorischer Nerven. Die sensiblen Nervenfasern hingegen sind ausgespart. Bei Patienten mit MMN ist das Liquorprotein im Gegensatz zur CIDP gewöhnlich normal. Bei über der Hälfte der Patienten findet man einen hohen Titer von Anti-GM-1-Antikörpern. Die Therapie der ersten Wahl bei MMN ist die Gabe von Immunglobulinen, deren Wirksamkeit in einer placebokontrollierten Untersuchung gesichert wurde. Allerdings spricht nur ein Teil der Patienten eindeutig auf diese Therapie an. Beim Lewis-Summner-Syndrom handelt es sich um eine sehr seltene Sonderform einer langsam progredienten, sensomotorischen, entzündlichen Polyneuropathie, die durch Leitungsblöcke so-

wohl an motorischen als auch sensiblen Nerven sowie auch eine Proteinerhöhung im Liquor gekennzeichnet ist.

**Therapie:** Innerhalb klinischer Studien waren sowohl Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline (IVIg) als auch die Plasmapherese als Behandlungsoptionen bei der CIDP wirksam. Vor allem für die Immunglobuline konnten mehrere kleinere randomisierten Studien eine deutliche Überlegenheit gegenüber Placebo zeigen; diese Studien lieferten hinsichtlich der Langzeitwirkung von IVIg jedoch keine ausreichenden Daten. Diese Lücke schloss aber kürzlich eindrucksvoll eine große randomisierte placebokontrollierte Studie. In dieser bisher größten Studie bei CIDP konnte sowohl die kurzfristige, interventionelle Wirkung von IVIg bestätigt werden, als auch, bei gutem Sicherheitsprofil, eine längerfristige immunmodulierende Wirkung auf den Krankheitsverlauf nachgewiesen werden. Die Erhaltungsdosis von 1 g/kg Körpergewicht (KG) über ein bis zwei Tage hat sich dabei als sicher, praktikabler und kostengünstiger erwiesen als die vorher übliche Gabe von 0,4 g/kg KG über fünf Tage.

### Guillain-Barré-Syndrom

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akute Polyradikuloneuritis, die durch aufsteigende Paresen, Reflexverlust und variable sensible sowie autonome Beteiligung gekennzeichnet ist und häufig einer Infektionskrankheit folgt. Das GBS hat eine rasche Krankheitsprogression. Spätestens nach vier Wochen wird eine Plateauphase erreicht, die unterschiedlich lange andauert und nach der sich die Krankheitssymptome langsam zurückbilden.

**Diagnose:** Das GBS kann aufgrund klinischer und elektrophysiologischer Kriterien in die Unterformen akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (AIDP, klassisches GBS, häufigste Form in Europa) und akute axonale motorische beziehungsweise motorisch-sensible axonale Polyneuropathie (AMAN beziehungsweise AMSAN) unterteilt werden. Bei allen Unterformen des GBS konnten Antikörper gegen Ganglioside nachgewiesen werden. Bei den axonalen Formen AMAN und AMSAN, die gehäuft nach einer Infektion mit *Campylobacter jejuni* auftreten, wurden vor allem Antikörper gegen die Ganglioside GM1a/b und GD1a gefunden. Eine weitere Variante ist das Miller-Fisher-Syndrom (MFS), das durch die Trias Ataxie, Areflexie und externe Ophthalmoplegie gekennzeichnet ist. Bei 95 % der Patienten kommen Antikörper gegen das Gangliosid GQ1b vor.

**Therapie:** In kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass Plasmapherese und IVIg für die Behandlung des GBS wirksam sind. Mit der Plasmapherese konnte erstmals Mitte der 1980er-Jahre gezeigt werden, dass die Phase der Behinderung im Gegensatz zu unbehandelten Patienten im Mittel um einen Monat verkürzt werden kann. IVIg sind ebenfalls in der Lage, bei Patienten, die innerhalb der ersten zwei Wochen nach Erkrankungsbeginn gehunfähig werden, die Krankheitsdauer und Schwere vergleichbar zur Plasmapherese zu mildern. Die empirische Standarddosis liegt bei 0,4 g/kg KG an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Letztlich existiert aber keine formale Dosisfindungsstudie, die zeigt, dass die Therapie mit 0,4 g/kg KG über drei bis fünf Tage wirklich optimal ist. Aufgrund

Klinische Differenzialdiagnose entzündlicher Muskelerkrankungen			
	Dermatomyositis	Polymyositis	IBM
<b>Beginn</b>	Kindheit und Erwachsene	über 18 Jahre	über 50 Jahre
<b>Entwicklung der Symptome</b>	akut	subakut	langsam progredient
<b>Muskelschwäche</b>	proximal	proximal	proximal und distal
<b>Muskelatrophie</b>	gering	bei chronischen Formen	immer
<b>Muskelschmerzen</b>	häufig (akute Erkrankung)	gelegentlich	fehlend
<b>Hauterscheinungen</b>	vorhanden	fehlend	fehlend

Tabelle 3

ihrer leichteren Verfügbarkeit und Handhabbarkeit sowie ihrer geringeren Nebenwirkungsrate vor allem bei autonom instabilen Patienten, gelten IVIG derzeit als Behandlungsmaßnahme der ersten Wahl.

### Autoimmunentzündliche Muskelerkrankungen

Zu dieser Gruppe der entzündlichen Muskelerkrankungen zählen die Polymyositis (PM), die Dermatomyositis (DM) und die Einschlusskörpermyositis (IBM – inclusion body myositis). Die Ätiologie von DM, PM und IBM ist unbekannt. Bei PM und DM besteht Konsens, dass es sich um immunvermittelte Erkrankungen handelt. Dafür spricht neben der Assoziation mit bestimmten HLA-Antigenen insbesondere der deutliche Effekt einer immunsuppressiven Therapie. Zudem deuten die histologischen Befunde beider Erkrankungen auf eine Immunpathogenese hin. Bei der IBM wird aufgrund des Nachweises von entzündlichen Infiltraten im Muskel, der häufigen Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen und der Assoziation mit HLA-Antigenen eine Autoimmunogenese vermutet. Die pathognomonischen „rimmed vacuoles“ mit Akkumulation von Ubiquitin, Amyloid-Protein und hyperphosphoryliertem Tau legen jedoch auch die Möglichkeit einer primär degenerativen Erkrankung mit sekundärer Immunreaktion nahe.

Während die DM sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vorkommt, ist die Polymyositis eher im höheren Lebensalter anzutreffen (> 50 Jahre). Beide Erkrankungen treten bei Frauen etwa doppelt so häufig auf wie bei Männern. Es handelt sich um seltene Erkrankungen: Die Gesamtinzidenz der entzündlichen Myopathien beträgt 1:100.000/Jahr, wobei die DM am häufigsten und die Polymyositis am seltensten anzutreffen ist. Nach neueren Untersuchungen ist die IBM die häufigste entzündliche Myopathie in der Altersgruppe der über 50-Jährigen. Die sporadische IBM tritt in der Regel jenseits des 50. Lebensjahres auf und betrifft Männer ungefähr dreimal häufiger als Frauen.

**Diagnose:** PM und DM manifestieren sich in der Regel mit einer über Wochen bis Monate progredienten Muskelschwäche, bei erhaltener Sensibilität und Muskeleigenreflexen. Muskelschmerzen können vorkommen, fehlen jedoch häufig (> 50%) Die Schwäche betrifft symmetrisch die proximale Extremitätenmuskulatur. Die Patienten berichten daher über Einschränkungen im täglichen Leben wie Treppensteigen oder Überkopfarbeiten. Die Gesichtsmuskulatur ist, wenn überhaupt, meistens nur leicht betroffen. In fortgeschritteneren Fällen können die Schluck- und Atemmuskulatur beteiligt sein. Die äußeren Augenmuskeln sind bei PM/DM nie betroffen, was wichtig für die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Muskelerkrankungen ist. Das Auftreten allgemeiner Krankheitssymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Gelenkschmerzen und Raynaud-Phänomen sollte auch an die Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen oder Kollagenosen denken lassen. Eine solche Assoziation ist sowohl für die DM als auch für die PM beschrieben.

Klinisch kann die DM über das Vorhandensein typischer Hautveränderungen identifiziert werden, welche die Muskelschwäche begleiten oder ihr vorangehen. Die Hautveränderungen umfassen das heliotrope Erythem, eine bläulich livide

Verfärbung vor allem an den Augenlidern, der Wangen und des Dekolletés – Sonnenexposition kann zu Exazerbationen führen. Weiterhin finden sich schuppige Erosionen an den Fingerknöcheln (Gottron-Zeichen). Erweiterte Kapillaren an der Basis der Fingernägel (Keinig-Zeichen), die mit Schmerzen und Verdickungen der Nagelhaut einhergehen, sind ebenfalls charakteristisch. Als „Mechanikerhände“ wird die aufgeraute Haut mit „schmutzigen“ Einkerbungen an den Handflächen und Fingern bezeichnet. Vor allem bei der juvenilen DM können sich subkutane Kalzifikationen finden. Auch wenn für alle entzündlichen Myopathien eine Assoziation mit malignen Erkrankungen berichtet wurde, so ist die Häufigkeit für Neoplasien vor allem bei der DM erhöht. Die häufigsten Tumormanifestationen waren in den Ovarien, im Gastrointestinaltrakt, der Lunge und Mamma; ferner traten Non-Hodgkin-Lymphome auf. Daher ist besonders bei älteren Patienten in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung eine erhöhte Wachsamkeit ratsam.

Im Gegensatz zur DM, bei der die Hauterscheinungen diagnostisch wegweisend sind, ist die PM wesentlich schwerer zu identifizieren. Wahrscheinlich ist die klassische PM eine seltene und häufig fehldiagnostizierte Erkrankung. Vor allem bei Männern über dem 50. Lebensjahr mit einer langsam progredienten „Polymyositis-ähnlichen“ Muskelschwäche ist die IBM die wesentlich häufigere Differenzialdiagnose. Auch endokrine und toxisch-bedingte Muskelerkrankungen sollten ausgeschlossen werden. Die Diagnose einer PM sollte immer dann überdacht werden, wenn die Krankheit vor dem 18. Lebensjahr beginnt, eine Myopathie mit sehr langsamem Fortschreiten über Monate bis Jahre vorliegt und die Histologie nicht typisch ist.

Die klinische Symptomatik der IBM betrifft sowohl proximale als auch distale Muskeln, wobei insbesondere die Beteiligung des Quadriceps und der tiefen Fingerflexoren typisch ist. Dadurch sind zum Beispiel Tätigkeiten wie das Drehen eines Schlüssels oder das Auf- und Zuknöpfen von Hemden erschwert. Auch die Nackenmuskulatur ist häufig betroffen. Bei über 60% der Patienten finden sich Schluckstörungen. Wie bei der DM/PM liegt keine Beteiligung der Augenmuskeln vor, ebenso ist die Sensibilität in der Regel normal. Schwäche und Muskelatrophie können bei der IBM, ähnlich wie bei Motoneuronenerkrankungen, asymmetrisch ausgeprägt sein. Die Progression der Erkrankung ist langsam aber stetig, meist benötigen die Patienten nach einigen Jahren eine Hilfsmittelversorgung.

Die Diagnose entzündlicher Muskelerkrankungen stützt sich auf die Bestimmung der Serumkonzentration der Kreatinkinase (CK), die Elektromyografie und die Muskelbiopsie. Daneben hat sich in den letzten Jahren auch die Bildgebung mittels MRT etabliert. Das die Entzündung begleitende Ödem kann mittels T2- und STIR-Sequenz dargestellt werden. Dadurch ist die MRT hilfreich für die Auswahl geeigneter Biopsiestellen.

**Therapie:** Im Hinblick auf eine vermutete Autoimmunpathogenese von PM, DM und IBM basieren die Therapiekonzepte der Erkrankungen auf dem Einsatz immunsuppressiver Substanzen. Insgesamt spricht die DM besser als die PM auf eine Behandlung an. Die IBM ist in der Regel schwer therapeutisch zu beeinflussen.

# Jetzt CME-Punkte hamstern!

- ✓ einfach
- ✓ kostenlos
- ✓ schnell



[www.cme-punkt.de](http://www.cme-punkt.de)

Bei der Behandlung von PM und DM sind Kortikosteroide die Therapie der ersten Wahl. Prednison wird in der Dosierung von 80–100 mg/Tag für vier Wochen verabreicht und dann über drei Monate auf eine Erhaltungsdosis im Bereich der Cushing-Schwelle (5–10 mg/Tag) reduziert. Bei schweren Fällen ist initial die Gabe einer hochdosierten Steroid-Puls-Therapie (500–1.000 mg/Tag über drei bis fünf Tage) zu bevorzugen.

Auch wenn die meisten Patienten auf die initiale Steroidgabe gut ansprechen, ist häufig eine immunsuppressive Langzeittherapie indiziert. Hierfür kommen in erster Linie Azathioprin und Methotrexat infrage. Diese Therapie wird häufig in Kombination mit einer niedrig dosierten Kortisontherapie gegeben und ist als Rückfallprophylaxe über einige Jahre erforderlich. In zweiter Linie können Cyclosporin A und Mycophenolat-Mofetil für die Langzeittherapie eingesetzt werden.

Der Einsatz von Immunglobulinen (IVIG) ist besonders bei Patienten gerechtfertigt, die auf Kortison und Azathioprin nur unzureichend ansprechen. Vor allem der therapeutische Effekt auf die DM ist überzeugend. Aus diesem Grund sind IVIG auch bei der juvenilen DM das Therapeutikum der ersten Wahl, um die Nebenwirkungen der Steroide auf Wachstum und sexuelle Entwicklung zu umgehen.

Im Gegensatz zu PM/DM hat sich die sporadische IBM bisher weitestgehend therapierefraktär dargestellt. Kortikosteroide und Immunsuppressiva waren in den meisten Fällen nicht effektiv, auch wenn immer wieder Patienten für kurze Zeit auf diese Konzepte ansprachen. In einer doppelblinden Studie konnte ein geringer Effekt von hochdosierten Immunglobulinen auf die Muskelkraft gezeigt werden, ein signifikanter Effekt ergab sich lediglich im Hinblick auf die Schluckfunktion. Angesichts der vorliegenden Daten ergibt sich derzeit keine evidenzbasierte Empfehlung für den Einsatz von Immunglobulinen bei IBM. Bei Schluckstörungen können sie jedoch erwogen werden.

## Fazit

Primäre Autoimmunerkrankungen kommen sowohl im ZNS, im PNS als auch in der Muskulatur vor und spielen in der Differenzialdiagnostik neurologischer Störungen eine große Rolle. Ihre Kenntnis ist für den Neurologen von großer praktischer Bedeutung, da es sich um potenziell behandelbare neurologische Erkrankungen handelt. Besonders in den letzten Jahren haben Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Neuroimmunologie zu einer deutlichen Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten geführt. Wie bei allen Autoimmunerkrankungen ist der ausreichende und konsequente Einsatz entscheidend für den Verlauf und die weitere Prognose der Erkrankungen. □

## LITERATUR

beim Verfasser

**Priv. Doz. Dr. med. Mathias Mäurer**

Chefarzt der Klinik für Neurologie

Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim GmbH

Uhlandstr. 7, 97980 Bad Mergentheim

E-Mail: [mathias.maeurer@ckbm.de](mailto:mathias.maeurer@ckbm.de)