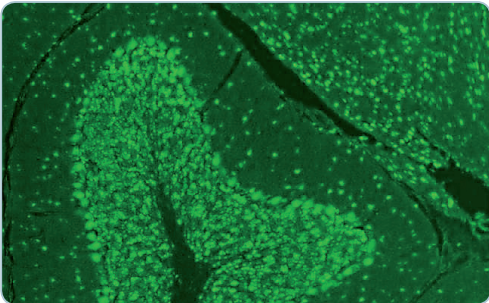


Autoantikörper bei paraneoplastischen Neuropathien

Prof. Dr. med. H.-P. Seelig



Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Prof. Seelig GbR

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe
kontakt@hpseelig.de · www.hpseelig.de

© 2012

Tumore	Autoantikörper	Syndrome
Lungenkarzinom (SCLC)	● AChRm	MG
	● AChRn(α_3)	AN
	● AMPAR	PEM
	● Amphiphysin	SPS, LE, PEM, SSN, CD
	● ANNA-3	PEM, CD, SSN
	● BRSK2	PEM
	● CV2/CRMP-5	LE, PEM, SSN, AN, CD, NO
	● α Enolase	CAR
	● GABA _B R	PEM
	● GAD	SPS, PEM, CD, AN
	● Hu (ANNA-1)	SSN, CD, LE, PEM, AN
	● Ma1	PEM, CD
	● MA2 (Ta)	LE, PEM, SSN, CD
	● PCA-2	PEM, CD, LEMS, AN
	● Ri (ANNA-2)	PEM, SSN, OM
	● Recoverin	CAR
	● SOX1 (AGNA)	LEMS
	● Synaptotagmin	LEMS
	● Synaptophysin	AN, SSN
	● Thyrosinphosphatase	LEMS
	● VGCC	LEMS, CD
	● VGKC (CASPR2)	NM, MS, PEM
	● VGKC (LG1)	LE, PEM
● Zic4	CD	
Lungenkarzinom (non SCLC)	● AMPAR	PEM
	● Amphiphysin	SPS
	● ANNA-3	PEM, CD, SSN
	● Aquaporin-4	NMO
	● Hu (ANNA-1)	SSN, CD, LE, PEM, AN
	● Ma1	PEM, CD
	● Ma2 (Ta)	PEM, SSN, CD
	● Recoverin	CAR
	● Ri (ANNA-2)	PEM, SSN, OM
	● Yo (PCA-1)	CD
Mediastinum-Ca. -Adenom	● Gephyrin	SPS
	● GABA _B R	LE

Tumore	Autoantikörper	Syndrome
Thymom	● AChRm	MG
	● AChRn (α_3)	AN
	● AMPAR	PEM
	● Aquaporin	NMO
	● CV2/CRMP5	PEM, SSN, AN, CD, NO
	● GAD	SPS, PEM, CD, AN
	● GlyR (α_1)	MO, PEM, LE, SPS
	● Ryanodinrezeptor	MG
	● Titin	MG
	● VGKC (CASPR2)	NM, MS, PEM
	● VGKC (LGI1)	LE, PEM
Thymuscarcinoid	● GABABR	PEM
Mammakarzinom	● AMPAR	LE
	● Amphiphysin	SPS, PEM, SSN, CD
	● Aquaporin-4	NMO
	● GAD	SPS, PEM, CD, AN
	● Hu (ANNA-1)	SSN, CD, LE, PEM, AN
	● Ma1	PEM, CD
	● Ma2 (Ta)	PEM, SSN, CD
	● Recoverin	CAR
	● Ri (ANNA-2)	PEM, CD, OM
	● β IV Spektrin	SSN
	● VGCC	LEMS, CD
	● Yo (PCA-1)	CD
Ovarialkarzinom	● Amphiphysin	SPS, PEM, SSN, CD
	● GAD	SPS, PEM, CD, AN
	● Gephyrin	SPS
	● Hu (ANNA-1)	SSN, CD, LE, PEM, AN
	● Ma1	PEM, CD
	● Ma2/Ta	PEM, SSN, CD
	● PCA-2	PEM, CD, LEMS, AN
	● Recoverin	CAR
	● VGCC	LEMS, CD
	● Yo (PCA-1)	CD
	● Zic4	CD
Ovarialteratom	● NMDAR (NR1)	LE, PEM

Tumore	Autoantikörper	Syndrome
Tubenkarzinom	● Ri (ANNA-2)	PEM, SSN, OM
	● Yo (PCA-1)	CD
Cervixkarzinom	● Recoverin	CAR
Uteruskarzinom	● Recoverin	CAR
	● Ri (ANNA-2)	PEM, SSN, OM
	● Yo (PCA-1)	CD
Hodentumore	● CV2/CRMP-5	LE, SSN, AN, CD, NO
	● Hu (ANNA-1)	SSN, CD, LE, PEM, AN
	● Ma1	PEM, CD
	● Ma2 (Ta)	LE, PEM, SSN, CD
Prostatakarzinom	● CV2/CRMP-5	PEM, SSN, AN, CD
	● Hu (ANNA-1)	SSN, CD, LE, PEM, AN
	● Recoverin	CAR
	● VGKC (CASPR2)	NM, MS, PEM
	● VGKC (LGI1)	LE, PEM
Neuroblastom	● Hu (ANNA-1)	SSN, CD, LE, PEM, AN
Melanom	● Gephyrin	SPS
	● Recoverin	CAR
Karzinoid	● Aqauporin-4	NMO
Somatotropinom	● Aqauporin-4	NMO
Parotiskarzinom	● Ma1	PEM, CD
Leberzellkarzinom	● GAD	SPS, PEM, CD, AN
Pankreaskarzinom	● GAD	SPS, PEM, CD, AN
	● Hu (ANNA-1)	SSN, CD, LE, PEM, AN
Gastrointestinale	● Hu (ANNA-1)	SSN, CD, LE, PEM, AN
Magenkarzinom	● Recoverin	CAR
	● Yo (PCA-1)	CD
Colonkarzinom	● GAD	SPS, PEM, CD, AN
	● Ma1	PEM, CD
	● Recoverin	CAR
	● VGKC (CASPR2)	NM, MS, PEM
	● VGKC (LGI1)	LE, PEM

Tumore	Autoantikörper	Syndrome
Nierenkarzinom	● CV2/CRMP-5	PEM, SSN, AN, CD, NO
	● GAD	SPS, PEM, CD, AN
Blasenkarzinom	● Hu (ANNA-1)	SSN, CD, LE, PEM, AN
	● Recoverin	CAR
	● Ri (ANNA-2)	PEM, SSN, OM
Thyroideakarzinom	● Aqauporin-4	NMO
	● CV2/CRMP-5	PEM, SSN, AN, CD, NO
	● GAD	SPS, PEM, CD, AN
	● VGKC (CASPR2)	NM, MS, PEM
	● VGKC (LGI1)	LE, PEM
Hodgkin-Lymphom	● CV2/CRMP-5	PEM, SSN, AN, CD, NO
	● mGluR1	CD
	● mGluR5	PEM
	● MAZ	CD
	● NMDAR (NR1)	LE, PEM
	● PCA-Tr	CD
	● Yo (PCA-1)	CD
Non-Hodgkin L.	● Ma2 (Ta)	PEM, SSN, CD
B-Zell-Lymphom	● Aquaporin-4	NMO

Häufigkeiten der Autoantikörper bei Patienten mit neurologischen Symptomen und den jeweiligen Tumoren.

- häufig, vereinzelt bis > 70 %
- < 10 %
- sehr selten oder Einzelfallbeschreibungen

AN	Autonome Neuropathie	NO	Neuritis optica
CAR	Renopathie	OM	Opsoklonus-Myoklonus
CD	Cerebellare Degeneration	PEM	Paraneoplastische Enzephalomyelitis
LE	Limbische Enzephalitis		
LEMS	Lambert-Eaton-Syndrom	SMN	Sensomotorische Neuropathie
MG	Myasthenia gravis		
MS	Morvan-Syndrom	SPS	Stiff-person-syndrome
NM	Neuromiotonie	SSN	Subakute sensible Neuropathie
NMO	Neuromyelitis optica		

AChRm: muskulärer (m) Acetylcholinrezeptor.

AChRn: ganglionärer (n, neuronaler) Acetylcholinrezeptor.

AMPA: exzitatorische ionotrope Glutamatrezeptoren. Antikörper gegen die Untereinheiten GluA1 und GluA2 bisher nur in Assoziation mit Tumoren beschrieben.

Amphiphysin: Präsynaptisch exprimiertes Protein, beteiligt an der Endozytose synaptischer Vesikel.

ANNA-3: nicht charakterisiertes neuronukleäres Protein (170 kDa) in Purkinjezellen, Golgizellen.

Aquaporin-4: Wasserkanalproteine in den Membranen aller Zellen.

BRSK2: Serin-Threonin-Kinase BR (BR: brain), neuronenspezifische Kinase beteiligt an der Regulation, der Polarisation von Axonen und Dendriten und bei der Synaptogenese.

CASPR2: Contactin-assoziiertes Protein 2, mit Kaliumkanälen komplexiert. Verankert Kanalproteine in der Zellwand.

CV2/CRMP5: Collapsin-response-mediator-Proteine. Steuern die Wegfindung von Axonen und Dendriten während der Ontogenese.

α -Enolase: glycolytisches, in den meisten Zellen und Geweben vorkommendes Enzym.

GABABR: B-Untereinheit metabotroper GABA-Rezeptoren. Synaptische und postsynaptische Inhibition durch Unterdrückung der Transmitterfreisetzung und prolongierte Hypopolarisierung.

Gephyrin: multifunktionelles Enzym, beteiligt an der Katalyse der Molybdän-Cofaktor-Biosynthese, dient als Gerüstprotein inhibitorischer Postsynapsen, verankert Glycin- und GABA-Rezeptoren mit dem Zytoskelett.

mGluR1 / mGluR5: Gruppe 1 der metabotropen Glutamatrezeptoren.

Glutamatdecarboxylase (GAD): in Inselzellen und in Neuronen exprimiertes Enzym, katalysiert die Umwandlung von Glutamat in den inhibitorischen Transmitter γ -Aminobuttersäure (GABA).

GlyR(α_1): Glycinrezeptor, α_1 -Untereinheit

Hu (ANNA-1): exprimiert in Neuronen, SCLC, Neuroblastom. RNA-bindendes Protein, beteiligt an der Ontogenese von Neuroblasten in Neurone.

LGI1: leucine-rich glioma inactivated 1-Protein neuronaler Zellen, komplexiert mit VGKC. Möglicher Metastasensuppressor.

Ma1: Neuronukleäres Protein bekannter Sequenz, möglicherweise an der mRNA-Biogenese beteiligt.

Ma2 (Ta): Neuronukleäres Protein bekannter Sequenz, möglicherweise an der mRNA-Biogenese beteiligt.

MAZ: Myc-assoziiertes Zinkfingerprotein

NMDAR (NR1): NMDA-Rezeptor (NR1-Untereinheit), exzitatorischer Glutamaterezeptoren in Hippocampus und Großhirnrinde.

PCA-2: 280 kDa großes, nicht näher uncharakterisiertes Protein in Purkinjezellen und Neuronen der Granulosazellschicht.

Recoverin: Photorezeptor-spezifisches Ca^{2+} -bindendes Regulatorprotein in Stäbchen-, Zapfen- und bipolaren Zellen der Retina vorkommt.

Ri (ANNA-2): RNA-bindendes Protein (ZNS, SCLC), reguliert alternatives Spleißen neuronaler Transkripte der Untereinheiten von Calciumkanälen.

Ryanodinrezeptor: Calciumionen-Kanäle in den terminalen Zisternen des sarkoplasmatischen Retikulums der quergestreiften Muskulatur.

SOX1 (AGNA): in den Kernen der Bergmann'schen Gliazellen vorkommendes Protein, an der Neuroontogenese beteiligter Transkriptionsfaktoren, Marker neuronaler Stammzellen.

β IV Spektrin: In Initialsegmenten und Ranvier'schen Knoten konzentriertes Zytoskelettprotein.

Synaptophysin: porenbildendes Ca^{2+} -bindendes Membranglykoprotein synaptischer Vesikel, beteiligt an der Aufnahme von Neurotransmittern in die Vesikel.

Synaptotagmin: Calcium bindende Ca^{2+} -Sensoren, an der Fusion und der Neurotransmitterausschleusung aus Vesikeln in präsynaptischen Membranen beteiligt.

Titin (2.993 kDa): Größtes aus einer Peptidkette aufgebautes Protein in Herz- und Skelettmuskel. Kontrolliert die Integration von Molekülen in den makromolekularen Sarkomerkomplex.

Tr (PCA-Tr): nach Trotter (Trotter et al. 1976) bezeichnetes Antigen. Molekulare Identität unbekannt.

Tyrosinphosphatase: Transmembranprotein (Mr 105,8 kDa) in den Sekretgranula von β -Zellen und neurosekretorischen Zellen.

VGCC: spannungsgesteuerte Calciumkanäle vom P/Q oder N-Typ in präsynaptischen Nervenendigungen, beteiligt an der Freisetzung von Acetylcholin.

VGKC: spannungsgesteuerte Kaliumkanäle. Antikörper richten sich selten gegen die Kanalproteine selbst, sondern gegen komplexierte Proteine wie LGI1 oder CASPR2.

YO (PCA-1, CDR62): in Purkinjezellen und Neuronen (ZNS, Hirnstamm, Rückenmark, autonomen Ganglien) exprimiertes Leuzinzipper-Protein, hemmt vermutlich die DNA-Transkription durch Bindung an c-Myc.

Zic4: Zinkfingerprotein 4, Transkriptionsfaktor mit genaktivierender Eigenschaft.

Paraneoplastische Neuropathien sind Krankheiten, denen zwar ein maligner Tumor zugrunde liegt, die sich aber primär mit ausgeprägten neurologischen Symptomen manifestieren, die allerdings weder durch eine Invasion des Tumors in neuronale Strukturen noch durch dem Tumor zuzuschreibende metabolisch-nutritive, toxische, hämostaseologische oder infektiöse Schädigungen des Nervensystems ausgelöst werden. Es handelt sich in der Regel um sehr seltene Syndrome mit einer Inzidenz von weniger als 1 % der Tumorerkrankungen, aber es gibt Ausnahmen wie

- ▶ die Myasthenia gravis, die bei 15 % der Patienten mit Thymomen auftritt,
- ▶ das myasthenische Lambert-Eaton-Syndrom bei 3 % der Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom,
- ▶ die paraneoplastische Neuropathie bei 10 % der Patienten mit maligner monoklonaler Gammopathie und bei der Hälfte der Patienten mit osteosklerotischem Myelom.

Über die Pathogenese der paraneoplastischen Neuropathie besitzen wir nur fragmentarische Kenntnisse. Autoantikörper, die sich ausschließlich gegen die Kerne von Neuronen richteten, wurden erstmals von Wilkinson und Zeromski 1965 im Serum eines Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) und „sensory carcinomatous neuropathy“ beschrieben, gerieten in Vergessenheit, da nicht reproduzierbar, und wurden 20 Jahre später wiederentdeckt (Graus et al. 1985) und nach den Initialen des Patienten mit Hu bezeichnet. Inzwischen hat sich das Spektrum der bei paraneoplastischen Neuropathien beschriebenen Autoantikörper auf über 30 Spezifitäten ausgedehnt. Der Nachweis von Antikörpern gegen neuronale Antigene bei vielen der Tumorpatienten stützt die Hypothese, dass diese neurologischen Syndrome auf einer Autoimmunpathogenese basieren. Eine anfänglich „protektive“ humorale Immunreaktion gegen den Tumor, könnte dann, wenn der Tumor Antigene exprimiert, die auch im zentralen (ZNS) oder peripherem Nervensystem (PNS) vorhanden sind, im Sinne einer „Kreuzreaktion“ neuronale Strukturen angreifen und schädigen. Einigermaßen belegt ist dieser „simple“ Pathomechanismus allerdings nur für solche neurologischen Syndrome, bei denen sich die Autoantikörper gegen solche in den Extrazellularraum projizierten Membran- oder Oberflächenantigene richten, die für die Antikörper auch akzessibel sind oder gemacht werden, wie das z. B. bei den Antikörpern gegen spannungsabhängige Calciumkanäle (VGCC) der Fall ist, die sich beim myasthenischen Lambert-Eaton-Syndrom

(LEMS) finden oder bei den Antikörpern gegen die Acetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Synapse. Bei vielen anderen Erkrankungen sind die Zielantigene jedoch intrazellulär gelegen und daher nicht für die Antikörper akzessibel. Inzwischen mehren sich die Hinweise dafür, dass bei diesen Syndromen vorwiegend zelluläre Immunphänomene an der Pathogenese beteiligt sind, deren Nachweis sich jedoch wesentlich schwieriger gestaltet als der von onkoneuralen Autoantikörpern.

Ungeachtet ihrer pathogentischen Bedeutung kann man in der Suche nach onkoneuralen Autoantikörpern ein sehr nützliches diagnostisches Instrument sehen, das nicht nur die klinische Diagnostik der paraneoplastischen Neuropathie erleichtert sondern auch, da Antikörper bei etwa zwei Dritteln der Patienten den Symptomen eines Tumors um Monate vorausgehen können, einen frühzeitigen Nachweis des Tumors ermöglicht, vielleicht noch in einer Phase besserer therapeutischer Möglichkeiten.

Die Suche nach und der Nachweis von Autoantikörpern ersetzt jedoch nicht die eingehende klinische Diagnostik. Keines der klinischen Syndrome ist pathognomonisch für eine paraneoplastische Neuropathie. Einige, die sich aber relativ häufig in Verbindung mit einem Karzinom präsentieren, die sogenannten „klassischen neoplastischen Syndrome“ seien kurz erwähnt. Hierzu zählen

- ▶ Paraneoplastische cerebellare Degeneration (CD)
- ▶ Limbische Enzephalitis (LE)
- ▶ Opsoklonus-Myoklonus (OM)
- ▶ Subakute sensible Neuropathie (SSN)
- ▶ Paraneoplastische Enzephalomyelitis (PEM)

Die **paraneoplastische cerebellare Degeneration** betrifft das Kleinhirn und ist gekennzeichnet durch die Destruktion der Purkinjezellen. Klinisch beginnt sie subakut mit Nausea, Vomitus, Schwindel und Gangstörungen. Sie erreicht ihren klinischen Höhepunkt relativ rasch innerhalb von Wochen oder wenigen Monaten. Die Patienten entwickeln schwere Rumpf- und Gliedmaßenataxien, zu denen sich Dysarthrie, Nystagmus mit Oszillopsien gesellen können. Ist der Gipfel der Behinderungen erreicht, folgt eine Phase der klinischen Stabilisierung. Die klinischen Symptome sind in der Regel auf das Kleinhirn und die Kleinhirnbahnen beschränkt, beim genauen Hinsehen lassen sich jedoch auch andere leichte Störungen wie Hypakusis, Dysphagien, pyramidale und extrapyramidale Zeichen, kognitive Defekte oder periphere Neuropathien aufdecken.

Hauptsächlich vertretene onkoneurale Antikörper sind anti-Yo (anti-Purkinjezellen, PCA-1), gefolgt von anti-Hu (ANNA-1), anti-Tr (PCA-Tr), anti-Ri (ANNA-2), anti-mGluR1. Die Anwesenheit eines bestimmten Autoantikörpers hängt von der Art des Tumors und von dem klinischen Bild ab. Anti-Yo, die sich in etwa 60 % der Patienten mit CD finden, treten vorwiegend bei Frauen mit gynäkologischen Tumoren oder Mammakarzinom auf, anti-Tr sind dagegen häufig bei Hodgkin-Lymphomen vertreten.

Die **limbische Enzephalitis** ist durch einen akuten bis subakuten Beginn eines organischen Hirnsyndroms geprägt. Klinisch äußert sie sich in Affektstörungen, allgemeinen Angstzuständen, schweren Depressionen, Verhaltensstörungen, Persönlichkeitsstörungen, Reizbarkeit, Halluzinationen und partiellen oder generalisierten epileptischen Anfällen, in mnestischen Störungen bisweilen bis hin zur Demenz.

In 60 % der Fälle gehen die neuronalen Symptome der Diagnose des Tumors voraus. Häufig assoziierte Tumore betreffen Lungen (50 %), Hoden (20 %) und Mamma (8 %). Auch Hodgkin-Lymphome, Thymome, Teratome, Harnblasen-, Colon-, und Nierentumore wurden beschrieben.

Zu den häufigsten der assoziierten onkoneuralen Autoantikörper zählen anti-Hu (ANNA-1), anti-Ma2, neuerdings auch die Antikörper gegen die Nr1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors (eines ionotropen Glutamaterezeptors). Die anti-Hu-positiven Patienten sind in der Regel über 40 Jahre alt, fast immer Raucher und Träger eines kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC). Häufig sind bei ihnen auch noch andere Bereiche des ZNS und PNS mitbetroffen. Bei den anti-Ma2-positiven Patienten handelt es sich vielfach um Männer unter 40 Jahren mit Hodentumoren. Anti-NMDAR finden sich bei jüngeren Frauen (oft mit Eierstockteratomen), aber auch bei Männern und Kindern. Es sei darauf hingewiesen, dass gerade die letzterwähnten Antikörper bei limbischer Enzephalitis auch ohne zugrunde liegenden Tumor vorgefunden werden können, es handelt sich nicht mehr um die „klassischen onkoneuralen Antikörper“.

Der **Opsoklonus-Myoklonus** ist eine Störung der Augenmotilität, mit unwillentlichen Augenbewegen, arhythmisch und multidirektional an beiden Augen, intermittierend oder in schweren Fällen kontinuierlich, die nicht einmal im Dunkeln oder bei geschlossenen Augen zum Stillstand kommt. Oft ist ein Myoklonus assoziiert, d. h. unwillkürliche, unvorhergesehene plötzlich einsetzende Zuckungen eines Augenmuskels oder einer Muskelgruppe, diffus oder fokal.

Häufig lassen sich im Serum Antikörper vom Typ anti-Ri nachweisen, oft bei Frauen mit Mammakarzinom oder anderen gynäkologischen Tumoren. Sie finden sich häufig auch bei Kindern mit Neuroblastomen (50 %), selten bei Männern mit Lungen oder Blasentumoren. Das Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom kann sich auch in Assoziation mit anti-Hu bei der paraneoplastischen Enzephalomyelitis finden.

Die **subakute sensorische Neuropathie** beginnt subakut und erreicht den klinischen Höhepunkt in wenigen Wochen oder Monaten. Sie verläuft selten chronisch. Die Leitsymptome sind Parästhesien, schmerzhaftes Dysästhesien, manchmal in Form von Attacken, Hypoästhesien, die alle Sinnesbereiche einbeziehen können, fehlende oder verminderte Sehnenreflexe, sensorische Ataxien und Pseudoathetosen. Es sind sowohl die oberen wie unteren besonders distalen Gliedmaßen betroffen mit unsymmetrischer Verteilung. Stamm und Gesicht sind später und weniger stark mit einbezogen. Auch Wahrnehmungsstörungen und Sphinkterparalysen können sich einstellen.

Das Syndrom ist in etwa 70 % der Fälle von Autoantikörpern gegen Hu begleitet und signalisiert dann in 60 % der Fälle ein kleinzelliges Lungenkarzinom.

Die **paraneoplastische Enzephalomyelitis** (Henson et al. 1965) beginnt in der Regel subakut und ist durch die Einbeziehung multipler Bereiche des zentralen und peripheren Nervensystems charakterisiert. Histologisch äußert sie sich durch einen Verlust von Neuronen, durch die Proliferation der Mikroglia und durch multifokale entzündliche Infiltrate. Die Krankheit kann sich anfänglich mit Symptomen einer einzelnen Hirnregion präsentieren, in der Regel derjenigen, die später auch am schwersten von dem entzündlich-degenerativen Prozess betroffen ist. Befallene Areale sind die Temporallappen (limbische Enzephalitis), der Hirnstamm (Hirnstamm-Enzephalitis), das Kleinhirn (zerebellare Degeneration), das Rückenmark (Myelitis), die Dorsalganglien (subakute sensorische Neuropathie), das autonome Nervensystem (autonome Neuropathie). In Folge tendiert der Prozess sich immer mehr auf mehrere dieser Areale auszudehnen mit immer komplexeren Symptomen. Die Symptome, die durch den Ausfall einzelner Areale ausgelöst werden, wurden oben teilweise erwähnt.

Die **Hirnstammenzephalitis** manifestiert klinisch mit einem Bild der Beteiligung der Medulla oblongata und ist charakterisiert von Dysarthrie, Dysphagie, Dysphonie, Schwindel, Ataxien

und Nystagmus unter Umständen auch mit Einbeziehung der langen Nervenbahnen in den pathologischen Prozess. Seltener sind Mittelhirn und Brücke betroffen, die dann mit Augenstörungen (Blickparalysen, Ophthalmoplegie, Augenmuskelparalysen, Opsoklonus) und später zentraler Hypoventilation einhergehen können.

Die **Myelitis** ist vorwiegend Ausdruck einer Beteiligung der Vorderhörner des Rückenmarks, einhergehend mit Verlusten an Muskelkraft mit oder ohne Faszikulationen. Es können sowohl die unteren wie die oberen Gliedmaßen betroffen sein, auch unsymmetrisch im Befall. Mitbetroffen sein können auch die Gesichtsmuskulatur und die Halsmuskulatur mit dem Unvermögen einer aufrechten Kopfhaltung.

Die **autonome Neuropathie** manifestiert sich in orthostatischer Hypotension, Impotenz, Anhydrie, verminderter Tränensekretion und Obstipation. Es kann zur chronischen intestinalen Pseudoobstruktion kommen, dadurch zu Gewichtsverlust, Darmblähungen, manchmal zu Ösophagusdysmotilität und Magenwandparalysen mit entzündlichen Infiltraten des Plexus myentericus.

Die häufigsten onkoneuronalen Antikörper, die diese Symptome begleiten sind anti-Hu (85 %); gefunden werden auch anti-CV2/CRMP5 und anti-Amphiphysin. Der häufigste mit den verschiedenen klinischen Bildern einhergehende Tumor ist das kleinzellige Bronchialkarzinom. Bei nahezu allen Patienten mit paraneoplastischer Enzephalitis und SCLC finden sich Antikörper gegen Hu (Hu-Syndrom). Beide Geschlechter sind davon gleich häufig befallen, fast alle Patienten sind Raucher. Die neurologischen Symptome gehen bei 75 % der Beteiligten im Mittel sechs Monate der Entdeckung des Tumors voraus. Neben dem SCLC finden sich seltener auch Tumoren der Prostata, Harnblase, des Pankreas, Ovars, sowie gastrointestinale- oder Mammatumoren.

Literatur:

Henson RA, Hoffman HL, Urich H: Encephalomyelitis with carcinoma. Brain (1965) 88: 449 - 464

Graus F, Cordon-Cardo C, Posner JB: Neuronal antinuclear antibody in sensory neuronopathy from lung cancer. Neurology (1985); 35: 538 - 543

Wilkinson PC, Zeromski J: Immunofluorescent detection of antibodies against neurons in sensory carcinomatous neuropathy. Brain (1965); 88: 529 - 539

Autoantikörper Autoantibodies Autoanticorpi: www.hpseelig.de