

Noreen Keilbar

Dr. med.

Stiff-Man-Syndrom: Assoziation einer Autoimmun-Enzephalomyelitis mit Endokrinopathien und Organspezifischen Autoantikörpern

Geboren am 07.07.1977 in Berlin

Staatsexamen am 28.11.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hans-Michael Meinck

In der vorliegenden Dissertation wird untersucht, inwieweit immunologische Unterschiede bestehen

zwischen den drei Manifestationsformen des Stiff-Man-Syndroms (SMS)

zwischen GAD – AK- positiven und –negativen Patienten.

Für diese Untersuchung wurden die Akten von 92 Patienten retrospektiv ausgewertet, die zwischen 1989 und 2005 in der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg mit den Diagnosen Stiff-Man-Syndrom, Stiff-Limb-Syndrom oder Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidity und Myoklonien behandelt worden waren. GAD-AK im Serum fanden sich bei 65 von 91 darauf untersuchten Patienten (bei einem inzwischen verstorbenen Patienten war diese Untersuchung nicht durchgeführt worden).

Unter den 92 identifizierten Patienten ließen sich 50 mit der Diagnose SMS identifizieren, 6 mit der Diagnose SLS und 36 mit der Diagnose PERM. Die Subgruppen-Analyse ergab ähnliche Geschlechter-Verhältnisse (M:F = 1:2), Manifestationsalters-Mediane (um 50 Jahre) und Proportionen von autoimmunologischen Auffälligkeiten. Die klinische Manifestationsform der Autoimmun-Enzephalomyelitis (SMS vs. SLS vs. PERM) hat zusammenfassend keinen erkennbaren Einfluss auf die Assoziation mit anderen Immunopathien bzw. Autoantikörpern. Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass sich die drei Manifestationsformen des Stiff-Man-Syndroms nicht nur klinisch, sondern auch immunologisch ähnlich sind.

Von insgesamt 92 Patienten mit SMS und seinen Varianten zeigten 54 Patienten Autoimmunerkrankungen. Insgesamt zeigten diese 54 Patienten 96 Autoimmun-Erkrankungen. Vor allem traten die Autoimmun-Endokrinopathien: Diabetes mellitus Typ I n=40, Hashimoto Thyreoiditis n=13, Vitamin B12 Hypovitaminose n=11, Perniziöse Anämie n=4, Atrophische Gastritis n=4 auf. Bei einzelnen Patienten bestanden bis zu 5 Autoimmun-Endokrinopathien nebeneinander. Weitere nicht organspezifische Immunopathien waren Sicca Syndrom (n=4) und Sjögren Syndrom (n=3). Die assoziierten Immunopathien zeigten eine deutliche Häufung bei den Patienten mit GAD-AK: Bei 65 Patienten mit GAD-AK fanden sich insgesamt 83 Immunopathien, darunter 76 Autoimmun-Endokrinopathien. Bei 26 Patienten ohne GAD-AK fanden sich dagegen lediglich 13 assoziierte Autoimmunerkrankungen, darunter 11 Autoimmun-Endokrinopathien. Kollagenosen bzw. rheumatische Erkrankungen zeigten in beiden Gruppen eine ähnliche niedrige Häufigkeit. Korrespondierend hierzu traten organ-spezifische Autoantikörper (ICA, PCA, TAK, MAK, TRAK) bei Patienten mit GAD-AK wesentlich häufiger auf als bei Patienten ohne GAD-AK. ICA fanden sich z.B. bei 23 von 40 Patienten mit GAD-AK, aber bei keinem von 13 Patienten ohne GAD-AK. Die nicht-organspezifischen Antikörpern (ANA, ENA, ANCA) zeigten dagegen eine bei beiden Gruppen ähnliche niedrige Frequenz.

Die grosse Mehrzahl (etwa 70%) der assoziierten Autoimmun- Endokrinopathien werden erst nach der Manifestation der neurologischen Störung diagnostiziert. Daraus wird einerseits deutlich, dass SMS Patienten mit GAD-AK ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung vor allem eines späten Typ I Diabetes mellitus tragen. Andererseits legt diese Clusterbildung den Verdacht nahe, dass ein auslösendes Agens den Zeitpunkt der Manifestation bestimmt.

Das weitgehende Fehlen von organspezifischen Antikörpern und Autoimmun-Endokrinopathien bei Patienten ohne GAD-AK zeigt, dass sich in pathogenetischer Hinsicht zwei verschiedene Gruppen voneinander abgrenzen lassen, und dass GAD-AK als sog. „Master-AK“ diagnostisch und pathogenetisch wegweisend sind. Das paraneoplastische SMS ist mit Amphiphysin-AK, aber nicht bzw. nur mit einem sehr niedrigen Prozentsatz mit GAD-AK assoziiert.

Eine HLA-Gewebetypisierung wurde bei 58 von 92 Patienten mit SMS und seinen Varianten durchgeführt. Unabhängig vom klinischen Manifestationstypus der Autoimmun-Enzephalomyelitis besteht eine auffallende Assoziation zwischen dem Auftreten von GAD-AK und den HLA-Haplotypen DQB1*03, DRB1*04, DQB1*02 und DQA1*0102 und damit Ähnlichkeit mit dem Diabetes mellitus Typ 1. Dies spricht für eine genetische Disposition.