



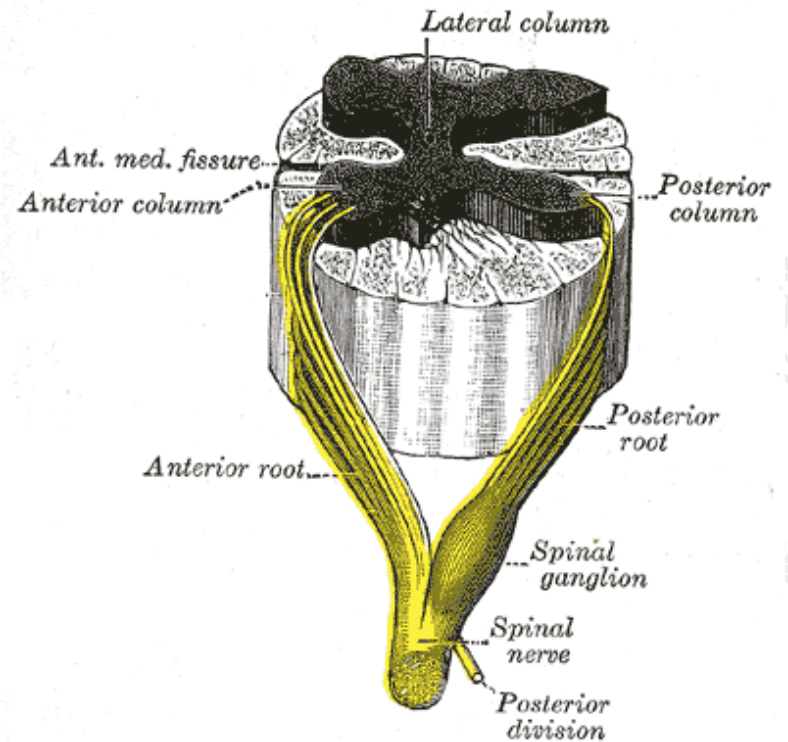
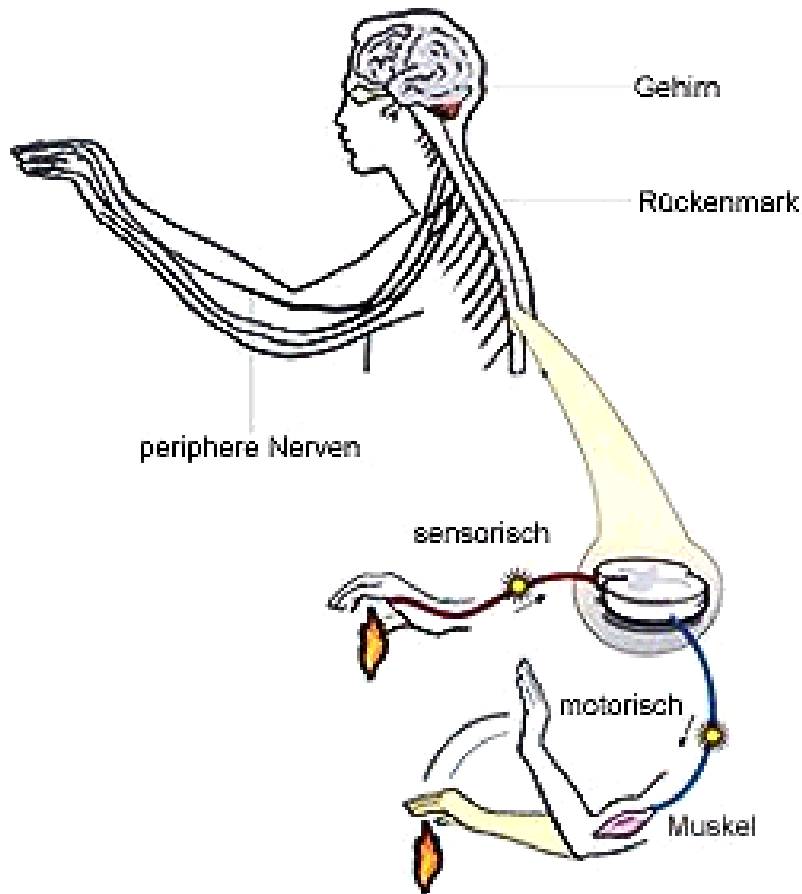
# Eine Krankheit die auf die Nerven geht – neurologische Beteiligung bei Sjögren-Syndrom

Dr. Tania Kümpfel

Institut für klinische Neuroimmunologie  
Klinikum Großhadern  
LMU-München

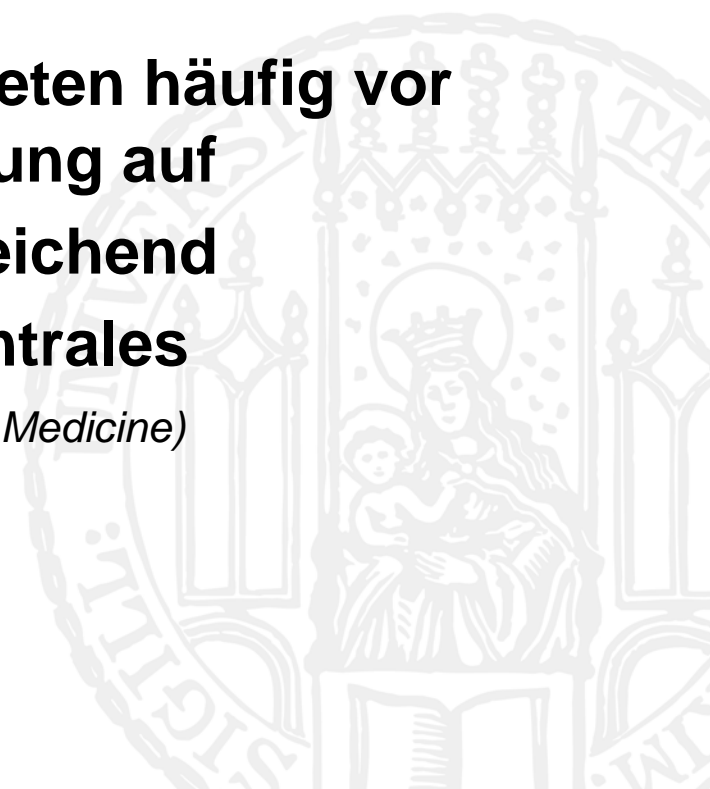


# Nervensystem: zentral - peripher



## Primäres /Sekundäres Sjögren Syndrom

- 20- 40 % der Patienten
- Neurologische Beschwerden treten häufig vor anderen und vor Diagnosestellung auf
- Verlauf schubförmig oder schleichend
- Peripheres Nervensystem > zentrales Nervensystem? *(Delalande et al., 2004, Medicine)*



# Beteiligung des Nervensystems

Characteristic	No. (%)
Women/men (% women)	65/17 (79%)
Mean age at onset of Sjögren syndrome (yr)	48.6
Mean age at neurologic involvement (yr)	53.1
Mean follow-up (yr)	10.5
Mean time between onset of symptoms and diagnosis (yr)	6
Sicca symptoms at neurologic involvement	43 (53)
Xerostomia	78 (95)
Xerophthalmia	70 (85)
Positive ocular tests*	70 <sup>†</sup> (90)
Objective xerostomia	43 <sup>‡</sup> (67)
Positive salivary gland biopsy*	78 (95)
Anti SSA/SSB antibodies	35 (43)

\*Positivity defined according to Vitali et al criteria, reference 52.

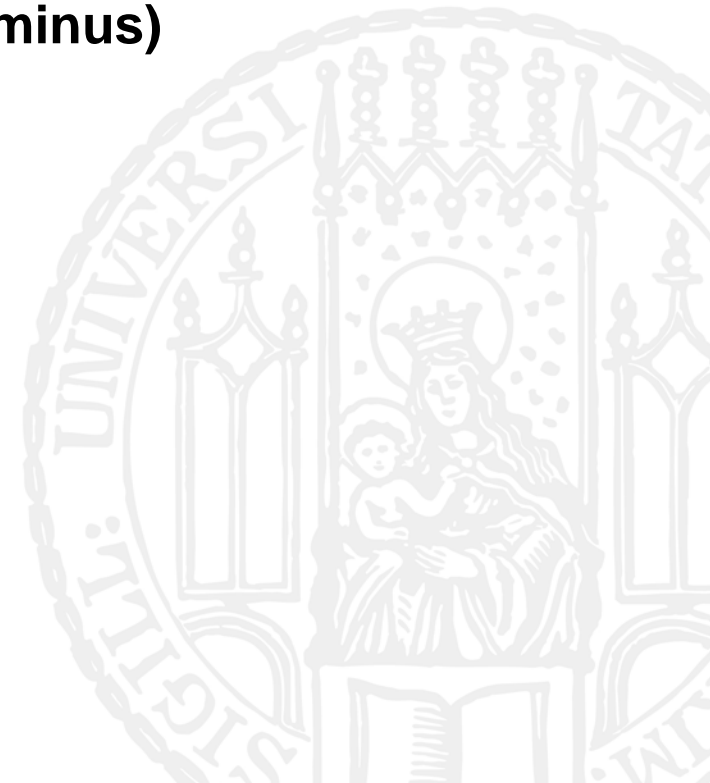
<sup>†</sup>Only 78 patients were tested for xerophthalmia.

<sup>‡</sup>Only 64 patients were tested for objective xerostomia.

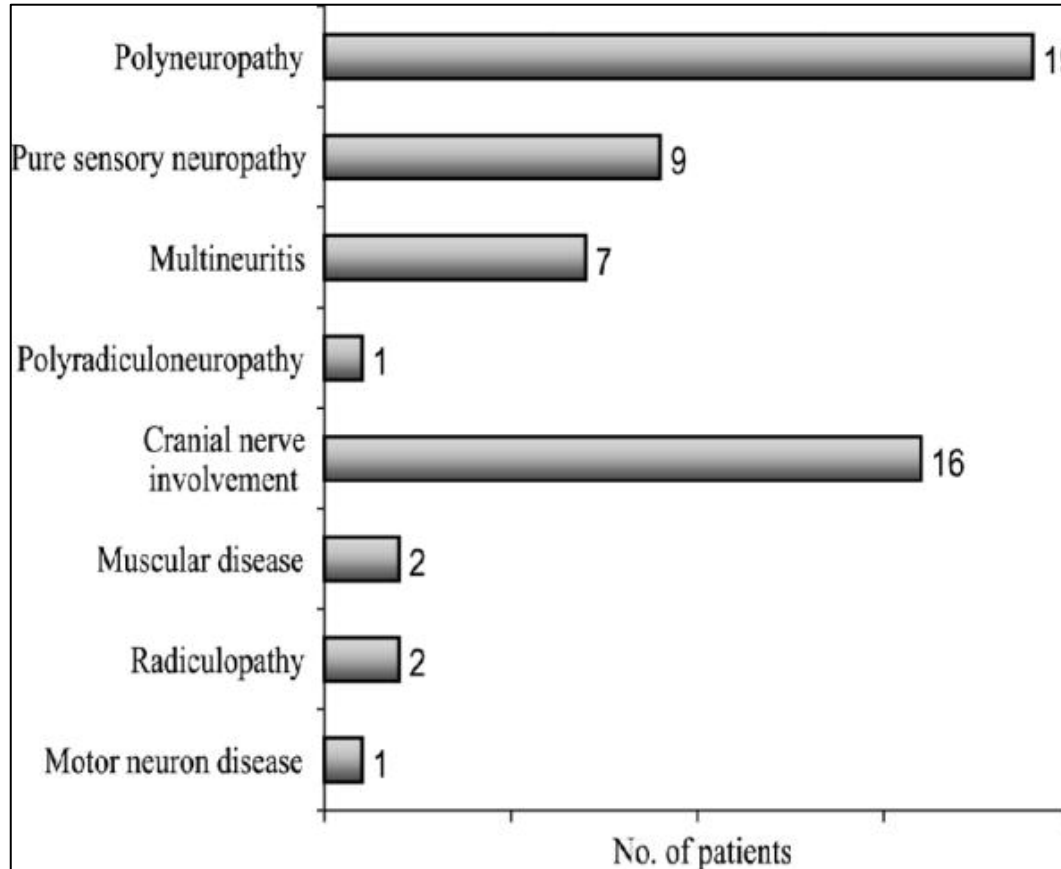


# Beteiligung des peripheren Nervensystems

- **Polyneuropathie: sensibel/motorisch, axonal/demyelinisierend, distal symmetrisch**
- **Hirnnervenbeteiligung (z.b. N. Trigeminus)**
- **Ganglionopathie**
- **Multiple Mononeuropathie**
- **Myositis (Muskelentzündung)**



# Beteiligung des peripheren Nervensystems



*Delalande et al., Medicine 2004.*

## Symptome

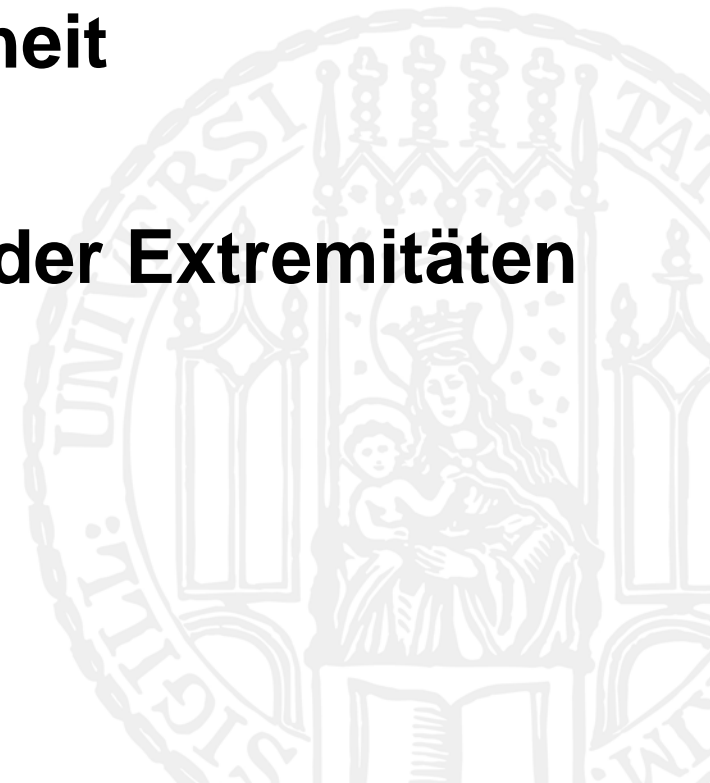
- Schmerzhaftes Missempfinden
- Gefühlsstörungen/Taubheit
- Verlust des Temperaturempfindens
- Koordinationsstörungen
- Kreislaufstörungen (orthostatische Dysregulation)
- Schweißdrüsenstörung
- Magen/Darmbeschwerden
- Blasenstörung

Hirnnervenbeteiligung: Hörstörung, Schwindel,  
Trigeminusneuralgie



## Symptome

- **Missempfindungen/Taubheit**
- **Gangunsicherheit**
- **Koordinationsstörungen der Extremitäten**





## Symptome

- **Gefühlsstörungen/Taubheit**
- **Schwäche**
- **Muskelatrophie**

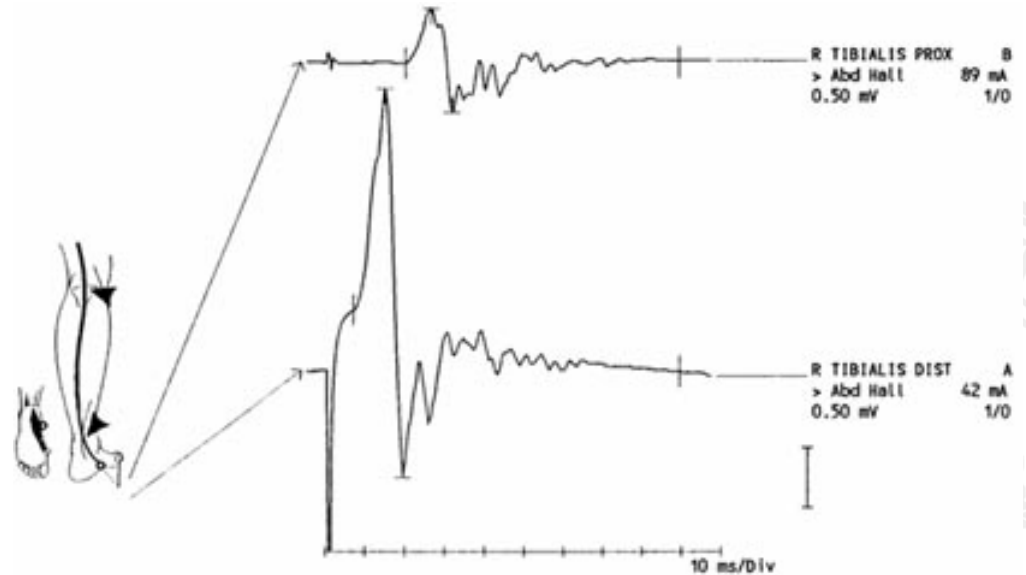
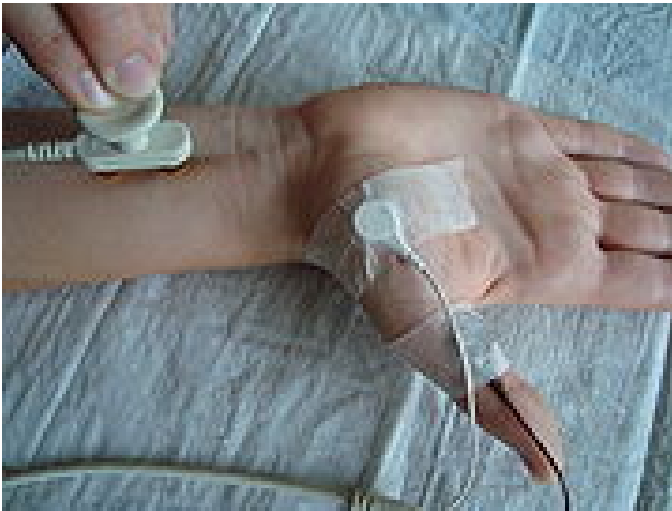


## Untersuchungen

- Klinische Untersuchung (Reflexe, Kraft, Gefühl etc.)
- Labor
- Elektroneurographie und Elektromyographie
- Nerven/Muskelbiopsie
- Vegetative Funktionsdiagnostik

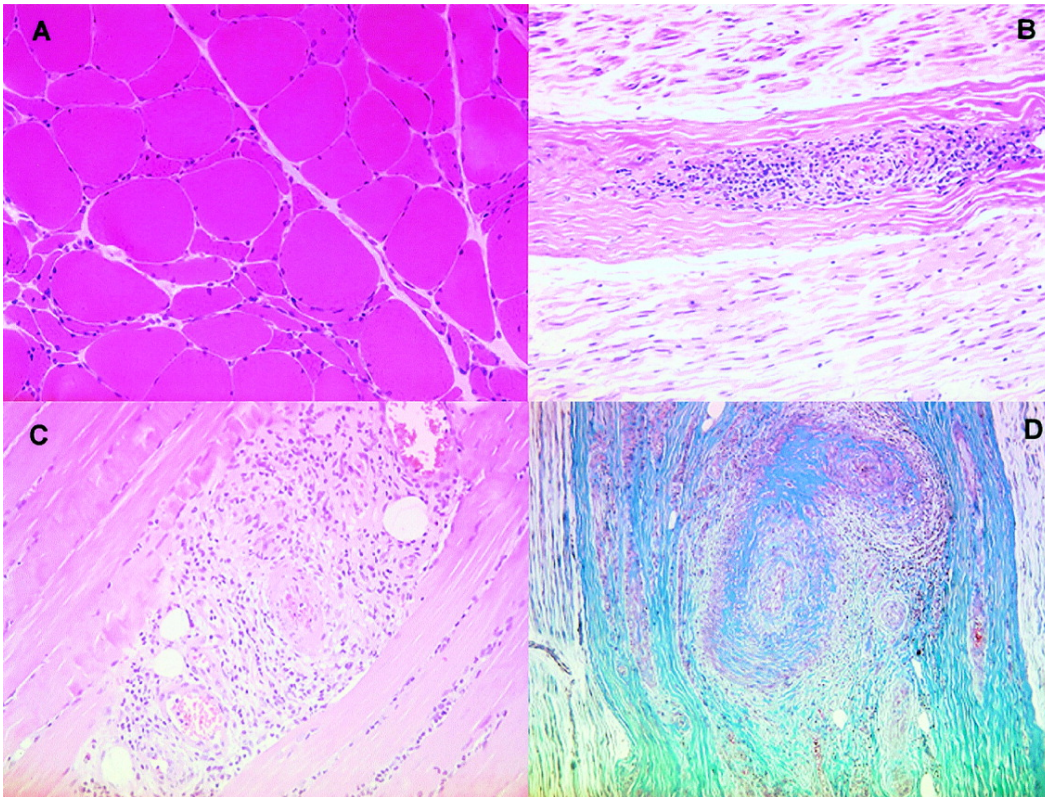


## Elektro-neurographie



Messung der Nervenleitgeschwindigkeit

## Nerven/Muskelbiopsie (N. Suralis)



**A**, Muskelbiopsie mit neurogener Atrophy.

**B**, Nervenbiopsie mit lymphocytärer Vaskulitis der kleinen Gefäße, Infiltration von mononukleären Zellen.

**C**, Muskelbiopsie mit nekrotisierender Vaskulitis

**D**, Nervenbiopsie mit Infiltration von mononukleären Zellen und Neutrophilen, Arterienverschluss

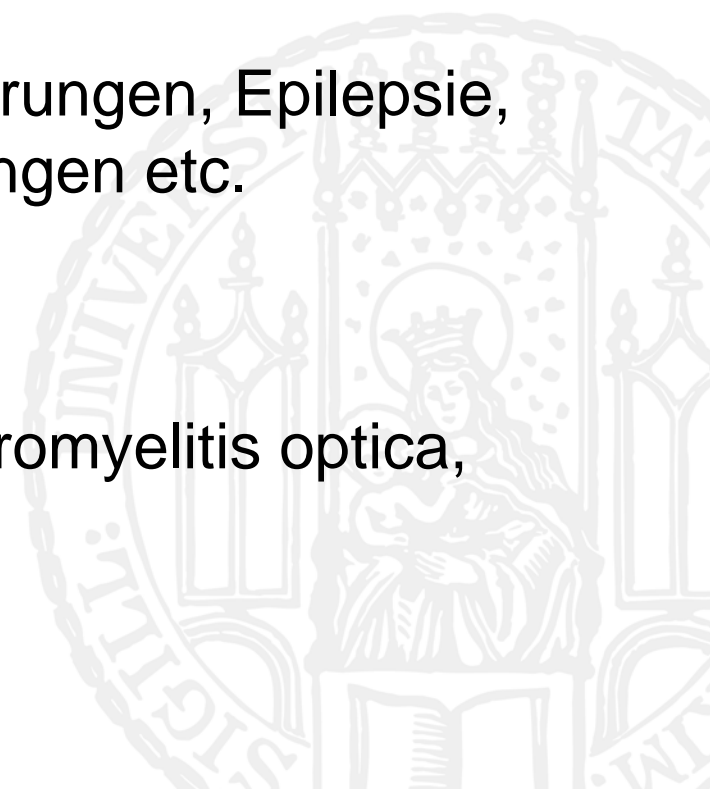
# Beteiligung des zentralen Nervensystems

- Gehirn
- Rückenmark
- Sehnerv



## Symptome

- Lähmungen, Gefühlsstörungen, Koordinationsstörungen, Sehstörungen, Epilepsie, Depressionen, Gedächtnisstörungen etc.
- Ähnlichkeiten/Überlappung mit: Multipler Sklerose (PPMS), Neuromyelitis optica, Schlaganfall-ähnlich, Migräne,

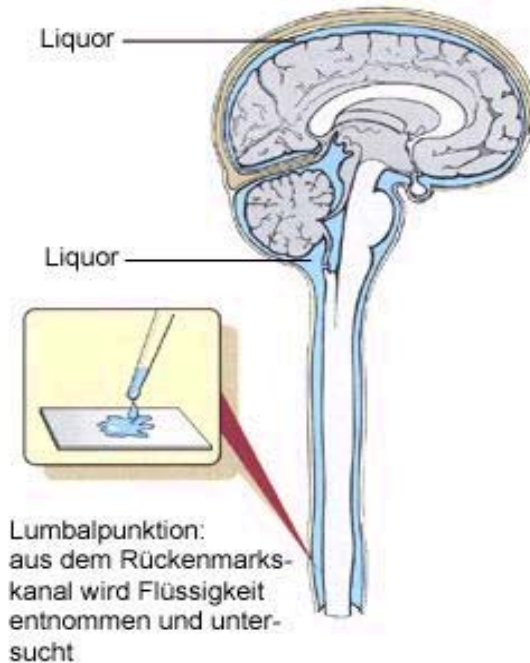


## Untersuchungen

Klinische Untersuchung  
Labor/Antikörperbestimmung  
Liquoruntersuchung  
Evozierte Potentiale  
Dopplersonographie  
EEG  
MRT  
SPECT



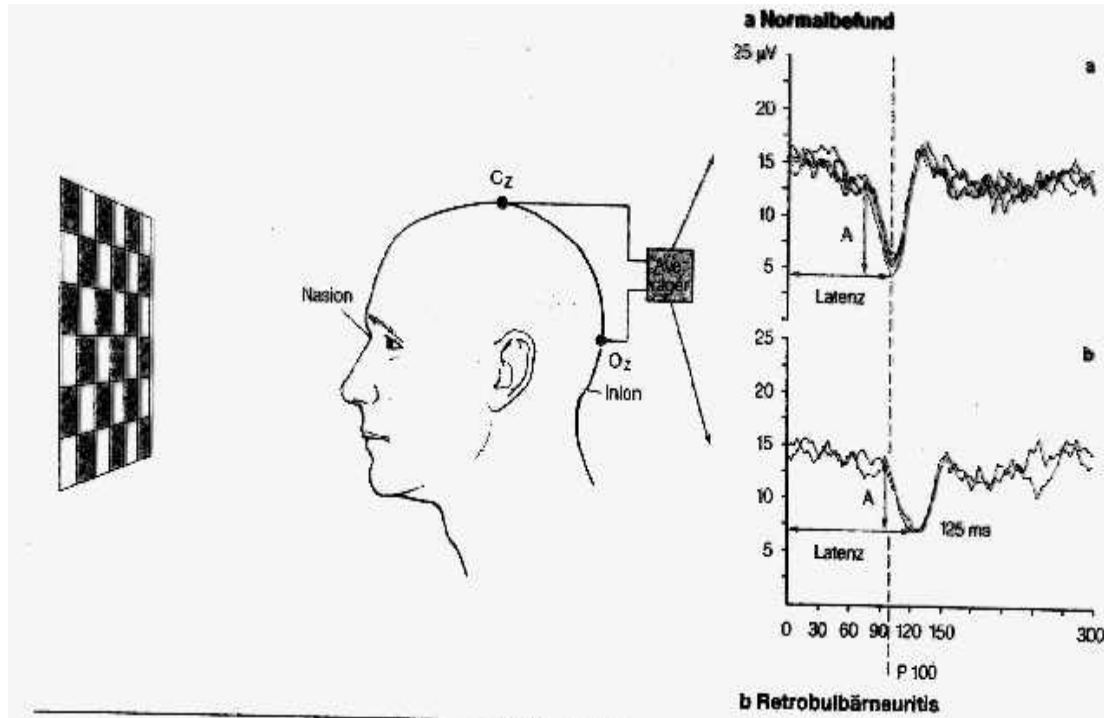
## Liquoruntersuchung



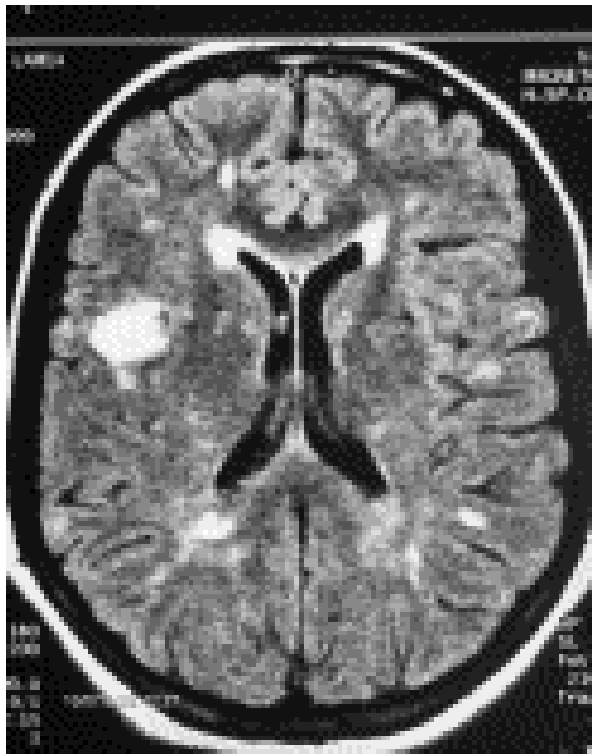
- Zellzahl und Art (Zellzahlerhöhung)
- Eiweißgehalt
- Glucose
- Antikörper/OKB's (ca. 30% pos)



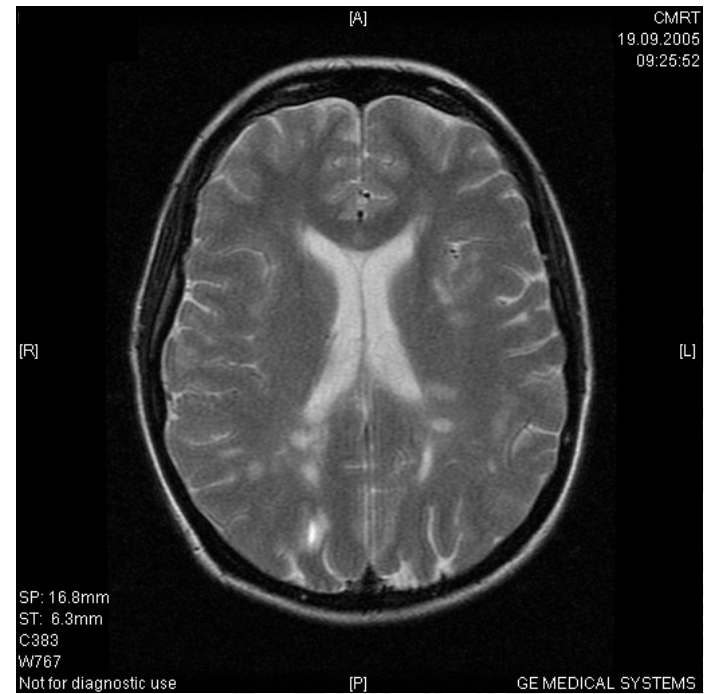
## Visuell evozierte Potentiale (VEP)



## MRT-Untersuchung des Schädels



Sjögren-Syndrom



Multiple Sklerose

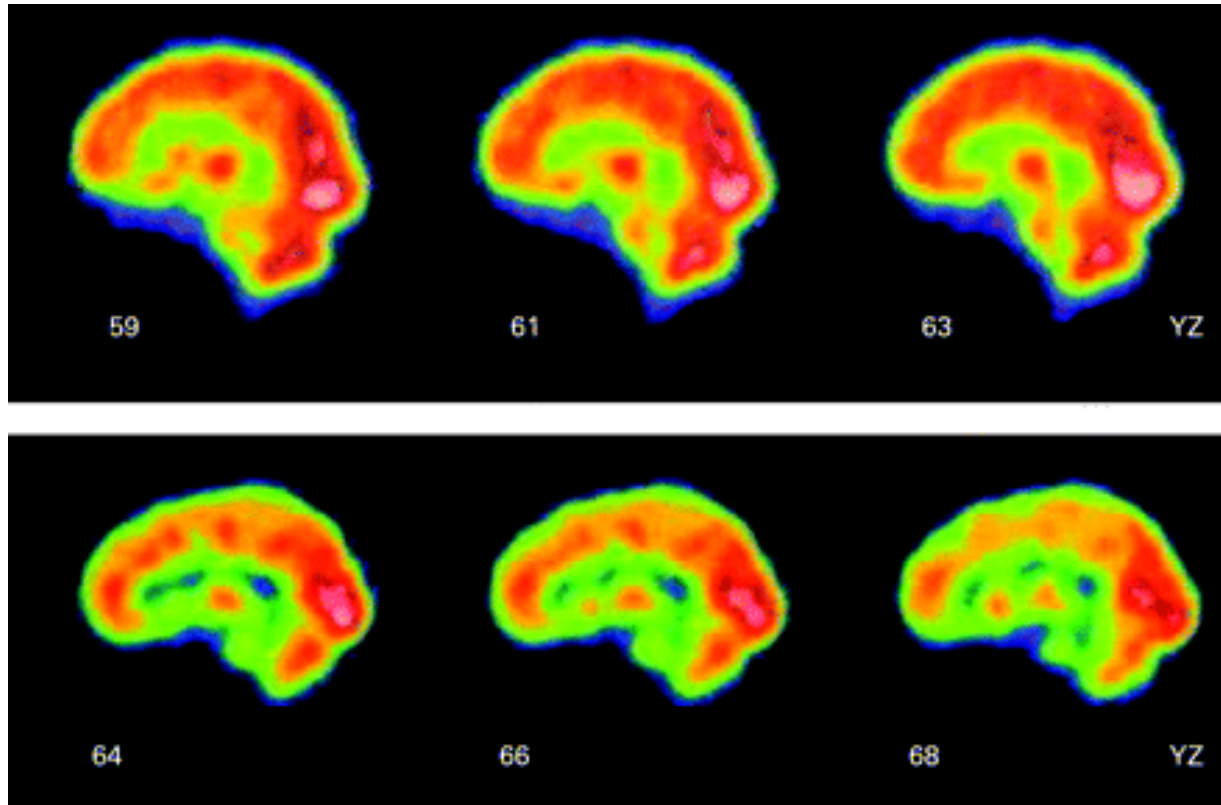
## Vergleich MS und Sjögren

	<b>SS with Neurologic Manifestations (%)</b>	<b>Multiple Sclerosis (%)</b>
Age at first symptoms (yr)	>40	20–40
Sex ratio (% women)	80	65
Clinical criteria for MS	28	–
Oligoclonal bands (CSF)	30	90
MRI criteria for MS	40	80
VEP abnormalities	40	80
Anti-SSA/SSB antibodies	50	<5

Abbreviations: CSF = cerebrospinal fluid; VEP = visual evoked potentials; MS = multiple sclerosis; SS = Sjögren syndrome.

*Delalande et al., Medicine 2004.*

# Beteiligung des zentralen Nervensystems-SPECT



Tc-SPECT: Normalbefund oben, Hypoperfusion frontaler Cortex unten bei Patienten mit Sjögren Syndrom

*Le Guern et al.,2010, Ann Rheum Dis*

## Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom)

**Sehnerventzündungen (Optikusneuritis, ein- oder beidseitig) und Rückenmarksentzündung (Myelitis) und zwei der drei folgenden Befunde (Wingerchuk-Kriterien):**

langstreckige Signalveränderung über mehr als drei Wirbelsegmente im spinalen Kernspintomogramm

positiver Nachweis von NMO-Antikörpern im Serum (Aquaporin-4-Ak)

MRT nicht typisch für MS

# Neuromyelitis optica (NMO) und Sjögren



Langstreckige entzündliche  
Läsion bei Patient mit  
NMO und Sjögren



## Steroide

Therapie der 1. Wahl zu Beginn bei neurol. Symptomen

Methylprednisolon 1 mg/kg KG/d oder 500-1000 mg/d über 3-5 Tage, orale Ausschleichphase

Event. Niedrig-dosiert Steroide bei Gedächtnissörungen (0,5mg/kg KG)

## Azathioprin

als Dauertherapie bei wiederholten Schüben oder Verschlechterung bei Patienten mit zusätzlicher NMO

Oral 1,5 bis 2mg/kg/KG

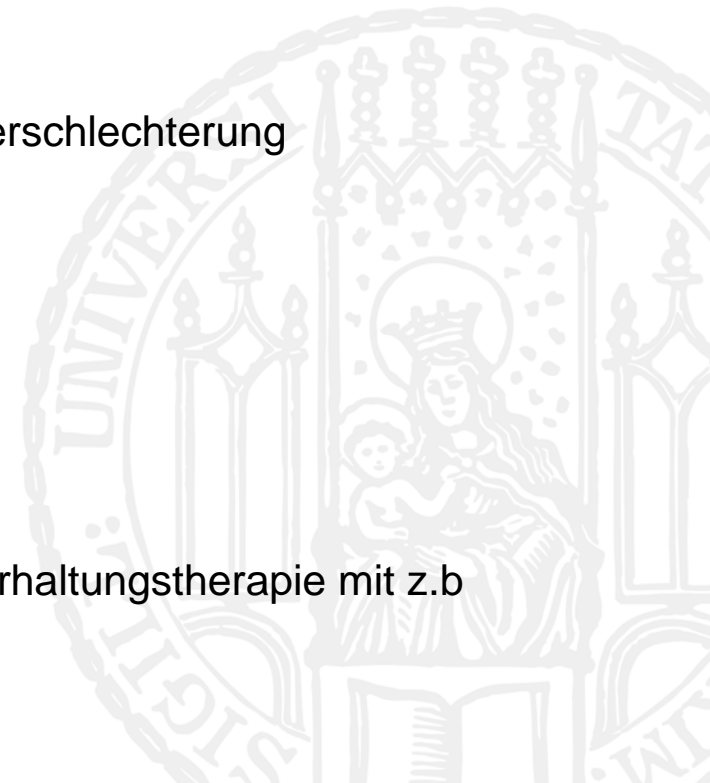
## Cyclophosphamid

bei schweren oder Therapie-refraktären Fällen

bei zentraler neurologischer Beteiligung

bei nekrotisierender PNP

0,7 bis 1g /m<sup>2</sup> i.v. monatlich 6-12 Monate, danach Erhaltungstherapie mit z.b Azathioprin



## Immunglobuline i.v.

Eher bei schmerzhafter peripherer Neuropathie, Ggf. bei Patienten mit zusätzlicher NMO

Induktion mit Behandlung über 5 Tage i.v, dann monatlich i.v. (0,4 g /kg/KG)

## Plasmapherese/Immunadsorption („Blutwäsche“)

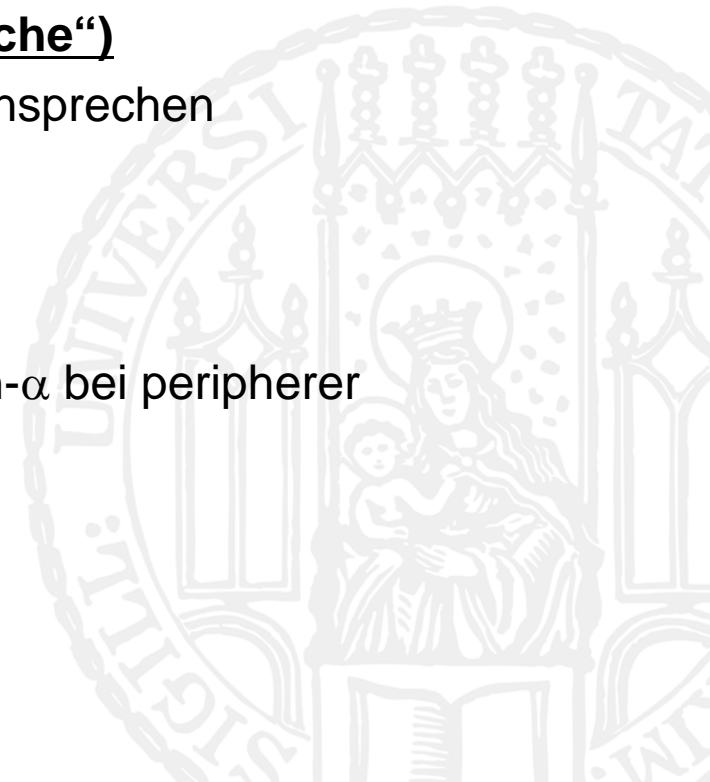
Bei schweren Schüben, die nicht auf Steroide ansprechen

z.b. 5 x jeden 2. Tag

## Interferon- $\alpha$

Einzelne Fälle mit Stabilisierung unter Interferon- $\alpha$  bei peripherer Neuropathie

3 x wöchentlich 3 Mio IU s.c





## B-Zell Therapien

### Anti-CD-20 (Rituximab, *Mabthera*®)

Pos. Fallberichte und Phase II Studien zu Rituximab bei Sjögren  
Sowohl bei peripherer als auch zentraler neurologischer Beteiligung  
Vor allem bei Patienten mit zusätzlichen Hinweisen für NMO

4 x 375 mg/m<sup>2</sup> Rituximab i.v., 1 x monatlich  
2 x 1g i.v. absolut in Abstand von 2 Wochen

### Anti-CD-22 (Epratuzumab, *LymphoCide*®, )

Pos. Effekte in einer Phase II Studie

### Anti-BAFF Therapie



## Neuropathische Schmerzen

Evaluierung des Schmerzsyndroms, Stufentherapie, Vorstellung in Schmerzambulanz

Amitriptylin, Gabapentin, Pregabalin, Duloxetin

Carbamazepin besonders bei einschießenden Schmerzen

Opioide

## Stimmungsschwankungen/Depression

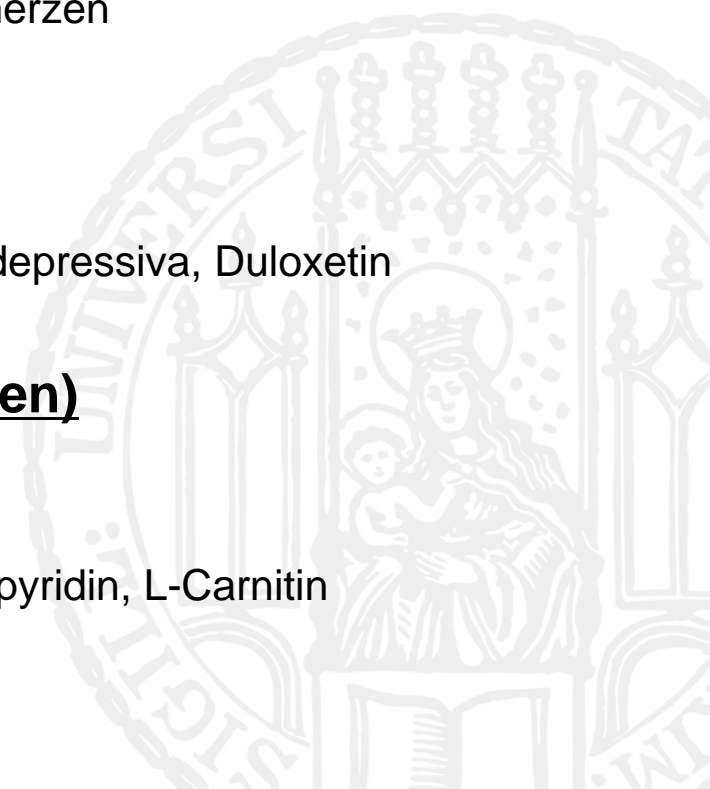
Serotoninwiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Duloxetin

## Müdigkeit/Fatigue (ca. 70 % der Patienten)

Tagesmüdigkeit und/oder muskuläre Ermüdbarkeit

Körperliche Aktivität, Amantadin, Modafinil, 4-Aminopyridin, L-Carnitin

## Blasenstörung



## Was ist wichtig:

- **Gezielte neurologische Untersuchung und Einordnung der Beschwerden**
- **Entsprechende Zusatzuntersuchungen**
- **Abgrenzung zu anderen neurologischen Erkrankungen**
- **Immunologische Therapie**
- **Symptomatische Therapie**

