

Stellenwert der Uveitis im Rahmen demyelinisierender Erkrankungen des Zentralnervensystems

Augenaffektionen bei demyelinisierenden neurologischen Erkrankungen

Die häufige Augenbeteiligung im Rahmen neurologischer Erkrankungen ist eine Tatsache, die vor dem Hintergrund des gemeinsamen embryologischen Ursprunges sowie ähnlicher immunologischer Besonderheiten von Auge und Gehirn plausibel erscheint und eine enge Zusammenarbeit von Neurologen und Ophthalmologen hinsichtlich Diagnosestellung und Therapie erfordert. Dennoch wird dieser Gegebenheit sowohl von neurologischer als auch von augenärztlicher Seite aus oftmals keine ausreichende Beachtung geschenkt. Durch eine bessere Kenntnis der Zusammenhänge ließe sich in vielen Fällen der Diagnosezeitpunkt vorverlegen und die Häufigkeit von Fehldiagnosen reduzieren, so dass durch eine gezielte frühzeitige Therapie die Symptome bestmöglich behandelt und die Wahrscheinlichkeit sekundärer Komplikationen vermindert werden könnte.

Neurologische Erkrankungen können mit einem breiten Spektrum okulärer Manifestationen einhergehen. Dabei sind demyelinisierende Prozesse im Rahmen der MS typischerweise mit einfachen Augenmuskelparesen (bei 13% der MS-Patienten zu Beginn der Erkrankung, am häufigsten sind N. abducens und N. oculomotorius betroffen), komplexeren Augenbewegungsstörungen im Sinne einer internukleären Ophthalmoplegie (INO, in 1–5 % der Fälle), horizontalem oder vertikalem Blickrichtungsnystragmus, gene-

ralisierter Visusminderung bei N.-opticus-Beteiligung in Form einer Papillitis oder Retrobulbärneuritis (Erstsymptom in ca. 30%) oder typischen Gesichtsfelddefekten bei Läsionen im weiteren Verlauf der Sehbahn vergesellschaftet [1]. Bei der Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) finden sich neben typischen langstreckigen spinalen Nekrosezonen Demyelinisierungsherde im Verlauf des N. opticus bei weitestgehender Aussparung des übrigen ZNS. Auch spezifische (Sarkoidose) und unspezifische granulomatöse Erkrankungen (chronic relapsing inflammatory optic neuropathy [CRION], Tolosa-Hunt-Syndrom) können mit einer Sehnervenbeteiligung einhergehen [1]. Bei subakuter, bilateraler Optikusatrophie mit progressiver Visusminderung und fehlendem Ansprechen auf eine Therapie mit Kortikosteroiden sollte an das Vorliegen einer Leberschen hereditären Optikusneuropathie (LHON) gedacht werden, die teilweise mit einem entzündlichen Liquorsyn-

drom und demyelinisierenden ZNS-Läsionen assoziiert sein kann [2]. Im Zusammenhang mit mikroangiopathischen Marklagerläsionen ist differenzialdiagnostisch eine anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) in Betracht zu ziehen (▣ Tab. 1).

Uveitisformen und ihr Verteilungsmuster bei neurologischen Erkrankungen

Unter der Bezeichnung Uveitis werden inflammatorische Veränderungen der Uvea sowie angrenzender Strukturen wie Kornea, Sklera, Glaskörper, Retina und Sehnerv zusammengefasst. Das Spektrum klinischer Symptome ist vielfältig und reicht von einer Abnahme der Sehschärfe mit Augenrötung, Photophobie, Tränenfluss und Schmerz bis hin zu gänzlich asymptomatischen Verläufen. Je nach Hauptlokalisation der Entzündung kann zwischen anteriorer, intermediärer und posteriorer

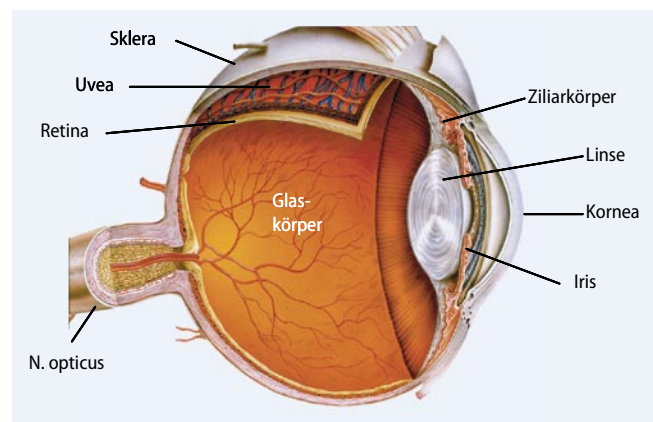


Abb. 1 ▶ Schematischer Aufbau des Auges

Tab. 1 Differenzialdiagnosen der Optikusneuritis im Rahmen von ZNS-Erkrankungen mit Leukenzephalopathie

Isolierte ON
ON bei Encephalomyelitis disseminata
ON im Rahmen erregbedingter Infektionen
Postvaksinale ON
ON bei systemischer Vaskulitis
Lebersche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)
Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION)
ON bei Sarkoidose
Anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION)
Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom)
Paraneoplastische ON
ON <i>Optikusneuritis</i>

Tab. 4 Assoziation von Uveitiden mit neurologischen Erkrankungen (nach Smith u. Rosenbaum [7])

Neurologische Erkrankung	Uveitishäufigkeit [%]
Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit	1,1
Primäres ZNS-Lymphom	1,0
Multiple Sklerose	1,0
Zentrale Herpesvirusinfektion	0,7
Optikusneuritis	0,5
Neurosarkoidose	0,3
M. Behcet	0,3
Kollagenose	0,3
Neurosyphilis	0,3
Cogan-Syndrom	0,2
Isolierte Vaskulitis des ZNS	0,1
Andere	0,3
Unbekannte Ursache	1,7
Gesamt	7,9

Form sowie der Panuveitis unterschieden werden (■ **Abb. 1**). Im Falle der anterioren Uveitis (auch Iritis oder Iridozyklitis) sind Augenvorderkammer, Iris und Ziliarkörper in den Entzündungsprozess einbezogen. Bei der intermediären Uveitis (auch Pars planitis oder posteriore Zyklitis) findet sich ein Befall von Glaskörper, peripherer Retina sowie von retinalen Venen. Die posteriore Uveitis (auch Chorioretinitis oder Retinochoroiditis) schließt eine entzündliche Beteiligung von Chorioidea und Retina ein (■ **Abb. 2**), während bei der Panuveitis alle Augenbinnenstrukturen betroffen sind [3].

Tab. 2 Anatomische Lokalisation der Uveitisformen und häufige Assoziationen mit anderen Krankheitsbildern (nach Maca et al. [6])

Subtyp	Lokalisation	Ätiologie
Anteriore Uveitis	Vorderkammer, Iris, Ziliarkörper	HLA-B27-assoziiert (38%) Idiopathisch (28%) Posttraumatisch (<1%) Herpesvirusassoziiert (15%) Juvenile idiopathische Arthritis (3%) Heterochromiezyklitis Fuchs (5%) Sarkoidose, M. Behcet, Borreliose, Lues, Tuberkulose, andere (zusammen 10%)
Intermediäre Uveitis	Glaskörper, periphere Retina, retinale Venen	Idiopathisch (70%) Sarkoidose (15%) Multiple Sklerose (10%) Lues, Borreliose, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, intraokuläres Lymphom, andere (zusammen 5%)
Posteriore Uveitis	Chorioidea, Retina	Toxoplasmose (40%) Toxocariasis, M. Behcet, White dot syndrome, Lues, M. Whipple, andere (zusammen 50%) Idiopathisch (10%)
Panuveitis	Alle Augenabschnitte	Toxoplasmose (10%) M. Behcet (12%) Sarkoidose (5%) Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit (4%) Akutes retinales Nekrosesyndrom (3%) Lues, andere (40%) Idiopathisch (35%)

Tab. 3 Studienlage zur Häufigkeit des Auftretens neurologischer Erkrankungen bei Uveitispatienten

Studie	Patientenzahl/Diagnose	Neurologische Begleiterkrankung bei Diagnosesstellung [% der Patienten]	Neurologische Begleiterkrankung im Verlauf [% der Patienten]
Maca et al. [6]	1973 Patienten mit Uveitis 296 Patienten mit intermediärer Uveitis	2,6 27,0	Keine Angabe Keine Angabe
Smith u. Rosenbaum [7]	1450 Patienten mit Uveitis	7,9/ 1,0 (MS)	Keine Angabe
Bioussé et al. [10]	1530 Patienten mit Uveitis	1,0 (MS)	Keine Angabe
Raja et al. [36]	53 Patienten mit intermediärer Uveitis	5,7 (MS)	16,2 (MS)
Malinowski et al. [11]	54 Patienten mit intermediärer Uveitis	Keine Angabe	14,8 (MS)

MS Multiple Sklerose

Jede dieser Subgruppen ist mit einem unterschiedlichen Spektrum von Krankheitsbildern vergesellschaftet, welches Infektionen, immunologisch vermittelte Systemerkrankungen, andere primäre Augenerkrankungen und neoplastische Prozesse umfassen kann (■ **Tab. 2**). Eine zugrunde liegende systemische Erkrankung, oft autoimmunologischen Ursprunges, kann in bis zu 40% der Fälle nachgewiesen werden [4], was vor dem Hintergrund verständlich erscheint, dass die Uvea als sehr gut vaskularisiertes Gewebe hauptverantwortlich für die Blutversorgung

der Augenbinnenstrukturen ist und ihr als primäre Kontaktstelle von Immunzellen mit intraokulären Antigenen eine besondere Bedeutung zukommt.

Epidemiologischen Daten zufolge, welche im Zeitraum von 2000 bis 2002 an 998 aufgrund einer Uveitis an der Augenklinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelten Patienten erhoben wurden, beträgt die Häufigkeitsverteilung 43%, 32%, 19% und 6% für die posteriore, anteriore, intermediäre und Panuveitis (■ **Abb. 3**). Interessanterweise verschiebt sich dieses Verhältnis bei Patienten

A.-M. Beyer · B. Rosche · U. Pleyer · K.P. Wandinger

Stellenwert der Uveitis im Rahmen demyelinisierender Erkrankungen des Zentralnervensystems

Zusammenfassung

Affektionen des visuellen Systems treten im Rahmen vieler neurologischer Erkrankungen auf. Insbesondere demyelinisierende Prozesse des Zentralnervensystems (ZNS) wie die Multiple Sklerose (MS) können mit einer Vielzahl ophthalmologischer Störungen einhergehen. Während die Optikusneuritis (ON) als Symptom dieser Erkrankung gewertet werden kann, scheint es sich bei dem gehäuften Auftreten von Uveitiden bei MS-Patienten eher um die Koinkidenz zweier unabhängiger Erkrankungen im Rahmen einer gemeinsamen Autoimmundiathese zu handeln. Aufgrund des hohen Konversionsrisikos in eine klinisch sichere MS besteht daher bei der isolierten ON bei entsprechender Läsionslast in der magnetresonanztomographischen Darstellung des Neurokraniums die Indikation zur Einleitung einer Frühtherapie mit Interferon- β , während die derzeitige Da-

tenlage bei der Uveitis einen frühzeitigen Einsatz immunmodulatorischer Medikamente nicht rechtfertigt. Da die MS-assoziierte Uveitis dem Auftreten neurologischer Symptome jedoch ebenfalls um Jahre vorausgehen kann und ein Ansprechen auf schubtherapeutische und -prophylaktische Medikamente ähnliche pathogenetische Mechanismen nahe legt, bleibt in weiteren Studien zu prüfen, inwiefern durch magnetresonanztomographische oder immunologische Prädiktoren diejenigen Uveitispatienten identifiziert werden können, bei denen der Einsatz einer immunmodulatorischen Frühtherapie die Entwicklung einer klinisch manifesten MS verzögern oder verhindern kann.

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose · Optikusneuritis · Uveitis

The role of uveitis in demyelinating diseases of the central nervous system

Summary

An involvement of the visual system can be found in many neurologic diseases. Especially demyelinating processes of the central nervous system (CNS) and multiple sclerosis (MS) in particular present with a variety of ophthalmological abnormalities. While optic neuritis (ON) is known to be a positive predictor for the development of MS and can be considered a symptom of the disease, the high frequency of uveitis observed in MS patients seems to occur rather in the context of a general predisposition for autoimmune disorders. However, MS-associated uveitis can pre-

cede the onset of neurological symptoms by many years and shows response to treatment with steroids and interferons, suggesting the presence of similar underlying pathogenic mechanisms. Therefore, further studies are warranted in order to reveal whether administration of early immunomodulatory therapy can delay or even prevent the clinical manifestation of MS in a distinct subgroup of patients presenting with uveitis.

Keywords

Multiple sclerosis · Optic neuritis · Uveitis

mit Uveitis und neurologischen Manifestationen. Bei insgesamt 2,4–7,9% der Uveitispatienten können zugrunde liegende Erkrankungen des Nervensystems gefunden werden, wobei hier die posteriore Uveitis mit 37% die häufigste Form darstellt, gefolgt von intermediärer (27%), Panuveitis (25%) und anteriorer Form (11%) [6, 7]. Neurologische Krankheitsbilder, die mit Entzündungsprozessen im vorderen Augenabschnitt einhergehen, sind insbesondere die MS, primäre ZNS-Lymphome, Syphilis und Herpesvirusinfektionen, während intermediäre Uveitiden hauptsächlich mit MS, Guillain-Barré-Syndrom, Neuroborreliose und Syphilis assoziiert sind. Eine Beteiligung des hinteren Bulbusdrittels findet sich typischerweise im Falle der Neurosarkoidose, des Neuro-Behcet, bei ZNS-Lymphomen, Syphilis und Masern. Ein gemeinsames Auftreten von Panuveitiden und neurologischen Symptomen wird bei der Vogt-Koyanagi-Harada-Krankheit, dem Neuro-Behcet, ZNS-Lymphomen, Pseudotumor orbitae und Herpesvirusinfektionen beobachtet (■ **Abb. 4**) [5].

Uveitis und Multiple Sklerose

Sehstörungen sind ein häufiges Symptom der MS und können anderen Manifestationen dieser Erkrankung um Jahre vorausgehen. Bei ca. 40% der Patienten ist eine Affektion des visuellen Systems das erste klinische Krankheitszeichen, während im weiteren Verlauf über 90% der MS-Patienten mit einer Augenbeteiligung zu rechnen haben [1]. Obwohl es sich bei der ON um die häufigste und bekannteste Manifestationsform handelt, sind auch andere intraokuläre Entzündungen mit der MS assoziiert. So wiesen Rucker et al. bereits 1944 auf ein gehäuft Vorkommen von retinaler Periphlebitis bei MS hin [7]. Seitdem konnte in mehreren Studien eine eindeutige Assoziation von MS und Uveitis gezeigt werden, wobei uveitische Veränderungen bei 2,4–35% aller MS-Patienten auftreten und ihr Risiko damit insgesamt etwa das 10fache der Normalbevölkerung beträgt [9, 10, 11]. Umgekehrt sind 0,8–16% aller Uveitispatienten von einer MS betroffen [10, 11, 36], wovon 30–40% eine Uveitis als Erstsymptom der Erkrankung aufweisen (■ **Tab. 3**).

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



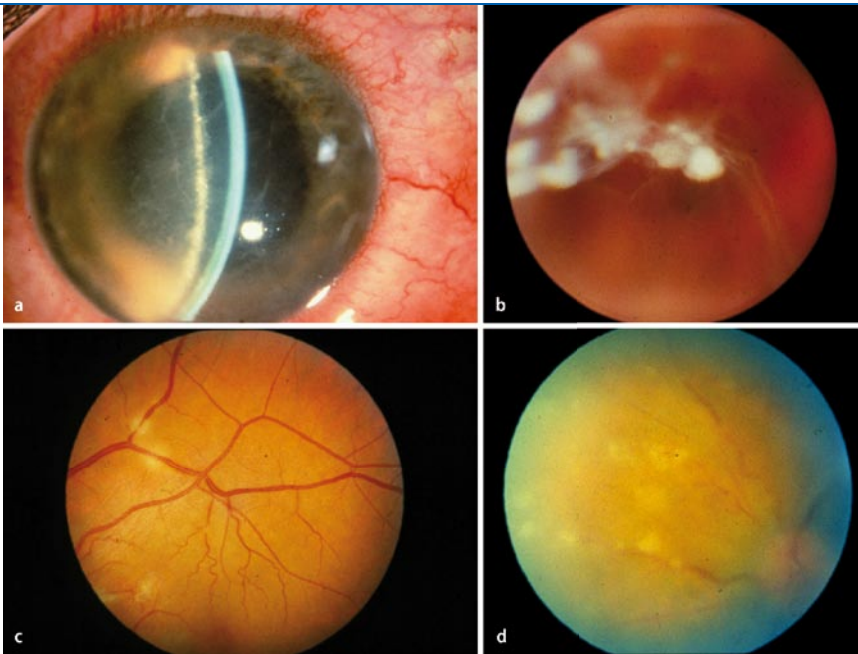


Abb. 2 ▲ **a** Hornhauttrübung bei Uveitis anterior; **b** Glaskörperinfiltrat („snow balls“) bei Uveitis intermedia; **c** Periphlebitis retinae bei Uveitis intermedia; **d** Vaskulitis und Glaskörpertrübung bei Uveitis posterior

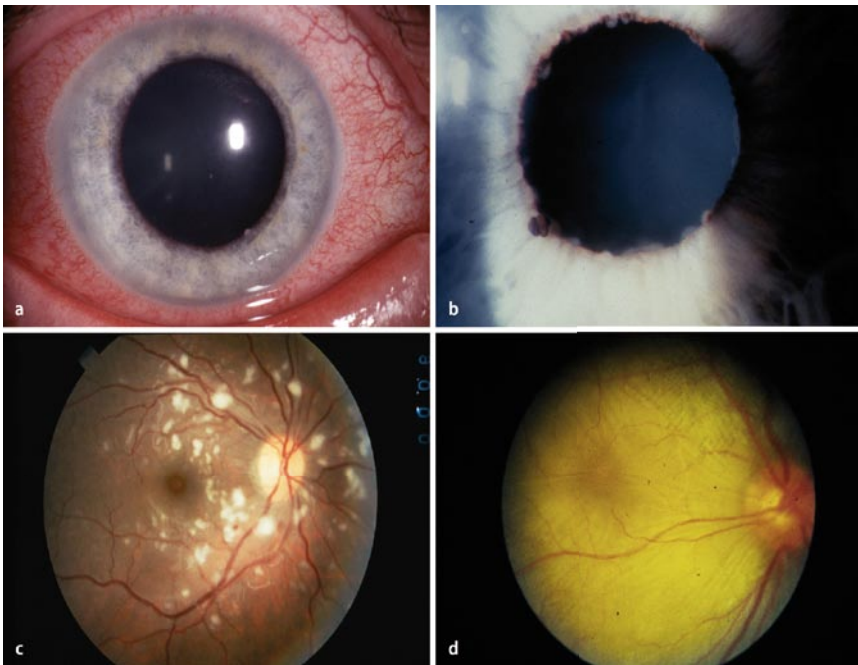


Abb. 4 ▲ **a** Uveitis anterior bei Sarkoidose mit Vorderkammerreizzustand und **b** Irisgranulomen (Koepe-Knötchen); **c** diffuse ischämische Retinitis bei M. Behçet; **d** seröse Netzhautablösung beim Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom

Obwohl zum einen deutliche Unterschiede in der regionalen Häufigkeitsverteilung der einzelnen Uveitisformen und der ihnen ätiologisch zugrunde liegenden systemischen Erkrankungen bestehen und zum anderen die im Rahmen von epidemiologischen Studien erhobenen Daten

großen zentrumsbezogenen Einflüssen unterliegen und vor diesem Hintergrund relativiert werden müssen, stellt die MS in unseren Breitengraden eine der häufigsten mit uveitischen Manifestationen einhergehenden neurologischen Erkrankungen dar (■ **Tab. 4**). In der überwie-

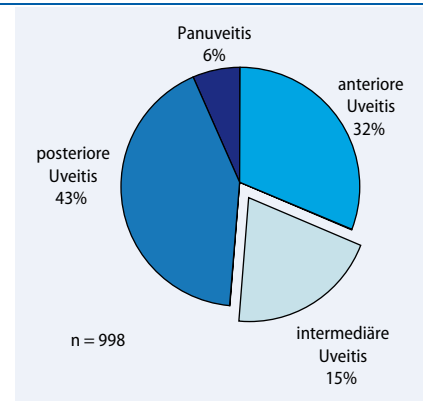


Abb. 3 ▲ Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Uveitisformen (Klinik für Augenheilkunde der Charité-Universitätsmedizin Berlin, 2000–2002)

genden Anzahl der Fälle handelt es sich bei der MS-assoziierten Uveitis um die nahezu 20% aller Uveitiden ausmachende intermediäre Form (Pars planitis), welche meist beidseitig auftritt und häufig mit Glaskörpertrübungen, retinaler Periphlebitis, intraretinalen Hämorrhagien und Gefäßproliferationen der Netzhaut einhergeht [9]. Sie kann dem Beginn neurologischer Symptome sowohl um Jahre vorausgehen, wobei die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer klinisch gesicherten MS nach einer Latenz von 5 Jahren etwa 16% beträgt, als auch erst später im Verlauf der Erkrankung manifest werden [10]. In vielen Fällen zeigt diese Subgruppe ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Steroiden und Interferonen, die durch frühzeitigen gezielten Einsatz das Risiko visusbedrohender Komplikationen vermindern kann [12, 13].

Im Gegensatz dazu scheint die bei anderen ätiologischen Entitäten (z. B. M.-Behçet-assoziierte Uveitis) zunehmend und mit Erfolg eingesetzte anti-TNF α -Therapie mit einem erhöhten Risiko für demyelisierende Läsionen im ZNS vergesellschaftet zu sein [13]. Darüber hinaus zeigte sich in Studien zur TNF α -Blockade bei MS-Patienten ein nachteiliger Effekt auf die Schubfrequenz und die magnetresonanztomographisch nachweisbare Krankheitsaktivität [15, 16], weswegen das Vorliegen einer MS als Kontraindikation für eine derartige therapeutische Intervention anzusehen ist. Neue experimentelle Behandlungsansätze der Uveitis umfassen die Therapie mit rekombinanten T-Zell-Rezeptor-Liganden sowie die IL-2-Rezeptorblockade durch monoklonale Antikörper (Daclizumab) [16].



Abb. 5 ◀ Unscharfe Papillenbegrenzung und fehlende Exkavation bei Papillitis

Optikusneuritis und Multiple Sklerose

Die ON stellt die häufigste Augenmanifestation im Rahmen der MS dar (■ **Abb. 5**). In ca. 25% handelt es sich hierbei um das Erstsymptom der Erkrankung, im weiteren Krankheitsverlauf ist bei 65% der Patienten eine Sehnervenbeteiligung nachweisbar [17]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine isolierte ON mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 50% in Abhängigkeit von den Diagnosekriterien beider Erkrankungen sowie der Länge der Follow-up-Periode in eine klinisch gesicherte MS übergeht (■ **Tab. 5**) [18]. Nach Untersuchungen von Rizzo und Lessell wird bei 35% der Patienten nach 7 Jahren, bei 58% nach 15 Jahren die Diagnose einer MS gestellt [19]; zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Beck et al. im Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) mit einer Übergangswahrscheinlichkeit von 30% nach 5 Jahren sowie von 38% nach 10 Jahren Beobachtungszeit [20]. Diese Zahlen stehen in Einklang mit den Resultaten weiterer Autoren [22, 23].

Neueren Erkenntnissen zufolge kann eine immunmodulatorische Frühtherapie mit Interferonen nach isolierter demyelinisierender ON das Risiko, eine MS zu entwickeln, signifikant reduzieren [24, 25]. Von besonderem Interesse ist daher die Identifikation derjenigen Patientengruppe, bei der die ON zu einem besonders hohen Prozentsatz mit dem nachfolgenden Auftreten weiterer neurologischer Symptome vergesellschaftet ist (so genannte Hochrisikopatienten). Der ver-

lässlichste und aussagekräftigste Prädiktor hierfür ist das Vorhandensein demyelinisierender Läsionen im cMRT, welche bei 27% der Patienten im ONTT und bei bis zu 70% der in andere Studien eingeschlossenen Patienten gefunden wurden [21, 26]. In allen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von 2 oder mehr T₂-hyperintensiven Herden im zerebralen MRT mit einem stark erhöhten Risiko assoziiert ist, in den folgenden Jahren eine MS zu entwickeln.

Entsprechend den Ergebnissen des ONTT betrug die 5-Jahres-Wahrscheinlichkeit nach isolierter demyelinisierender ON 16% für Patienten mit initial unauffälligem MRT-Befund, 37% bei Vorhandensein von bis zu 2 Läsionen und 51%, wenn 3 oder mehr typische Veränderungen sichtbar waren (■ **Tab. 6**) [26]. Nach einem 10-jährigen Beobachtungszeitraum waren bei 22% der Patienten mit normalem und bei 56% der Patienten mit auffälligem cMRT die Diagnosekriterien einer klinisch gesicherten MS erfüllt [19]. Andere Studien gelangten zu ähnlichen Ergebnissen [28, 29, 30, 31]. Ebenso scheint die Anzahl der magnetresonanztomographisch sichtbaren Demyelinisierungsherde mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer bleibenden Behinderung zu korrelieren [30]. Der Stellenwert weiterer Risikofaktoren wie eines jungen Lebensalters, weiblichen Geschlechtes, kaukasischer Rasse, retinaler Periphlebitis, oligoklonaler Banden im Liquor sowie bestimmter HLA-Merkmale ist demgegenüber weit weniger gut untersucht und von eher untergeordneter Bedeutung [31].

Während eine Hochdosissteroidbehandlung mit i.v. Methylprednisolon den überwiegend günstigen Spontanverlauf der demyelinisierenden ON ausschließlich beschleunigen kann, aber keinen Einfluss auf das Visus-Outcome hat [33, 34], sind beim gleichzeitigen Vorliegen typischer Läsionen im cMRT prophylaktische Effekte einer immunmodulatorischen Therapie mit Interferon- β -Präparaten auf die Entwicklung einer gesicherten MS nach klinisch isoliertem Syndrom beschrieben worden. In der 2000 veröffentlichten CHAMPS-Studie konnte der Einsatz von Interferon- β 1a (Avonex) im Anschluss an das erste demyelinisierende Ereignis eine signifikante Reduktion des Erkrankungsrisikos von 50% (Placebogruppe) auf 35% (Behandlungsgruppe) nach 3 Jahren bewirken; dies bildet die Grundlage der seit 2002 zugelassenen immunmodulatorischen Frühtherapie bei Hochrisikopatienten [24, 25].

Stellenwert der Uveitis vs. Optikusneuritis bei Multipler Sklerose

Während die ON in gesichertem pathogenetischem Zusammenhang mit der MS steht und als ein Symptom der Erkrankung gewertet werden kann, ist der Stellenwert uveitischer Augenveränderungen in diesem Kontext weiterhin unklar. Trotz der 10fach höheren Prävalenz der intermediären Uveitis bei MS-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung werden Uveitiden bei demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen mit einer Assoziationshäufigkeit von 2,4% weitaus seltener beobachtet als andere autoimmunologisch bedingte Krankheiten (atopische Erkrankungen in 10,2%, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen in 3,2%) [34], so dass eine kausale Assoziation zweifelhaft erscheint (■ **Tab. 7**). Während in Abhängigkeit von der Läsionslast im cMRT 8–89% aller Patienten mit initial isolierter ON im weiteren Verlauf eine klinisch gesicherte MS entwickeln (■ **Tab. 6**), ist die Manifestation einer Uveitis, vorbehaltlich regionaler und zentrumsabhängiger Einflussfaktoren auf die zugrunde liegenden epidemiologischen Daten, nur in 0,2–6,4% der Fälle von prädiktivem Wert für das spätere Auftreten einer MS (0,8–16% der

Uveitispatienten leiden unter einer MS, in 30–40% ist die Uveitis das Erstsymptom der Erkrankung). Allerdings existieren im Gegensatz zur ON bislang keine Daten darüber, wie hoch das spätere Konversionsrisiko in eine MS bei Patienten mit intermediärer Uveitis ist, die bereits magnetresonanztomographisch eine Beteiligung des ZNS im Sinne klinisch stummer Läsionen, möglicherweise im Rahmen eines koinzidenten Krankheitsgeschehens, aufweisen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Axone des N. opticus, in Analogie zur weißen Substanz des ZNS, von einer durch Oligodendrozyten gebildeten Myelinscheide umgeben sind, erscheint die häufige Sehnervenbeteiligung bei der MS, die auf einer Schädigung der gleichen Zielstrukturen wie die durch den Befall langer Bahnen verursachten Symptome beruht, verständlich. Im Gegensatz hierzu können Entmarkungsprozesse alleine nicht als Erklärungsmodell für die Affektion der an Myelinbestandteilen armen Uvea dienen.

Vor diesem Hintergrund ist das gehäufte Auftreten intermediärer Uveitiden im Rahmen einer MS am ehesten durch die Entstehung beider Erkrankungen auf der Grundlage einer gemeinsamen Autoimmundiathese zu deuten. So besteht sowohl bei der Pars planitis als auch bei der MS eine Assoziation mit dem HLA-DR15-Haplotyp, die eine gemeinsame immunogenetische Prädisposition für diese Krankheitsbilder nahe legt [35]. Des Weiteren finden sich in beiden Fällen überwiegend Th₁-vermittelte Immunprozesse, die im Tier-Modell durch myelin-spezifische T-Zellen induzierbar sind und ein Ansprechen auf Therapieversuche mit Interferonen sowie IL-2-Rezeptorantagonisten (Daclizumab) zeigen [36]. Auch das Vorhandensein einer lokalen Immunaktivierung mit dem Nachweis oligoklonaler Banden und einer positiven Antikörperreaktion gegen Masern-, Mumps- und Rötelnantigene (MRZ-Reaktion) im Liquor bzw. Kammerwasser sowie das in beiden Fällen histopathologisch detektierbare, überwiegend perivenös angeordnete Immuninfiltrat deuten auf Gemeinsamkeiten in der Pathogenese von MS und Uveitis hin.

Als weiteres Erklärungsmodell für das gehäufte Auftreten von Uveitiden im Rah-

Tab. 5 Risiko für die Entwicklung einer MS nach isolierter Optikusneuritis

Studie	[n]	Risiko	Follow-up [Jahre]
		[%]	
Rizzo u. Lessel [20]	60	38	7
		74 (Frauen), 34 (Männer)	15
Sandberg-Wollheim et al. [23]	86	45	15
Rodriguez et al. [22]	95	39	10
		49	20
		54	30
		60	40
Söderström et al. [18]	147	36	6
O’Riordan et al. [26]	81	59	10
Ghezzi et al. [30]	102	13	2
		30	4
		37	6
		42	8
Optic Neuritis Study Group [21]	388	30	5
		38	10
		40	12

Tab. 6 Risiko für die Entwicklung einer MS nach klinisch isoliertem Syndrom in Abhängigkeit von der im cMRT nachgewiesenen Läsionslast

Studie	Anzahl T2-Läsionen im cMRT	Risiko	[n]	Follow-up [Jahre]
		[%]		
O’Riordan et al. [26]	0	11	72	10
	1	33		
	2–3	87		
	4–10	87		
	>10	85		
Brex et al. [28]	0	19	71	14
	1–3	89		
	4–10	87		
	>10	88		
		88		
Optic Neuritis Study Group [21]	0	22	388	10
	1	51		
	2–4	50		
	5–8	70		
	≥9	57		
Tintoré et al. [31]	0	8	175	7
	1–3	30		
	4–9	50		
	≥10	73		

Tab. 7 Assoziationshäufigkeit der MS mit anderen Autoimmunerkrankungen (nach Edwards u. Constantinescu [35])

Autoimmunerkrankung	Vorkommen bei MS	Vorkommen in Kontrollkollektiv	p-Wert
	[%]	[%]	
Atopische Erkrankungen	10,2	7,2	0,005
Asthma bronchiale	7,8	3,2	<0,001
Autoimmunthyreoiden	3,2	1,8	0,035
Uveitiden	2,4	0,04	<0,001
Seronegative Spondylarthropathien	1,2	0,2	<0,001
Diabetes mellitus Typ I	0,9	0,05	<0,001
Typ-A-Gastritis	0,9	0,2	0,001
Colitis ulcerosa	0,8	0,24	0,023

men der MS kann die embryologische Herkunft okulärer Gewebestrukturen herangezogen werden. Während sich Retina und N. opticus bekanntermaßen aus der Anlage des Dienzephalon entwickeln, stammt die Uvea als Analogon der Lep-tomeninx größtenteils von der Neuralleiste ab, was eine Expression gemeinsamer neuroektodermaler Antigene nahe legt. Diese Hypothese wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass sich im Serum von MS-Patienten häufig gegen retinale Antigene gerichtete Autoantikörper nachweisen lassen [37].

Aussichten

In Anbetracht der verfügbaren wirksamen Therapieoptionen erscheint die Durchführung weiterer Studien sinnvoll, um die Indikationsstellung einer immunmodulatorischen Frühtherapie bei Uveitispatienten zu überprüfen sowie hinsichtlich einer Risiko- und Kostenminimierung das Patientenkollektiv zu identifizieren, das von einer derartigen Behandlung profitieren würde. Von besonderem Interesse ist dabei die Ermittlung der Dunkelziffer neurologisch unauffälliger Patienten mit einer intermediären Uveitis, bei denen sich in der zerebralen Bildgebung mittels MRT eine Beteiligung des ZNS im Sinne MS-typischer Marklagerläsionen nachweisen lässt. Primär von Bedeutung ist die Identifikation des prozentualen Anteils der Patienten, bei denen eine intermediäre Uveitis im Kontext einer subklinischen, bislang stumm verlaufenden chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung auftritt, sowie die Beurteilung der damit verbundenen Wahrscheinlichkeit einer späteren Konversion in eine klinisch manifeste MS.

Die sorgfältige Verlaufsuntersuchung dieser Patientenpopulation wird es erlauben, prognostische Faktoren zu identifizieren, die mit einem erhöhten Risiko eines späteren Auftretens neurologischer Symptome korrelieren. Als positive oder negative prädiktive Parameter, die mit einer überdurchschnittlich hohen oder geringen Assoziationshäufigkeit einhergehen, wäre neben bestimmten HLA-Merkmalen auch das Vorhandensein oder Fehlen eines bestimmten Autoantikörperprofils vorstellbar. Möglicherweise kön-

nen durch ein besseres Verständnis der pathogenetischen Zusammenhänge von intermediärer Uveitis und MS zukünftig auch sinnvolle diagnostische Leitlinien und Therapiekriterien geschaffen werden, um bei bestimmten Patienten nach gezielter Indikationsstellung durch den Einsatz medikamentöser Behandlungsmaßnahmen das Risiko des Auftretens sekundärer Komplikationen zu minimieren und im Idealfall die Entwicklung einer MS zu verhindern oder zumindest zu verzögern.

Fazit für die Praxis

Trotz der im Vergleich zu anderen okulären Manifestationen verhältnismäßig geringen Prävalenz von Uveitiden im Rahmen demyelinisierender ZNS-Erkrankungen ist vor dem Hintergrund einer möglichen therapeutischen Beeinflussbarkeit insbesondere bei Vorliegen neurologischer Auffälligkeiten die Durchführung eines cMRT zum Nachweis oder Ausschluss MS-typischer Marklagerläsionen indiziert. Durch eine Liquoranalyse sowie durch eine sorgfältige Erhebung laborchemischer Parameter sollten chronisch-entzündliche, infektiöse, granulomatöse oder vaskulitische Differenzialdiagnosen eingegrenzt werden. Von besonderer Wichtigkeit ist es, an die mögliche Koinkidenz dieser beiden Erkrankungsgruppen zu denken und mittels ausführlicher neurologischer Untersuchung gezielt nach Pathologien zu suchen. Dahingegen ist der Stellenwert einer MS-Diagnostik bei neurologisch asymptomatischen Patienten in Anbetracht der dann sehr geringen Assoziationshäufigkeit weiterhin unklar und Gegenstand laufender Studien.

Korrespondenzadresse

Dr. K.P. Wandinger
Neurologische Klinik und Poliklinik,
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
klaus-peter.wandinger@charite.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Schmidt RM, Hoffmann FA (Hrsg) (2006) Multiple Sklerose. Urban & Fischer, München
- Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM (2003) Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain* 126: 276–284
- Horvath R, Abicht A, Shoubridge EA et al. (2000) Leber's hereditary optic neuropathy presenting as multiple sclerosis-like disease of the CNS. *J Neuro* 247: 65–67
- Bloch-Michel E, Nussenblatt RB (1987) International uveitis study group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *Am J Ophthalmol* 103: 234–235
- Pras E, Neumann R, Zandman-Goddard G et al. (2004) Intraocular inflammation in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 34: 602–609
- Maca SM, Scharitzer M, Barisani-Asenbauer T (2006) Uveitis and neurologic diseases: an often overlooked relationship. *Wien Klin Wochenschr* 118/9–10: 273–279
- Smith JR, Rosenbaum JT (2004) Neurological concomitants of uveitis. *Br J Ophthalmol* 88: 1498–1499
- Rucker CW (1944) Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc* 19: 176–178
- Newman NJ (1998) Multiple Sclerosis. In: Miller NR, Newman NJ (eds) Walsh and Hoyt's clinical neurophthalmology, 5th edn. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 5539–5676
- Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E, Roulet E (1999) Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series. *Neurology* 52: 179–181
- Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC (1993) Long term visual outcome and complications associated with pars planitis. *Ophthalmology* 100: 818–825
- Wakefield D, Jennings SA, McCluskey PJ (2000) Intravenous pulse methylprednisolone in the treatment of uveitis associated with multiple sclerosis. *Clin Exp Ophthalmol* 28: 103–106
- Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T et al. (2005) Interferon as a treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 89: 1254–1257
- Mikulis TR, Moreland LW (2003) Benefit-risk assessment of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug Saf* 26: 23–32
- The Lenercept Study Group, The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group (1999) TNF neutralization in MS: Results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. *Neurology* 53: 457–465
- Oosten BW van, Barkhof F, Truyen L et al. (1996) Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 47: 1531–1534
- Adamus G, Burrows GG, Vandenbark AA, Offner H (2006) Treatment of autoimmune anterior uveitis with recombinant TCR ligands. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 2555–2561
- Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J, Link H (1998) Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF and HLA-findings. *Neurology* 50: 708–714
- Söderström M (2001) Optic neuritis and multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol Scand* 79: 223–227
- Rizzo JF 3rd, Lessell S (1988) Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: a long term prospective study. *Neurology* 38: 185–190

Hier steht eine Anzeige.



21. Optic Neuritis Study Group (2003) High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis – experience of the optic neuritis treatment trial. Arch Ophthalmol 121: 944–949
22. Rodriguez M, Siva A, Cross SA et al. (1995) Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Neurology 45: 244–250
23. Sandberg-Wollheim M, Bynke H, Cronqvist S et al. (1990) A long-term prospective study of optic neuritis: evaluation of risk factors. Ann Neurol 27: 386–393
24. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. (2000) Intramuscular Interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. N Engl J Med 343: 898–904
25. CHAMPS Study Group (2001) Interferon β -1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. Am J Ophthalmol 132: 463–471
26. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP (1998) The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS: a 10-year follow-up. Brain 121: 495–503
27. Optic Neuritis Study Group (1997) The 5-year risk of MS after optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Neurology 49: 1404–1413
28. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI et al. (2002) A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N Engl J Med 346: 158–164
29. Söderström M, Lindqvist M, Hillert J et al. (1994) Optic neuritis: findings on MRI, CSF, examination and HLA class II typing in 60 patients and results of a short-term follow-up. J Neurol 241: 391–397
30. Ghezzi A, Martinelli V, Torri V (1999) Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome and the prognostic role of paraclinical tests. J Neurol 246: 770–775
31. Tintore M, Rovira A, Rio J et al. (2006) Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. Neurology 67: 968–972
32. Arnold AC (2005) Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. Am J Ophthalmol 139: 1101–1108
33. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM et al. (1992) A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N Engl J Med 326: 581–588
34. Optic Neuritis Study Group (2004) Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. Am J Ophthalmol 137: 77–83
35. Edwards LJ, Constantinescu CS (2004) A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. Mult Scler 10: 575–581
36. Raja SC, Jabs DA, Dunn JP et al. (1999) Clinical features and class II HLA associations. Ophthalmology 106: 594–599
37. Adamus G, Amundson D, Vainiene M et al. (1996) Myelin basic protein specific T-helper cells induce experimental anterior uveitis. J Neurosci Res 44: 513–518
38. Gorczyca WA, Ejma M, Witkowska D et al. (2004) Retinal antigens are recognized by antibodies present in sera of patients with multiple sclerosis. Ophthalmic Res 36: 120–123

G. Arendt Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion

W. Kohlhammer 2007, 1., 318 S.,
(ISBN 978-3-17-018379-7), 57,00 EUR

Über „Neurologische und neuropsychiatrische Aspekte der HIV-Infektion“ ist in der Reihe „Klinische Neurologie“ aktuell ein neuer Band erschienen. Die Autorin, Frau Professor Dr. Gabriele Arendt, ist durch ihre wissenschaftliche und klinische Tätigkeit ausgewiesene Expertin auf diesem Gebiet.

Dieses Buch vermittelt einen sehr guten Überblick über die Epidemiologie, die Biologie, die Immunologie und die Neuro-pathogenese der HIV-Infektion mit Kompartimentbildung. Besonders interessant ist, dass HIV in allen Infektionsstadien aus dem Liquor isoliert werden kann. Gewebespezifische Virusvarianten/Viruspopulationen zeigen eine Kompartimentbildung der Infektion an, im ZNS herrschen Makrophagentrope Viren vor, im Plasma dagegen T-Zell-trope Viren.

Die folgenden großen Kapitel befassen sich mit der Pathogenese, dem klinischen Verlauf, der Differentialdiagnose und der Therapie HIV-assoziiierter Erkrankungen, opportunistischen Infektionen und Tumoren sowie Komorbiditäten. Zusatzdiagnostische Methoden bei Neuro-Aids wie Neuropsychologische Testverfahren, elektrophysiologische Methoden, bildgebende Diagnostik und Liquordiagnostik werden vorgestellt. Die Autorin empfiehlt, HIV-Patienten 1-2 mal pro Jahr einer sogenannten Neuro-Screen-Untersuchung zu unterziehen.

Die HIV 1-assoziierte Enzephalopathie (Aids-Demenz-Komplex) kann den Verlauf einer HIV-Infektion durch kognitive und motorische Defizite sowie Verhaltensauffälligkeiten komplizieren und bleibt einer der Hauptgründe für das Sterben an Aids. Die HIV 1-assoziierte Myelopathie, -Polyneuropathien, -Myopathien werden ebenfalls dargestellt. Die Inzidenz und Prävalenz opportunistischer Erkrankungen und Tumoren sind seit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) 1996 deutlich zurückgegangen. Dies betrifft die zerebrale Toxoplasmose, Cryptococcus neoformans-Infektion, CMV-Infektion, bakterielle Infektionen (Mycobacterium tuberculosis, atyp.

Mykobakterien, Treponema pallidum), ebenso das primäre zerebrale Lymphom. Nur für das JC-Virus trifft dies nicht zu. Circa 4 % aller Aids-Patienten entwickeln weiterhin eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Komorbiditäten, wie eine Coinfektion mit dem Hepatitis C-Virus und psychiatrische Erkrankungen werden beschrieben.

Die gegenwärtigen Konzepte, Indikationen und Nebenwirkungen der modernen hochaktiven antiretroviralen Therapie werden übersichtlich dargestellt. Darüber hinaus bekommt der Leser einen Ausblick auf mögliche neue Behandlungsstrategien. Das Phänomen einer dramatischen Verschlechterung nach einer initialen Besserung, das sog. Immunkonstitutive inflammatorische Syndrom (IRIS), als „eine der wichtigsten und gefährlichsten Komplikationen der HIV-Infektion im Zeitalter der hochaktiven antiretroviralen Therapie“ erklärt die Autorin sehr anschaulich mit einem Fallbeispiel. Das Schlusskapitel des Buches, „Patienten-relevanter Informationsteil“ von Dr. med. Elmar Straube, wendet sich direkt an die betroffenen Patienten, informiert über Rehabilitationsstrategien, sozial-, berufs- und finanzrechtliche Folgen, zeigt ein wünschenswertes ambulantes Versorgungsnetz auf und benennt die Probleme, der zur Zeit in Deutschland existierenden Versorgungs- und Rehabilitationsstrukturen für Patienten mit HIV 1-assoziiierter Enzephalopathie.

Fazit: das Buch ist sehr interessant geschrieben und übersichtlich gegliedert. Die einzelnen Kapitel sind durch zahlreiche schematische und histologische Abbildungen, Darstellung bildgebender Diagnostik, Tabellen und kurze Zusammenfassungen sehr anschaulich gestaltet. Links zu Websites werden für den interessierten Leser angegeben. Das Buch ist nicht nur Neurologen, Psychiatern oder HIV-Therapeuten anderer Fachrichtungen zu empfehlen, sondern jeder, der sich für Neuro-Aids interessiert, wird es mit Gewinn lesen.

Ingrid Meinel (München)