Klinische Charakteristika und Krankheitsverlauf der Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) - eine retrospektive Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Lisa-Marie Graf

aus

Paderborn

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Julian Schulze zur Wiesch

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Christoph Heesen

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Christoph Heesen

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Gwendolyn Gramer

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Monika Pötter-Nerger

Datum der mündlichen Prüfung: 19.08.2026

1. EINLEITUNG 8

1.1 DAS JC-VIRUS 8
1.2 ERSTBESCHREIBUNG DER PML UND EPIDEMIOLOGIE 10
1.3 PATHOGENESE 12
1.4 KLINISCHE PRÄSENTATION 14
1.5 DIAGNOSTIK 14
1.5.1 Liquor 15
1.5.2 Bildgebung 16
1.5.3 Histopathologie 16
1.5.4 Einteilung nach Diagnosewahrscheinlichkeit 17
1.6 DIFFERENTIALDIAGNOSEN DER PML 18
1.7 MEDIKAMENTÖSE PROPHYLAXE UND THERAPIE DER PML 19
1.7.1 Antivirale Substanzen 20
1.7.2 Immunmodulatoren 20
1.7.3 Immunisierung 21
1.7.4 Limitationen von klinischen Studien zur Therapie der PML 22
1.8 PML-IRIS 23
1.9 FRAGESTELLUNG 24

2. MATERIAL UND METHODEN 25

2.1 PATIENT*INNENKOLLEKTIV 25
2.2 ETHIK 26
2.3 PARAMETER 26
2.4 STATISTIK 27

3. ERGEBNISSE 28

3.1.1 PATIENT*INNENCHARAKTERISTIKA 28
3.1.2 ÜBERLEBEN 28
3.2 DIAGNOSTIK 29
3.2.1 Klinische Präsentation 30
3.2.2 Bildgebung 30
3.2.3 JCV-DNA im Liquor 31
3.2.4 Hirnbiopsie 31
3.3 LABORANALYSEN 32
3.4 IMMUNSUPPRESSIVE UND IMMUNMODULATORISCHE THERAPIE 33
3.5 PML SPEZIFISCHE THERAPIEN 33
3.6 PATIENT*INNENGRUPPEN NACH GRUNDERKRANKUNGEN 33
3.6.1 Human Immunodeficiency Virus (HIV) 33
3.6.2 Multiple Sklerose 34
3.6.3 Hämato-onkologische Erkrankungen 37
3.6.4 Solide Tumoren 40
3.6.5 Sarkoidose 41
3.6.6 Anderweitige Grunderkrankungen 44

4. DISKUSSION 47

4.1. GESCHLECHT 47
4.2 ALTER BEI DIAGNOSE 47
4.3 GRUNDERKRANKUNG 48
4.4 DIAGNOSTIK 49
4.4.1 Klinische Präsentation 50
4.4.2 Bildgebung 50
4.4.3 JVC-DNA im Liquor 51
4.4.4 Hirnbiopsie 52
4.5 LABORANALYSEN 52
4.5.1 Liquor 52
4.5.2 Blut 53
4.6 PML SPEZIFISCHE THERAPIE 53
4.6.1 Mirtazapin 54
4.6.2 IL-7 und VP1 Immunmodulation 54
4.6.3 Immuncheckpoint-Inhibitoren 55
4.6.4 Maraviroc 55
4.7 ÜBERLEBEN 56
4.8 LIMITATIONEN DER STUDIE 57
ZUSAMMENFASSUNG 58
ABSTRACT 59
LITERATURVERZEICHNIS 60
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 65
ABBILDUNGSVERZEICHNIS 67
TABELLENVERZEICHNIS 67
VERÖFFENTLICHUNGEN 68
ERKLÄRUNG EIGENANTEIL 70
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG 71
DANKSAGUNG 72

1. Einleitung

1.1 Das JC-Virus

Das John-Cunningham Virus (JC-Virus) gehört zu der Familie der Polyomaviren, von denen bisher 13 verschiedene Viren identifiziert wurden. Neben dem JC-Virus gehören unter anderem das SV-40-Virus und das BK-Virus zu der Familie der Polyomaviridae. Das 45 nm große enthält eine doppelsträngige DNA mit ca. 5100 Basenpaaren, die um intrazelluläre Histone gewickelt ist. Umgeben wird das Virus von einem Capsid, das wiederum die viralen Capsid-Proteine (VP) enthält. Das Genom des Virus enthält drei Hauptregionen (1).

Eine Region codiert sowohl für das große und das kleine T-Antigen. Anschließend daran befindet sich eine nicht-kodierende Region, die vor allem Transkriptionsfaktoren enthält. Zum Schluss folgt eine weitere Region, in der die Virus-Capsid Proteine VP1-3 und das Agnoprotein codiert werden. Die verschiedenen JC-Virusarten entstehen durch unterschiedliche Anordnungen der nicht-kodierenden Regionen (1, 2).

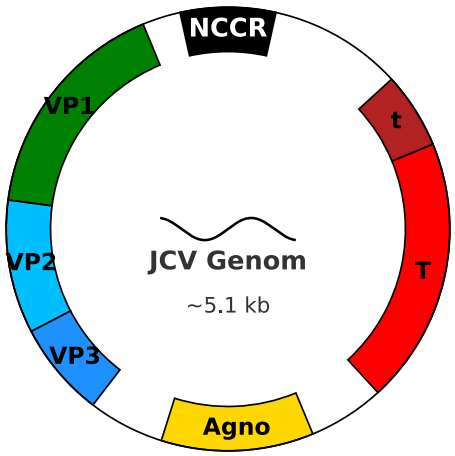

Abbildung 1 *Schematische Darstellung des JC-Virus-Genoms, modifiziert von L'Honneur et al. (3),*

NCCR= nicht kodierende Region, VP1-VP3= Virus-Capsid Proteine VP1-3, t/T=: t-/T-Antigen, Agno= Agnoprotein, JCV=John-Cunningham-Virus

Das JC-Virus besitzt keine Lipidhülle, weswegen es unempfindlich für pH-Schwankungen oder Dehydratation ist. Außerdem codiert es weder eine virale Protease oder eine DNA Polymerase und bietet somit weniger Angriffspunkte für

eine antivirale Therapie (4). Damit das JC-Virus in eine Wirtszelle gelangt, muss es an spezifische Rezeptoren binden. Bei dem JC-Virus wird vermutet, dass es sich bei den Zielstrukturen um alpha-2,6-verknüpfte Sialinsäure-Rezeptoren, sowie einen Serotonin-Rezeptor 5HT2AR handelt. Nachdem das Virus an diese spezifischen Rezeptoren gebunden hat, wird es durch Endozytose in die Zielzelle aufgenommen und zum endoplasmatischen Retikulum transportiert. Von dort aus gelangt das VP1 in den Zellkern und bewirkt die Replikation des Virus. Die Viruskopien werden anschließend durch Lyse aus der Zielzelle freigesetzt (5, 6).

Die Primärinfektion mit dem JC-Virus erfolgt häufig bereits im Kindesalter. Serologische Untersuchungen zeigen, dass 30-70 % der Erwachsenen Antikörper gegen das JC-Virus aufweisen, die gezielt gegen das VP1-Protein gerichtet sind (2, 4). Der genaue Übertragungsweg des JC-Virus ist nicht bekannt, es wird aber eine Übertragung von JC-Viren durch den Respirationstrakt vermutet. Nach der Primärinfektion mit dem JC-Virus, die in der Regel asymptomatisch verläuft, führt die Infektion zu einer lebenslangen Latenz und das Virus verweilt in den Epithelzellen der Nieren, im Knochenmark und im Lymphgewebe. Die Ergebnisse zeigten, dass bei einem Drittel der gesunden Erwachsenen das JC-Virus im Urin nachweisbar ist. Ein Nachweis von JC-Viren im Blut ist bei Immunkompetenten allerdings nicht typisch (2).

Im Falle einer höhergradigen Immunsuppression, beispielsweise aufgrund einer HIV-Infektion, einer Systemerkrankung oder nach Organtransplantation, kann das Virus reaktivieren und zur Erkrankung der progressiven multifokalen Enzephalopathie (PML) - eine seltene demyelinisierende Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS)- führen (4).

Die genaue Pathogenese der PML ist nicht gänzlich geklärt. Eine Theorie ist, dass bereits bei der Primärinfektion mit dem JC-Virus ein Befall des ZNS erfolgt, die Infektion aber durch eine intakte T-Zell-Funktion unter Kontrolle gehalten wird. Eine andere besagt, dass die Viren in Lymphozyten oder Stammzellen persistieren und bei einer Reaktivierung Zellen des ZNS infiziert werden. Durch die virale Replikation in Oligodendrozyten und Astrozyten kommt es zu einer Demyelinisierung und schließlich einem Funktionsverlust der Zellen (4, 7). Diese äußern sich in neurologischen Symptomen, wie Visusverlust, motorische Einschränkungen oder Muskelschwäche.

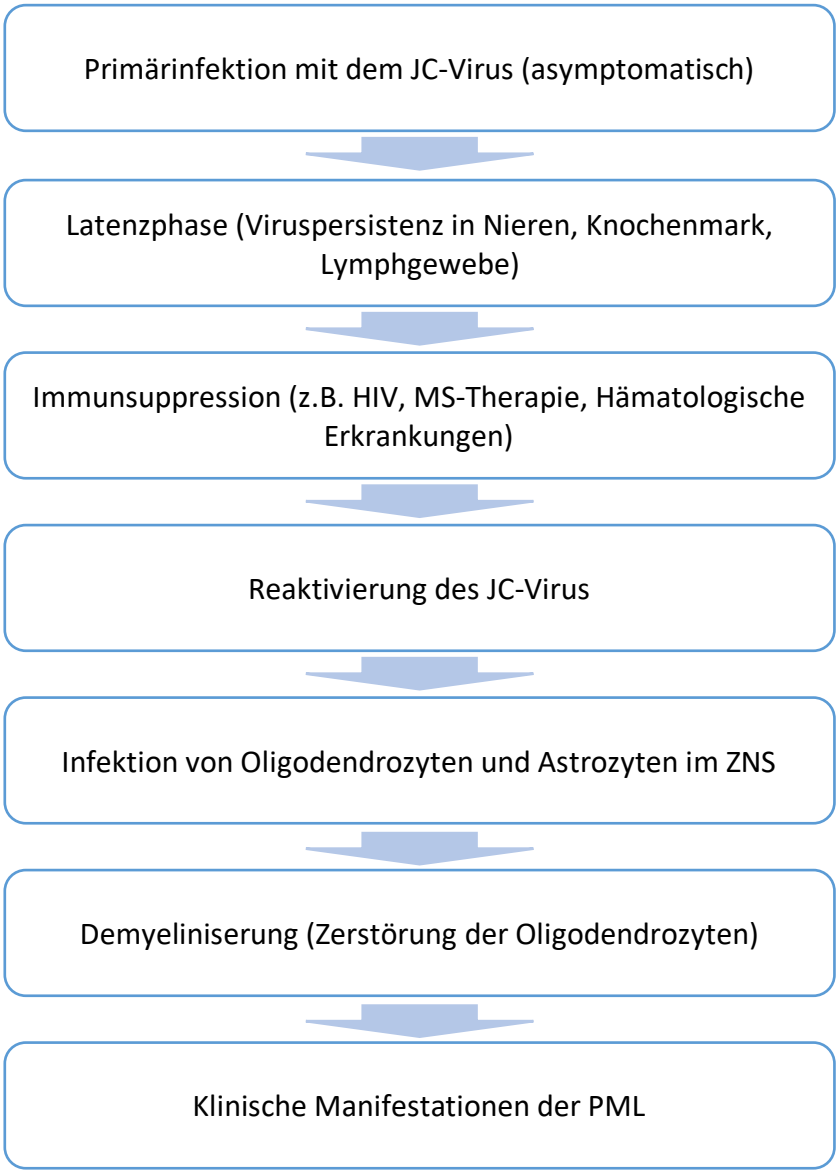

Abbildung 2 *Infektionsverlauf PML, eigene Abbildung basierend auf Tan et al. (2),*

JC-Virus=John-Cunningham-Virus, HIV=Human Immunodeficiency Virus, MS=Multiple Sklerose, ZNS=Zentrales Nervensystem, PML=Progressive Multifokale Leukenzepatholpathie

1.2 Erstbeschreibung der PML und Epidemiologie

Die Progressive multifokale Leukenzephalopathie wurde erstmals 1958 durch *Astrom et al.* als Komplikation hämatologischer Erkrankungen, wie die chronische lymphatische Leukämie und Morbus Hodgkin beschrieben (8). Im Jahr 1970 konnte das Virus durch eine Hirnbiopsie isoliert werden. Der Patient, bei dem dies zum ersten Mal gelang hieß John Cunningham und verleiht dem Virus seinen heutigen Namen (9).

Mit Ausbruch der AIDS-Pandemie 1981 stieg die Zahl der PML-Fälle drastisch an. In dieser Zeit konnte bei bis zu 5 % der AIDS Erkrankten eine PML nachgewiesen werden. In den 1980er- und 1990er Jahren war die PML eine der häufigsten AIDS-definierenden Erkrankungen und gilt bis heute als klassische Indikatorkrankheit für eine fortgeschrittene HIV-Infektion mit stark eingeschränkter zellulärer Immunität (CD4-Zellzahl <200µl) (10). Erst mit Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) konnte die Inzidenz der PML von 10 Fällen pro 1000 Personen auf 1 Fall pro 1000 Personen gesenkt und die Überlebensrate verbessert werden (11). Dennoch bleibt die Mortalitätsrate der PML mit 30 % ein Jahr nach Diagnosestellung und 50-60 % bei HIV-Erkranktem nach einem weiteren Jahr hoch (12). Auch nach Einführung der ART stellte die Diagnose einer HIV-Infektion mit 80 % die größte Risikogruppe zur Entwicklung einer PML dar (13).

Bei HIV-negativen Patienten tritt PML vor allem im Zusammenhang mit anderen Formen der Immunsuppression auf. Darunter fallen hämatologische Erkrankungen (z.B. chronisch lymphatische Leukämie (CLL), Non-Hodgkin-Lymphome), solide Tumoren unter Chemotherapie und auch organtransplantierte Patienten unter immunsuppressiver Therapie (14).

Im Jahr 2005 wurde die PML zum ersten Mal bei Patient*innen diagnostiziert, die aufgrund einer schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (MS) eine immunmodulatorische Therapie mit dem monoklonalem Antikörper *Natalizumab* erhalten haben. (15, 16). Andere immunsuppressive Medikamente wie z.B. *Rituximab*, *Cyclophosphamid* oder *Methotrexat* sind ebenfalls mit dem Auftreten einer PML assoziiert, indem sie durch die Schwächung der B- bzw. T-Zell-vermittelten Immunüberwachung eine Reaktivierung des JC-Virus im Zentralen Nervensystems ermöglichen (4).

Abbildung 3 *Historische Entwicklung PML, eigene Abbildung basierend auf Astrom et al., Berger et al., Engelhardt et al.(8, 10, 15),*

PML=Progressive Multifokale Leukenzephalopathie, JC-Virus=John-Cunningham-Virus, ART= Antiretrovirale Therapie, MS=Multiple Sklerose

1.3 Pathogenese

Höhere Inzidenzen von PML werden bei Patienten mit systemisch beeinträchtigten Immunfunktionen wie HIV, Organtransplantation und allogener Stammzelltransplantation beobachtet. Die weiterhin häufigste mit der PML assoziierte Erkrankung ist eine HIV-Infektion. Faktoren, die bei der Entwicklung der Erkrankung eine Rolle spielen sind z.B. das Ausmaß und die Dauer der Immunsuppression, eine durch das HI-Virus verminderte Zytokin-Sekretion und eine eingeschränkte Funktion der Blut-Hirn-Schranke, wodurch mit JCV infizierte B-Zellen einen erleichterten Zugang zum ZNS erhalten (17).

HIV-infizierte Patienten mit CD4+ T-Zellwerten unter 200 Zellen/µL zum Zeitpunkt der PML-Diagnose haben eine geringere Überlebensrate als Patienten mit CD4+ T-Zellwerten über 200 Zellen/µL. Dementsprechend wird die PML als Ergebnis einer JC-Virus Reaktivierung angesehen, die nicht ausreichend durch spezifische zelluläre Immunität kontrolliert wird, die bei gesunden JC-Virus seropositiven Personen durch CD4+ T-Zellen und CD8+ T-Zellen vermittelt wird.

Andere Grunderkrankungen wie eine angeborene Immunschwäche, solide Tumorerkrankungen, maligne hämatologische Grunderkrankungen, Systemerkrankungen, wie z.B. Sarkoidose oder Knochenmark- oder Organtransplantationen sind ebenfalls mit dem Auftreten einer PML assoziiert, stellen jedoch mit 10 % der PML-Erkrankten einen vergleichsweisen kleinen Anteil dar (13, 18). Die Gabe von immunmodulatorischen Medikamenten begünstigt zusätzlich die Entstehung einer PML. *Natalizumab* wird als Therapie bei der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose verwendet (19). Es ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen das alpha4-Integrin-Adhäsionsmolekül (15). Als 2005 der Zusammenhang zwischen *Natalizumab* und PML bekannt wurde, wurde das Medikament kurzzeitig vom Markt genommen, im darauffolgenden Jahr jedoch wieder zugelassen (4). MS-Patient*innen unter *Natalizumab*-Therapie sind mit 5 % der PML-Fälle die dritthäufigste Risikopopulation (20). *Natalizumab* hemmt die Migration von autoreaktiven T-Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke, indem es die Interaktion von alpha4-Integrin mit seinem Liganden VCAM-1 (vaskuläres Zelladhäsionsmolekül) verhindert. Das führt dazu, dass auch funktionsfähige Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, was zu einer reduzierten Immunabwehr des ZNS und einem erhöhten Risiko für opportunistische Erreger führt (4). Eine weitere Theorie besagt, dass die Blockade des alpha4-Integrins dazu führt, dass B-Lymphozyten aus dem Knochenmark und der Milz freigelassen werden und so auch latente JC-Viren ins Blut gelangen (21). Das Risiko unter *Natalizumab*-Therapie an einer PML zu erkranken, liegt bei ungefähr 4 zu 1000 (22). Risikofaktoren sind die Behandlungsdauer von über zwei Jahren, vorangegangene immunsuppressive Therapie und ein ansteigender JCV-AK-Index (23, 24).

Weitere Therapien mit monoklonalen Antikörpern, die eine PML hervorrufen können sind beispielsweise *Rituximab* und *Efalizumab*. *Rituximab* ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen CD20 und wird zur Therapie von hämatologischen

Tumoren und der rheumatoiden Arthritis verwendet (6). Die Behandlung mit *Rituximab* führt zu einer B-Zell-Depletion, indem durch die Bindung an CD-20 eine NK-Zell vermittelte B-Zell Apoptose ausgelöst. Dadurch werden maligne oder autoreaktive B-Zellen entfernt (25). Das Auftreten einer PML unter *Rituximab* wird als sehr seltene Komplikation mit einer Inzidenz von 1/10 000 eingestuft (26). Allerdings beschreiben mehrere Studien eine höhere Inzidenz von 7.8-16.5/10 000 (27, 28).

Efalizumab, ein monoklonaler Antikörper, der die Adhäsion von T-Zellen und die Diapedese aus dem Blutkreislauf hemmt, wurde 2009 vom Markt genommen, nachdem drei Patienten an einer PML erkrankten, die wegen Psoriasis behandelt wurden (4).

1.4 Klinische Präsentation

Die drei häufigsten Symptome zu Krankheitsbeginn sind Sehstörungen, Hemiparesen und veränderte Sinneswahrnehmungen. Es kann ebenfalls zu kognitive Dysfunktionen, Aphasie und Koordinations-und Gangstörungen kommen (4). Die Symptome einer PML sind vielfältig und lassen sich vor allem durch die Demyelinisierung in den betroffenen Gehirnabschnitten erklären. Am häufigsten sind Läsionen der weißen Substanz des Frontallappen und der Parietooccipalregion anzufinden (2). Die PML betrifft nicht den Sehnerv, Sehstörungen sind deshalb auf eine Schädigung der Radiatio optica zurückzuführen. Sehr selten berichtet wird von einer Beteiligung des Rückenmarks, dies kann allerdings darauf zurückzuführen sein, dass die Symptome durch die betroffenen Gehirnabschnitte im Vordergrund stehen (29). Manchmal zeigt sich nur eine latente Wahrnehmungsstörung oder dezente Persönlichkeitsveränderungen, was zur Verzögerung bei der Diagnostik führen kann (4).

Insgesamt zeigen sich unspezifische, subakute neurologische Symptome, die nicht immer eindeutig Hinweise auf eine PML geben.

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik der PML ist schwierig und oft nicht eindeutig und stellt eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Aufgrund der unspezifischen Klinik sollte bei jedem immunsupprimiertem Patienten mit neu aufgetretener neurologischer Symptomatik eine PML als Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden.

Kriterien, die zur Diagnosestellung herangezogen werden, sind subakute neurologische Symptome bei Patient*innen, die die Risikofaktoren einer PML

erfüllen, zusammen mit charakteristischen Magnetresonanztomographie (MRT) Befunden und einem JCV DNA-Nachweis im Liquor. Als Goldstandard sollte eine Hirnbiopsie mit anschließender Detektion der JC-Viren durch eine Immunohistochemie bzw. eine JCV DNA in situ-Hybridisierung oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt werden (4).

In einer Studie zur PML wurde nachgewiesen, dass 30–70 % gesunder Proband*innen JCV-spezifische Antikörper im Blut aufweisen. Der Nachweis dieser Antikörper kann mit unterschiedlichen Methoden erfolgen, darunter die Hämagglutinationshemmung (HAI), die Virusneutralisierung, die indirekte Immunfluoreszenz an infizierten Zellkulturen sowie Enzymimmunoassays (EIA) unter Verwendung rekombinanter JCV-Proteine. Ob und in welchem Ausmaß dieser Antikörpernachweis als Marker für das Risiko, den Krankheitsverlauf oder einen möglichen Schutz bei JCV-bedingten Erkrankungen wie der PML genutzt werden kann, ist derzeit nicht abschließend geklärt (7).

1.5.1 Liquor

Die Liquorpunktion ist ein elementarer Baustein bei der Diagnostik der PML. Der wichtigste Parameter ist der PCR-Nachweis des JC-Virus. In Zusammenschau mit den klinischen Symptomen und einem typischen MRT-Befund kann in vielen Fällen auf eine risikoreiche Hirnbiopsie verzichtet werden (30). Allerdings lag die Sensitivität vor der Entwicklung von neueren ultrasensitiven PCR Methoden nur bei 75 %. Durch die Weiterentwicklung der PCR konnte die Sensitivität auf >95 % gesteigert werden (29). Falsch-positive Ergebnisse sind selten, aber möglich. In einer Studie mit 515 Liquorproben, wurde bei 2 Proben eine niedrige Anzahl von JC-Viren nachgewiesen, obwohl keine PML vorlag. Grund kann eine Verunreinigung des Liquors durch Blut sein (31). Die meisten Labore sind in der Lage Kopienanzahlen von >200 JCV DNA pro Milliliter nachzuweisen (29). Die JC-Viruslast ist bei HIV-Patient*innen oft hoch, was die Sensitivität der Diagnostik erhöht, während bei MS und anderen Autoimmunerkrankungen meist niedrige Viruskopien vorliegen, was den Nachweis erschwert und die Sensitivität erniedrigt. Allerdings kann der fehlende Nachweis der Viren, nicht den definitiven Ausschluss einer PML bedeuten, da das JC-Virus sich nicht im Liquor, sondern in den Oligodendrozyten repliziert (29). Folglich stellt die Biopsie nach wie vor den Goldstandard dar.

Andere Liquorwerte sollten zusätzlich bei der Diagnostik Beachtung finden. In einer Studie von *Berger et al.* wurde bei 55 % der Patient*innen ein erhöhter Gesamt-Eiweiß Anteil beobachtet, während die durchschnittliche Zellzahl erniedrigt war. Diese Befunde findet man auch bei HIV-Patient*innen, die nicht an einer PML leiden, weshalb es nicht zwangsläufig um eine Kausalität handeln muss (10).

1.5.2 Bildgebung

Ein weiteres zentrales Diagnosekriterium der PML ist die cMRT-Untersuchung. Typischerweise zeigen sich asymmetrische, hyperintense Läsionen in T2-gewichteten Sequenzen sowie in der FLAIR-Sequenz (*fluid attenuated inversion recovery*). In der T1-Wichtung erscheinen diese Läsionen hypointens (29). Am häufigsten sind die Läsionen periventrikulär und subkortikal in der weißen Substanz des Frontallappens und der Parietooccipitalregion lokalisiert. Ebenfalls beschrieben sind Defekte in der Capsula externa, den Basalganglien und im Kleinhirn (32). Eine Kontrastmittelaufnahme fehlt häufig, in einer Studie mit 28 *Natalizumab*-assoziierten PML Patient*innen konnte jedoch bei 43 % (n=12) eine Gadolinium-Aufnahme nachgewiesen werden (33). Besondere diagnostische Herausforderungen bestehen in der Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit Befall der weißen Substanz, wie z. B. der MS (34). Weitere Differentialdiagnosen sind die zerebrale Toxoplasmose und das ZNS Lymphom (35).

PML-Läsionen sind meist multifokal und liegen oft an der Übergangszone zwischen grauer und weißer Substanz, während MS-Läsionen in der Regel kleiner und häufiger periventrikulär lokalisiert sind. DWI-Sequenzen (*diffusion weighted imaging*) können helfen, das Alter einer Läsion einzuschätzen, und treten bei PML häufiger auf. Differentialdiagnostisch können diese Läsionen auch den Eindruck eines zerebralen Insults erwecken. (29).

1.5.3 Histopathologie

Der Goldstandard bei der Diagnostik einer PML stellt die Hirnbiopsie mit anschließender Detektion der JC-Viren durch eine Immunohistochemie bzw. eine JCV DNA *in situ* Hybridisierung oder PCR dar (29). Trotz der Invasivität kann eine Hirnbiopsie von Nutzen sein, wenn die Liquordiagnostik unauffällig ist, aber dennoch ein hochgradiger Verdacht auf eine PML besteht (4, 36). Die Sensitivität für dieses Verfahren liegt bei 64-69 % und die Spezifität bei 100 % (1).

Histopathologisch ist die PML charakterisiert durch eine Triade aus multifokaler Demyelinisierung, hyperchromatischen oligodendroglialen Nuclei und bizarren

Astrozyten mit lobulären hyperchromatischen Nuclei (8). Das vordergründige Merkmal der PML stellt sowohl die mikroskopische als auch die makroskopische Demyelinisierung dar. Die Läsionen reichen von einem Millimeter bis zu mehreren Zentimetern und können bis hin zu einer Atrophie führen (29).
Mithilfe des Elektronenmikroskops lässt sich das JC-Virus vor allem in den Oligodendrozyten entdecken, manchmal findet man Viren in Astrozyten oder Makrophagen, die am Abbau von befallenen Oligodendrozyten beteiligt sind (29).

1.5.4 Einteilung nach Diagnosewahrscheinlichkeit

Mehrere Gründe führen dazu, dass eine PML oft nicht eindeutig diagnostiziert werden kann. Zum einen ist es eine seltene Erkrankung, bei der keine routinierten diagnostischen Abläufe etabliert sind. Die PML tritt fast immer im Rahmen einer Grunderkrankung auf, weswegen sich die Symptome nicht immer klar differenzieren und zuordnen lassen. Außerdem präsentieren sich die Symptome oft subakut oder sind so gering ausgeprägt, dass die Diagnostik verzögert wird.
Bei der MRT-Befundung kommen zahlreiche Differentialdiagnosen der PML in Betracht, die sowohl ähnliche Läsionen verursachen als auch mit der Grunderkrankung assoziiert sein können. Zum Beispiel opportunistische Infektionen bei einer vorliegenden HIV-Infektion, wie etwa durch das Cytomegalievirus. In Übereinstimmung mit den Leitlinien der *American Academy of Neurology* (AAN) bietet das dargestellte Schema von *Berger et al.* eine Einteilung zur Diagnosewahrscheinlichkeit (29). Die Diagnose PML kann definitiv gestellt werden, wenn eine typische Klinik, ein passender MRT-Befund sowie ein JCV-DNA Nachweis im Liquor vorliegt. Eine wahrscheinliche Diagnose einer PML beinhaltet entweder eine typische Klinik und einen JCV-DNA Nachweis im Liquor oder einen passenden MRT Befund und einen JCV-DNA Nachweis im Liquor. Eine mögliche Diagnose setzt sich aus einer wegweisenden Klinik und einem typischen MRT Befund oder dem alleinigen JCV-DNA Nachweis zusammen.
Unwahrscheinlich ist die Diagnose, wenn lediglich eine Klinik oder ein MRT Befund ohne sonstigen Anhalt für eine JCV-Infektion vorliegt.
Zudem kann eine definitive Diagnose einer PML durch eine Hirnbiopsie gestellt werden. Kriterien sind das Vorliegen einer klassischen histopathologische Triade für eine PML bestehend aus multifokaler Demyelinisierung, hyperchromatischen oligodendroglialen Nuklei und bizarren Astrozyten mit lobulären

hyperchromatischen Nuklei, dem Immunhistochemischen Nachweis sowie eine JCV-positive PCR.

Diagnose-wahrscheinlichkeit	Klinik	MRT	JCV-DNA im Liquor
definitiv	+	+	+
wahrscheinlich	+	-	+
	-	+	+
möglich	+	+	-/nv
	-	-	+
unwahrscheinlich	-	-	-
	+	-	-
	-	+	-

Tabelle 1 *Bestimmung der Diagnosewahrscheinlichkeit*

+ = zu PML passender Befund, - = nicht zu PML passender Befund, nv= nicht vorliegend (Untersuchung wurde nicht durchgeführt oder Befund liegt nicht vor)
MRT: Magnetresonanztomographie, JCV: John-Cunningham-Virus

1.6 Differentialdiagnosen der PML

Aufgrund der unspezifischen Symptomatik, der häufig zugrundeliegenden Immunsuppression und der nicht immer eindeutigen Diagnosestellung gibt es eine Vielzahl von Erkrankungen, die differentialdiagnostisch gegenüber der PML abgewogen werden müssen.

Bei HIV-assoziierten PML-Erkrankungen können mehrere opportunistische Infektionen die weiße Substanz befallen und vergleichsweise Läsionen und entsprechende Symptome hervorrufen. Differentialdiagnostische Beispiele sind die Toxoplasmose (37), das Cytomegalievirus (38), die Varizella-Zoster-Leukenzephalitis (39), die akute disseminierte Enzephalomyelitis (37), eine ZNS-Vaskulitis und Ödeme der weißen Substanz, die durch Hirntumore oder Metastasen hervorgerufen werden (29).

Bei 15-20 % der HIV-Patient*innen tritt eine HIV-Enzephalopathie auf, die mehrere radiologische und klinische Gemeinsamkeiten mit der PML teilt. Symptome der HIV-Enzephalopathie sind unter anderem eine Wesensveränderung, sowie motorische und vegetative Defekte. Radiologisch verursachen sowohl die HIV-Enzephalopathie als auch die PML konfluierende Läsionen der weißen Substanz ohne eine Kontrastmittelaufnahme, die PML zeigt sich allerdings asymmetrischer und peripherer, während bei der HIV-Enzephalopathie überwiegend symmetrische und zentralere Defekte vorliegen (37).
Falls eine PML aufgrund einer *Natalizumab* Therapie vermutet wird, sollte ein akuter MS-Schub vor Diagnosestellung ausgeschlossen werden.

1.7 Medikamentöse Prophylaxe und Therapie der PML

Zum derzeitigen Zeitpunkt (2025) existiert weder eine spezifische Prophylaxe noch eine effektive Therapie für eine JC-Virus Infektion oder eine PML Erkrankung (1). Mögliche spezifische Therapien sind daher als individueller Heilversuch anzusehen. Ursächlich hierfür ist unter anderem ein Mangel an prospektiven Studien, die hauptsächlich auf die niedrige Inzidenz der Erkrankung zurückzuführen ist.
Prophylaxemaßnahmen sind abhängig von der Grunderkrankung und stellen im Kontext der HIV-Erkrankung eine frühe Diagnosestellung und einen zügigen Beginn der ART dar. Im Rahmen von MS oder Tumorerkrankungen gehört zur Prophylaxe der rationale und vorsichtige Gebrauch von Immunsuppressiva.
Hauptziel der Therapie sollte die Verbesserung und Wiederherstellung des Immunstatus des Patienten sein, um einen Progress der PML zu verhindern. Im Fall einer HIV-assoziierten PML bedeutet das der zügige Beginn bzw. die Umstellung der ART. Bei einer erfolgreichen antiviralen Therapie mit Immunrekonstitution kann die 1-Jahr-Überlebensrate von 10 % auf 50 % gesteigert werden. Eine niedrige Anzahl von CD4+ T-Zellen ist mit einer deutlich schlechteren Prognose der PML assoziiert. Ziel sollte daher sein, die CD4+ T-Zellstatus zu verbessern (40).
Bei einer *Natalizumab*-assoziierten PML steht das Beenden der Antikörpertherapie im Vordergrund. Im Einzelfall kann eine Plasmapherese zur Elimination des *Natalizumab* in Erwägung gezogen werden (4).
Mögliche PML-spezifische Therapien sind in drei verschiedene Gruppen einteilbar.

1.7.1 Antivirale Substanzen

Die Wirkungsweisen der antiviralen Wirkstoffe umfassen die Blockade des Zelleintritts des Virus, die Inhibition des retrograden zellulären Transports sowie die Inhibition der DNA-Replikation. Der Zelleintritt des Virus soll durch die Blockade von Serotonin-Rezeptoren verhindert werden. Medikamente, die den Serotoninrezeptor blockieren sind *Chlorpromazin, Citalopram, Mirtazapin, Risperidon* und *Ziprasidon* (5, 41). In mehreren Fallberichten wurde von positiven Effekten einer *Mirtazapin* Therapie berichtet, während für *Ziprasidon* keine Wirkung beobachtet werden konnte (42, 43).

Retro-2cycl und *Brefeldin A* blockieren den retrograden Transport des Virus zum endoplasmatischen Retikulum und unterbrechen damit einen notwendigen Schritt bei der Virusvermehrung. Sowohl *Retro-2cycl* und *Brefeldin A* konnten *in vitro* eine JCV-Infektion verhindern, allerdings liegen keine klinischen Studien vor (44, 45).

Inhibitoren der DNA-Replikation sind *Cidofovir, Brincidofovir, Cytarabin, Ganciclovir, Leflunomid* und *Topotecan* (46-49).

Da das JC-Virus ein DNA-Virus ist, können diese Medikamente die virale Replikation hemmen. Sie wirken jedoch nicht ausschließlich auf virale DNA und zeigen daher insbesondere in höheren Dosen ausgeprägte toxische Effekte.

Klinische Studien zu *Cytarabin* und *Cidofovir* zeigten keinen Effekt (48, 49).

1.7.2 Immunmodulatoren

Ein möglicher Versuch zur Wiederherstellung der verringerten T-Zell Zahlen sind Zytokine. Interleukin 2 (IL-2) stimuliert das Wachstum von T-Zellen und anderen Lymphozyten und zeigte in Fallberichten bei PML Patient*innen mit einer Lymphopenie eine positive Wirkung (50, 51). Interleukin 7 (IL-7) fördert die Entwicklung, Proliferation und das Überleben von Lymphozyten und erbrachte ebenfalls positive Ergebnisse, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Mirtazipin oder Cidofivir (36, 52). Interferon alpha zeigt eine antivirale Wirkung, indem es die Expression von MHC-I auf Körperzellen stimuliert und so die Antigenpräsentation verbessert und damit zur Unterscheidung von infizierten und gesunden Zellen beiträgt (53). Eine retrospektive Studie von *Huang et al.* zeigte eine verbesserte Überlebensrate im Vergleich zur Kontrollgruppe, während *Berger et al.* in einer prospektiven Studie keine Vorteile in Bezug auf das Gesamtüberleben finden konnte (54).

Zu der Gruppe der immunmodulatorischen Substanzen gehören ebenfalls die Immuncheckpoint Inhibitoren. Darunter zählen z.B. PD-1 Inhibitoren.
PD1-Inhibitoren sind gegen das Transmembranprotein „Programmed cell death protein 1“ gerichtet sind. Sie mindern die Aktivität zytotoxischer T-Zellen und erhöhen so die immunologische Eigentoleranz. Zugelassen sind PD1-Inhibitoren bei Tumoren, wie dem Malignen Melanom oder dem Nierenzellkarzinom (55). In Gewebe von PML-Patient*innen wurde eine höhere Expression von PD-1 auf CD4+ und CD8+ Lymphozyten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen. In einer Studie mit 8 Patient*innen konnte bei 5 Patient*innen eine signifikante Reduktion der JC-Viruslast im Liquor und eine Stabilisation der klinischen Situation berichtet werden (56). Eine PD1-Therapie zu schweren autoimmun-vermittelten Komplikationen führen. Bei MS-Patient*innen kann die PD1-Therapie zu einer rapiden Krankheitsprogression bis hin zum Tod führen, weswegen die Gabe bei MS-Patient*innen kontraindiziert ist (57).

1.7.3 Immunisierung

Eine passive Immunisierung gegen die PML wurde von *Grimm et al.* entwickelt und im Jahr 2014 publiziert. Rekombinante humane Anti-JCV VP-1 Antikörper, die aus B-Gedächtniszellen von menschlichen Spendern generiert werden, sollen in der Lage sein sowohl Wildtyp JCV VP1 als auch die häufigsten PML assoziierten VP1 Mutationen zu binden (58). Klinische Studien liegen bisher nicht vor.
Eine weitere Form der passiven Immunisierung gegen die PML wurde bei einem Patienten mit Stammzelltransplantation und anschließender Immunsuppression von *Balduzzi et al.* berichtet. Hier wurden JCV antigen-spezifische T-Lymphozyten durch *in vitro* Stimulation aus dem peripheren Blut eines Stammzellspenders gewonnen. Nach Infusion zeigte sich eine klinische Verbesserung. Ein Virusnachweis im Liquor gelang nicht mehr. Bildmorphologisch zeigte sich im MRT ebenfalls eine Verbesserung der umschriebenen ZNS Läsionen (59).
Die Durchführung einer aktiven Immunisierung ist ebenfalls Gegenstand aktueller Forschungen. Ein Beispiel dafür ist ein oraler Impfstoff, der JCV Peptid Antigene enthält, die eine spezifische Immunreaktion im Gastrointestinaltrakt hervorrufen sollen (20).
In einer Studie von *Bezero et al*. wird berichtet, dass 9 HIV-negative PML-Patienten eine Infusion mit JCV-spezifischen T-Lymphozyten erhalten hatten. Die Infusionen wurden entweder von autologen peripheren mononukleäre Blutzellen oder

allogenen teilweise HLA-passenden Spenderzellen hergestellt und durchschnittlich erstmalig nach einer Zeit von 2.6 Monaten nach Diagnosestellung verabreicht. Bei 4 Patienten kam es zu einer deutlichen neurologischen Verbesserung nach der Therapie (60).

1.7.4 Limitationen von klinischen Studien zur Therapie der PML

Eine grundsätzliche Schwierigkeit bei klinischen PML-Studien ist das Fehlen von vergleichbaren Tiermodellen mit denen Hypothesen getestet werden können (20). Die Basis von humanen Studien bieten somit lediglich theoretische Hypothesen, Fallbeschreibungen oder klinische Beobachtungen.

Aufgrund fehlender Tierversuche wurde die Auswahl einer effektiven Dosierung für potentielle PML-Therapien zusätzlich erschwert.

Medikamente müssen sowohl die Eigenschaft besitzen die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, als auch die JCV-Replikation unterdrücken zu können, was die Auswahl an geeigneten Therapeutika weiter einschränkt (20).

Klinische Beobachtungsstudien zur PML Erkrankung können oft nur kleine Fallzahlen einschließen (61). Das liegt zum einen daran, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt, zum anderen erschwert die oft verzögerte Diagnostik der Erkrankung die Selektion von Patient*innen. Durch die späte Diagnose im bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium sind effektive Therapiemöglichkeiten unter Umständen weniger wirksam (20).

1.8 PML-IRIS

Das Inflammatorische Immunrekonstruktionssyndrom (IRIS) wird definiert durch eine klinische Verschlechterung des Patienten trotz teilweiser oder vollständiger Wiederherstellung des Immunsystems bei im Vorfeld immunsupprimierten Patient*innen (16).

Die Wiederherstellung des Immunstatus kann z.B. durch den Beginn einer ART bei HIV-Patient*innen oder durch eine Plasmapherese zur Elimination von *Natalizumab* bei MS-Patient*innen erfolgen und als Reaktion zu einer überschießenden Immunreaktion führen (62). Das PML-IRIS führt dazu, dass plötzlich viele Immunzellen die Blut-Hirn-Schranke überqueren und so eine Entzündungsreaktion im ZNS auslösen (63). Die Symptome eines PML-IRIS ähneln der einer PML. Im Vordergrund stehen Koordinationsschwierigkeiten, Verhaltensauffälligkeiten und Muskelschwäche (62). Risikofaktoren bei der Entwicklung eines IRIS bei HIV-Patient*innen sind vorangegangene opportunistische Infektionen, eine niedrige CD4+- T Zellzahl vor ART-Beginn und ein starker Abfall der HIV-Viruslast nach Start der Therapie (63). Im MRT zeigen sich bei dem PML-IRIS im Vergleich zur PML eine vermehrte Kontrastmittelaufnahme (62). Dennoch stellt die Abgrenzung zur PML eine besondere Herausforderung dar. Die Diagnosestellung der PML ist aufgrund von uneinheitlichen oder fehlenden Kriterien schwierig. Mögliche Diagnosekriterien wurden von *Shelburne et al.* entwickelt und beinhalten unter anderem eine HIV-Infektion, eine ART mit nachfolgendem Abfall der HI-Viruslast und einem Anstieg der CD4+ T-Zellzahl (64). Der Einsatz von Kortikosteroiden zur Therapie des PML-IRIS wird kontrovers diskutiert (63). Eine Studie von *Harrison et al*. konnte kein Überlebensvorteil wofür durch die Behandlung mit Kortikosteroiden nachweisen (63). Dagegen zeigte sich in einer Studie von *Martinez et al.* eine deutliche Verbesserung der neurologischen Symptome durch den Gebrauch von Kortikosteroiden (65).

1.9 Fragestellung

Die PML ist eine seltene, durch das JC-Virus verursachte demyelinisierende Erkrankung des ZNS, die primär bei immunsupprimierten Patient*innen auftritt. Mit der zunehmenden Anwendung immunmodulatorischer Therapien – insbesondere bei Patientinnen mit MS oder anderen Autoimmunerkrankungen – gewinnt die PML zunehmend an klinischer Relevanz.

Die besondere Herausforderung in der klinischen Praxis besteht darin, dass die PML typischerweise immunsupprimierte Patient*innen mit unterschiedlichen Grunderkrankungen betrifft, was die klinische Einordnung der Symptome und die zeitgerechte Diagnosestellung erheblich erschwert. Die niedrige Prävalenz der PML führt zudem zu begrenzten Fallzahlen in klinischen Studien, was die Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien zur Diagnostik und Therapie deutlich einschränkt.

Vor diesem Hintergrund zielt die vorliegende Promotionsarbeit darauf ab, das Krankheitsbild der PML umfassend zu charakterisieren. Es sollen potenzielle Risikofaktoren für die Krankheitsentstehung identifiziert und die zugrunde liegenden Grunderkrankungen der betroffenen Patient*innen systematisch erfasst werden. Ein Schwerpunkt der Promotionsarbeit liegt auf seltenen Verlaufsformen wie der sarkoidoseassoziierten PML, die exemplarisch detailliert analysiert werden. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen zur verbesserten Risikostratifizierung sowie zur frühzeitigen Erkennung der PML beitragen.

Die konkreten Fragestellungen der vorliegenden Promotionsarbeit sind:

1. Welche Unterschiede bestehen hinsichtlich Risikofaktoren und Krankheitsverlauf zwischen PML-Patient*innen mit und ohne HIV-Infektion?
2. Welche empirisch angewandten, PML-spezifischen Therapieansätze kommen in der klinischen Praxis zur Anwendung, und welchen Einfluss haben diese auf das Überleben der Patient*innen?
3. Inwiefern variiert das Gesamtüberleben von Patient*innen mit PML in Abhängigkeit von der Art der immunsuppressiven Vortherapie sowie der zugrunde liegenden Grunderkrankung?

2. Material und Methoden

2.1 Patient*innenkollektiv

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine monozentrische retrospektive Kohortenstudie durchgeführt. Es wurden alle Patient*innen mit der ICD-Diagnose „Leukenzephalopathie“ im Zeitraum von Januar 2013 bis Juli 2019 durch das Klinikinformationssystem Soarian Clinicals (Cerner Corporation, Malvern, Pennsylvanie, USA) fortlaufend im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf ermittelt.

Anhand dieser Suche wurden 47 Patient*innen identifiziert. Drei Patient*innen wurden aufgrund des fehlenden Nachweises einer PML ausgeschlossen.

Folglich wurden die Patient*innen nach Diagnosewahrscheinlichkeit in 4 Gruppen (definitiv, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich) eingeteilt. Die Einteilung erfolgte analog zu den 2013 veröffentlichten Konsensus Kriterien der AAN nach *Berger et al.* (29). Zur Beurteilung dieser Kriterien wurden Befunde der klinischen Manifestationen, bildgebender Diagnostik, mikrobiologische Befunde (JC-Viruslast im Liquor) und histopathologische Diagnostik (Hirnbiopsie) begutachtet.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patient*innen, bei denen die Diagnose PML als unwahrscheinlich klassifiziert wurde. Darüber hinaus erfolgte eine Zuordnung der Patienten zu ihrer jeweiligen Grunderkrankung. Daraus ergaben sich folgende Kohorten: HIV (n=17), autoimmune Erkrankungen (n=5), hämatologisch-onkologische Erkrankungen (n=5), solide Tumoren (n=1), Sarkoidose (n=5) und Sonstige (n=4) (siehe Abbildung 4).

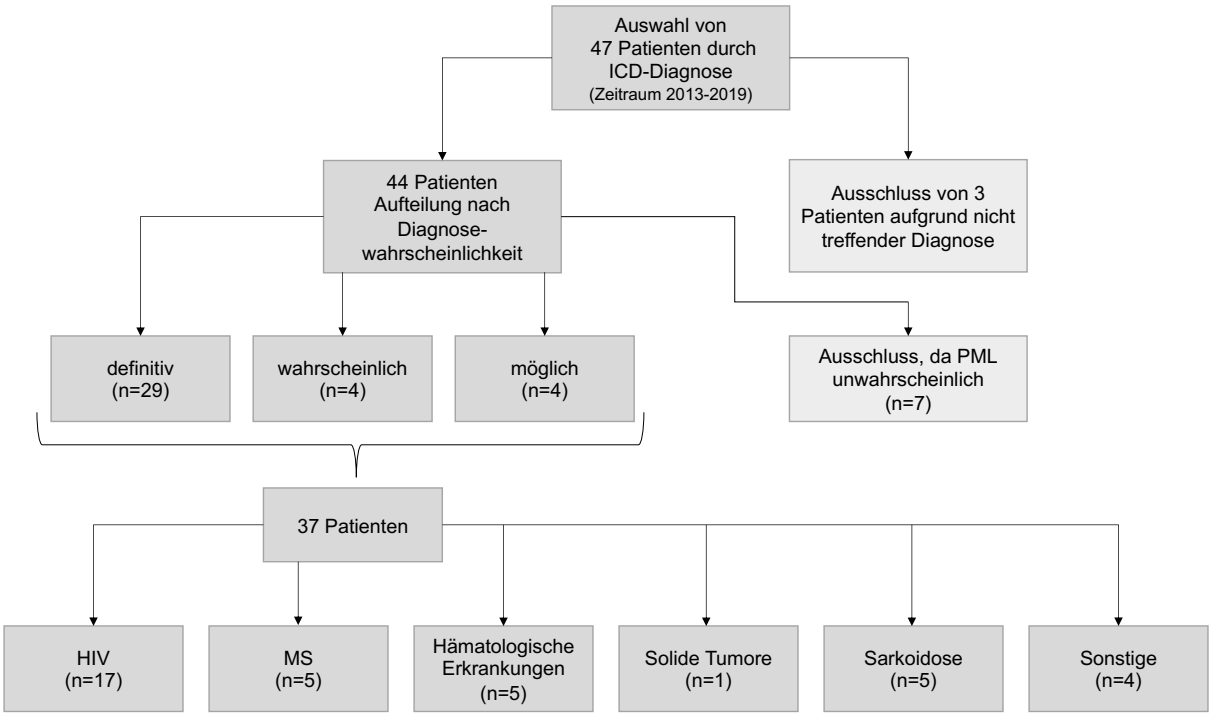

Abbildung 4 *Auswahl des Patient*innenkollektivs*

2.2 Ethik

Die retrospektive Studie wurde bei der lokalen Ethikkommission der Ärztekammer angezeigt (WF-179/20).

2.3 Parameter

Die Auflistung der Patient*innen erfolgte tabellarisch nach Patient*innen-ID mit dem Programm Microsoft Excel Version 16.32 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Es wurden folgende Parameter bestimmt.

Ermittelte Basisparameter waren Geschlecht, Alter, Alter bei Diagnose, Jahr der Diagnose, Überleben und falls zutreffend Zeitpunkt des Todes.

Bei allen Patient*innen wurden vorhandene Symptome, Auffälligkeiten im MRT Befund, Ergebnisse der Liquoruntersuchung (JCV-DNA im Liquor, Glucose, Eiweiß, Laktat, Zellzahl) und falls vorhanden der histopathologische Befund einer Hirnbiopsie erfasst. Zusätzlich wurden laborchemische Untersuchungen (CRP-Wert, Leukozyten, absolute CD4-Zahl, HI-Viruslast, CD4/CD8-Ratio) dokumentiert. Es wurde sowohl die zugrundeliegende Immunsuppression aufgrund einer bestehenden Grunderkrankung, als auch die PML-gerichteten Therapieversuche

erfasst. Darunter zählten die Gabe von *Mirtazapin*, IL-7 und VP1, PD1-Inhibitor, Immunglobuline und *Maraviroc*.

2.4 Statistik

Die statistischen Analysen erfolgte anhand des Computerprogramms Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 26 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt. Zur besseren Veranschaulichung wurden Kreuzdiagramme und Graphen erstellt. Unterschiede in der Gesamtzahl (n) ergaben sich aufgrund fehlender Werte in den einzelnen Kategorien. Diagramme und Grafiken wurden mit Microsoft Word und Microsoft PowerPoint Version 16.66.1 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erstellt.

3. Ergebnisse

3.1.1 Patient*innencharakteristika

Es konnten insgesamt 37 Patient*innen für die vorliegende Promotionsarbeit eingeschlossen werden. Ein Großteil der Patient*innen (n=29) stammte aus Deutschland. Bei 7 Patient*innen war das Herkunftsland nicht dokumentiert. Ein Patient stammte aus Westafrika (Ghana).

Die Patient*innen konnten den folgenden Fachabteilungen zugeordnet werden: Ambulanzzentrum für Hämatologie (n=1), Infektiologie (n=3), Innere Medizin/Infektiologie (n=9), Knochenmarkstransplantation (n=2), Neurochirurgie (n=4), Neurologie (n=16) und Zentrale Notaufnahme (ZNA) (n=2).

Bei einem Großteil der Patient*innen (n=27) handelte es sich um Männer. Von diesen 27 Männern waren 17 HIV-positiv. Bei den Frauen (n=10) waren hämatologische Erkrankungen (n=4) und MS (n=3) die häufigsten Grunderkrankungen.

Das Durchschnittsalter bei der Diagnose PML betrug 51 Jahre. Die Altersspanne reichte von 25 bis 81 Jahren.

Die Diagnose PML wurde im Zeitraum von 2009 bis 2019 gestellt. Die meisten Fälle wurden in den Jahren 2013 (n=5), 2015 (n=7), 2018 (n=8) und 2019 (n=6) dokumentiert.

3.1.2 Überleben

Insgesamt 10 Patient*innen (n=10; 37 %) verstarben innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten nach Diagnosestellung. Zwei weitere Patient*innen (n=12/27; 44 %) verstarben innerhalb von 24 Monaten nach Diagnose der PML. Dabei zeigten HIV-Patient*innen und Patient*innen mit einer Autoimmunerkrankung die geringste Mortalität (24 % bzw. 20 %), während Patient*innen mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen die höchste Mortalität aufwiesen (80 %). In der Gruppe der sarkoidoseassoziierten PML-Fälle verstarb ein Patient zwei Monate nach der Diagnose (n=1/5;20).

Grunderkrankung	Gesamtzahl der Patient*innen *n (%)*	Mortalität *n (%)*
Insgesamt	37 (100)	12 (32)
HIV	17/37 (46)	4/17 (24)
Multiple Sklerose	5/37 (13)	1/5 (20)
Hämatologisch-onkologische Erkrankung	5/37 (13)	4/5 (80)
Solide Tumoren	1/37 (3)	1/1 (100)
Sarkoidose	5/37 (13)	1/5 (20)
Sonstige	4/37 (11)	1/4 (25)

Tabelle 2 *Mortalität im Vergleich zwischen den Grunderkrankungen aller Patienten (n=37)*

3.2 Diagnostik

Zur Klassifikation der Erkrankungswahrscheinlichkeit wurde das Diagnoseschema von *Berger et al.* aus dem Jahr 2013 angewendet (29). Dabei wurden die klinischen Symptome der Patient*innen, der MRT-Befund, der JCV-Nachweis im Liquor und ggf. histologische Ergebnisse einer Hirnbiopsie berücksichtigt. Bei 29 Patient*innen konnte die Diagnose PML definitiv gestellt werden. Davon hatten zwei Patient*innen sowohl passende klinische Symptome, einen typischen MRT-Befund, einen JC-Virus Nachweis im Liquor und eine Hirnbiopsie. Bei 4 Patient*innen konnten passende Befunde in einer Hirnbiopsie nachgewiesen werden und es lagen passende klinische Symptome und ein Nachweis von JC-Virus im Liquor vor. Bei diesen 4 Patient*innen konnte allerdings keine PML-typischen Veränderungen im MRT nachgewiesen werden oder es wurde kein MRT durchgeführt. Die verbleibenden 23 Patient*innen, bei denen die Diagnose definitiv gestellt wurde, zeigten PML-typische klinische Symptome, einen passenden MRT- Befund und einen JC-Virus Nachweis im Liquor. Eine Hirnbiopsie wurde bei diesen Patient*innen nicht durchgeführt.

Bei jeweils 4 weiteren Patient*innen war die Diagnose wahrscheinlich oder möglich. Die 7 Patient*innen, bei denen die Diagnose als unwahrscheinlich eingestuft wurde, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

3.2.1 Klinische Präsentation

Zu der PML passende klinische Symptome wiesen 97,3 % der Patient*innen (n=36) auf. Bei 2,7 % der Patient*innen (n=1) waren die Symptome nicht typisch für eine PML.

Die am häufigsten beobachteten Symptome waren Sprachstörungen bei 43 % der Patient*innen (n=16), gefolgt von kognitiven Veränderungen und Verhaltensauffälligkeiten bei 35 % der Patient*innen (n=13) und Gangstörungen bei 24 % der Patient*innen (n=9). Sehstörungen wurden bei 22 % der Patient*innen (n=8) beobachtet. Krampfanfälle traten lediglich bei 5 % der Patient*innen (n=2) auf.

3.2.2 Bildgebung

Der MRT-Befund zeigte bei 91,9% (n=34) Läsionen, die PML verdächtig sind. Bei 2,7 % (n=1) stimmte das MRT nicht mit der Diagnose einer PML überein. Bei 5,4 % (n=2) lag kein MRT-Befund vor. Typische MRT-Befunde waren hyperintense, subkortikale Läsionen der weißen Substanz. Diese waren im Frontallappen und in der Parietooccipitalregion, sowie in den Basalganglien und der Capsula externa lokalisiert.

Die Abbildung 2 zeigt exemplarisch cMRT-Bilder einer 40-jährigen Patientin mit Grunderkrankung eines Sharp Syndroms zum Zeitpunkt der Diagnose (links) (Abb. 2a) und im zeitlichen Verlauf von drei Monaten (rechts) (Abb. 2b). Man erkennt FLAIR Hyperintensitäten beidseits, periventrikulär rechts temporal, sowie links fronto-temporo-parietooccipital, mit teils kortikal und subkortikaler Beteiligung. Im zeitlichen Verlauf stellt sich eine deutliche Befundprogredienz, betont tempoparietal links, dar.

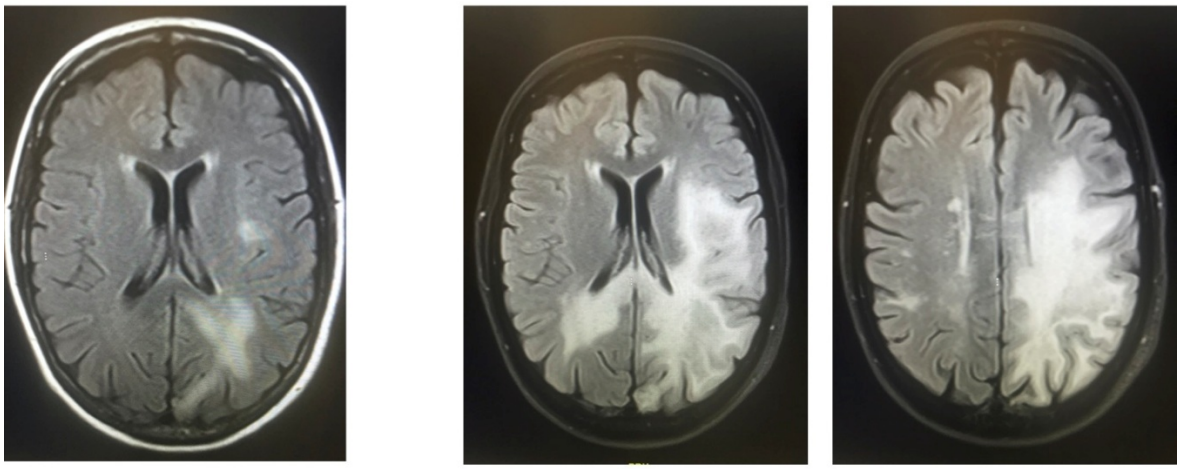

Abbildung 2a

Abbildung 2b

Abbildung 5 *cMRT einer PML-Patientin mit Sharp Syndrom im Vergleich innerhalb von drei Monaten*

Abbildung 2a*: März 2019*

Abbildung 2b: *Juni 2019*

3.2.3 JCV-DNA im Liquor

Die JCV-PCR-Diagnostik wurde mit einem kommerziellen Assay gemäß den Empfehlungen des Herstellers durchgeführt (*RealStar* JCV Kit, Altona Diagnostik, Hamburg, Deutschland). Für den Nachweis von JCV-spezifischer DNA beträgt die analytische Sensitivität laut Benutzerhandbuch 1,365 Kopien/µl [95 % Konfidenzintervall (KI): 0,568-5,831 Kopien/µL]. Ein JC-Viren Nachweis im Liquor gelang bei 78,4 % (n=29) der Patient*innen per PCR. Bei 13,5 % der Patient*innen (n=5) war der PCR Nachweis negativ. Bei 8,1 % der Patienten (n=3) wurde keine Liquorpunktion durchgeführt. Die Viruslast lag zwischen 20 Kop/ml bis zu 400 000 Kop/ml in den einzelnen Patient*innen.

3.2.4 Hirnbiopsie

Eine stereotaktische Hirnbiopsie wurden bei 6 Patient*innen durchgeführt, welche die Diagnose der PML bestätigte. Der typische histopathologische Befund einer PML zeigt eine Triade aus multifokaler Demyelinisierung, hyperchromatischen oligodendrogrialen Nuklei und bizarren Astrozyten mit lobulären hyperchromatischen Nuklei. Immunhistochemisch kann der Nachweis von Polyomavirus-Protein (SV40-Protein) erfolgen. Im Folgenden wird beispielhaft ein

stereotaktisches Biopsat eines PML-Patienten mit der Grunderkrankung einer Leberzirrhose auf dem Boden einer Primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und einer Autoimmunhepatitis (AIH) dargestellt.

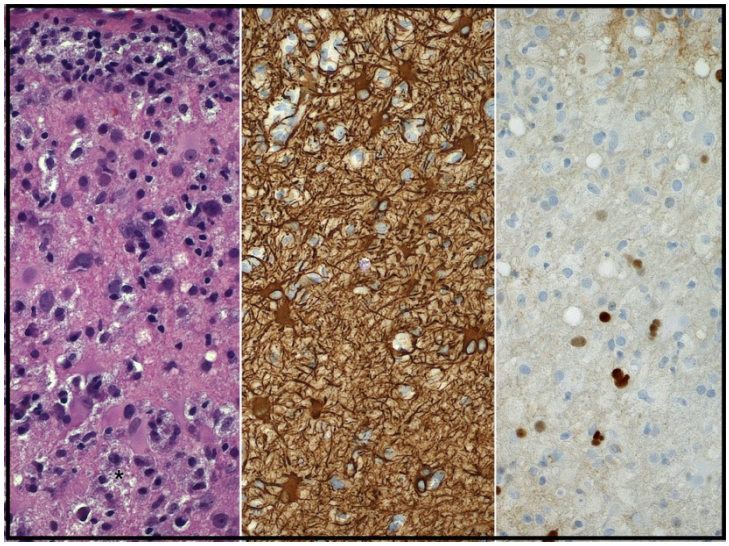

Abbildung 6 *Stereotaktisches Biopsat eines PML-Patienten*

Links*: aktive Inflammation mit Demyelinisierung, T-Zell-Infiltraten und zahlreichen Schaumzellen sowie reaktiver Gliose*

Mitte*: immunhistochemische Markierung von großen reaktiven Astrozyten mit Antikörpern gegen das saure Gliafaserprotein (GFAP)*

Rechts*: immunhistochemische Darstellung des SV40 Protein in verstreuten Zellkernen; Skala=50µm*

3.3 Laboranalysen

Laborchemisch wurden der CRP-Wert, die Leukozyten und die absolute CD4+ T-Zellzahl bestimmt. Die Auswertung ergab ein im Mittelwert leicht erhöhter CRP-Wert mit 33 mg/l (Norm: <5 mg/l). Die Leukozyten konnten bei 86 % der Patient*innen bestimmt werden (n= 32). Der Mittelwert lag bei 7,9,5/nl (Range: 1,8–12/nl; Norm: 3,8–10/nl).

Die absolute CD4+ T-Zellzahl war mit durchschnittlich 157/µl erniedrigt (n= 24; Range: 17–630/µl; Norm: 300–2.200/µl).

Eine Liquorpunktion wurde bei 34 von 37 Patient*innen durchgeführt (92 %). Diese ergab bei 19 Patient*innen pathologische Veränderungen (19/34; 56 %). Erhöhte Glucosewerte wurden bei drei Patient*innen gefunden (n= 3/19; 16 %; Mittelwert: 586 mg/l; Range: 470–1.060 mg/l; Norm: 320–820 mg/l). Erhöhte Zellzahlen wurden bei 15 Patient*innen festgestellt (n= 15/19; 79 %; Mittelwert: 18 Zellen/µl; Range: 0–267 Zellen/µl; Norm: <15 Zellen/µl).

Ein erhöhtes Gesamteiweiß wurde bei 13 Patient*innen nachgewiesen (n= 13/19; 68 %; Mittelwert: 486 mg/l; Range: 252–822 mg/l; Norm: 140–500 mg/l).

3.4 Immunsuppressive und immunmodulatorische Therapie

Eine immunmodulatorische Therapie mit dem monoklonalen Antikörper *Natalizumab* erhielten insgesamt 5 Patient*innen (13,5 %) mit der Diagnose einer MS. Eine allogene Stammzelltransplantation wurde bei 2 Patient*innen (5 %) mit einer hämato-onkologischen Grunderkrankung durchgeführt. Kombinationschemotherapien erhielten 5 Patient*innen (13,5 %) mit hämato-onkologischer Erkrankung. Ein Patient (3 %) mit der Diagnose einer Sarkoidose erhielt eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon. Weitere eingesetzte Immunsuppressiva waren *Tacrolimus* (n=1;3 %), *Azathioprin* (n=3;8 %), *Methotrexat* (n=1;3 %) und der monoklonale Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor α (TNFα) *Infliximab* (n=4;10,8 %).

3.5 PML spezifische Therapien

Es existiert keine kausale Therapie der PML, weshalb die optimale Behandlung der Grunderkrankung sowie die dadurch verbundene Rekonstitution des Immunsystems im Vordergrund der Therapiestrategie steht. Ein Großteil unseres Patient*innenkollektivs (n=23) erhielt darüber hinaus keinen spezifischen Therapieversuch in Bezug auf die PML. Verwendete off-label Therapien in dieser Studie waren *Mirtazapin*, IL-7 und VP1, PD1-Inhibitor, Immunglobuline und *Maraviroc*.

6 Patient*innen (16 %) wurden mit dem alpha2-Adrenozeptor-Antagonist *Mirtazapin* behandelt. Weitere empirisch eingesetzte Substanzen waren der PD1-Inhibitor *Pembrolizumab* (n=1;3 %), der Chemokinrezeptor-Antagonist *Maraviroc* (n=2;5%), die Behandlung mit Immunglobulinen (n=1;3 %) sowie der Einsatz einer immunmodulatorischen Therapie mit IL-7 und VP1 (n=1;3 %).

Ein Patient erhielt eine Kombinationstherapie mit *Maraviroc* und *Mirtazapin*. Ein weiterer Patient wurde mit einer Kombination aus Immunglobulinen und *Mirtazapin* behandelt.

3.6 Patient*innengruppen nach Grunderkrankungen

3.6.1 Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Der größte Teil der Studienpopulation (n=17) wurde durch die HIV-assoziierte PML repräsentiert. Davon waren 94,1 % (n=16) Männer und 5,9 % (n=1) Frauen. Die

Mehrzahl der Patient*innen stammte aus Deutschland (n=12), ein Patient aus Ghana, bei vier Patient*innen konnte die Herkunft nicht klar zugeordnet werden.
14 der 17 Patient*innen (82 %) erhielten aufgrund der zugrundeliegenden HIV-Infektion eine ART.
Die absolute CD4+ T-Zellzahl war mit durchschnittlich 93,63/µl deutlich unterhalb der Norm. In dieser Gruppe wurde zusätzlich die CD4/CD8-Ratio und die HI-Viruslast bestimmt. Die CD4/CD8-Ratio zeigte einen Mittelwert von 0,12 (n=15; Range: 0,03-0,24). Die HI-Viruslast lag bei durchschnittlich 17 500 Kop/ml.
Die PML wurde im Durchschnitt mit 47,1 Jahren diagnostiziert. Bei 64,7 % konnte die Diagnose als definitiv klassifiziert, bei 11,8 % als wahrscheinlich und bei 23,5 % wurde sie als möglich eingestuft. Eine zu der Diagnose passsende klinische Symptomatik wiesen 94,1 % der Patient*innen (n=16) auf. Typische Läsionen im MRT waren bei 94,1 % (n=16) nachzuweisen. Eine Hirnbiopsie wurde bei keinem der HIV infizierten Patient*innen durchgeführt. Der Nachweis einer JCV Infektion gelang in 76,5 % (n=13) der Patient*innen per positivem Virusnachweis (PCR) im Liquor. Der Mittelwert der JCV Viruslast lag bei 2800 Kop/ml.
Der CRP-Wert war mit einem Mittelwert von 35,75 mg/l in 16 Patient*innen (43,2 %) erhöht. Im Vergleich zu den anderen Grunderkrankungen zeigte sich bei den HIV-Infizierten der höchste CRP-Wert. Die Leukozyten waren normwertig mit einem Mittelwert von 5,09/nl (n=16).
Bei 15 der 17 Patient*innen wurde eine Liquorpunktion durchgeführt. Es zeigten sich im Liquor eine normwertige Glucose mit einem Mittelwert von 529mg/l (n=15), eine erhöhte Zellzahl mit 18,6 Zellen/µl (n=15), ein erhöhtes Gesamteiweiß von 508,6 mg/l (n=15).
Die Therapie bei der HIV-assoziierten PML besteht vor allem darin, eine ART zu beginnen und damit den Immunstatus zu verbessern.
Ein Patient erhielt zusätzlich eine PML-spezifische Therapie mit *Mirtazapin* (N=1, 5,8 %). Vier der 17 HIV-positiven Patient*innen (23,5 %) aus unserem Kollektiv sind innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben.

3.6.2 Multiple Sklerose

Es konnten fünf Patient*innen identifiziert werden, die als Grunderkrankung an einer MS litten. Alle wurden im Vorfeld zwischen drei und fünf Jahren mit dem α4-Integrin Inhibitor *Natalizumab* behandelt.

Bei dem Kollektiv handelte es sich um drei Frauen (60 %) und zwei Männer (40 %). Alle Patient*innen stammten aus Deutschland. Das Durchschnittsalter bei Diagnose der PML lag bei 39,6 Jahren. Gemäß den Diagnosekriterien von *Berger et al.* wurde in 80 % (n=4) der Fälle die Diagnose PML als definitiv bestätigt. Bei einer Patientin wurde die Diagnose der PML als wahrscheinlich eingestuft.

Alle Patient*innen zeigten klinische Symptome der PML, bei 80 % (n=3) konnten typische Läsionen im MRT nachgewiesen werden. Eine invasive Hirnbiopsie wurde bei einem Patienten durchgeführt. Die JC-Viruslast im Liquor war bei vier der Patient*innen positiv. Der Mittelwert der nachgewiesenen JC-Viren lag bei 75 Kop/ml.

In dieser Gruppe der Patient*innen wurden keine Befunde zu der absoluten CD4+Zahl erfasst.

Die Auswertung der Blutwerte ergab einen minimal erhöhten CRP-Wert (6,55mg/l; n=4), sowie unauffällige Leukozytenwerte (8,0/nl; n=4). Es zeigten sich gemittelt im Liquor eine normwertige Glucose (642mg/dl; n=4), eine erhöhte Zellzahl (17,6 Zellen/µl), ein erhöhtes Gesamteiweiß (483mg/l; n=5) und ein normales Laktat (1,89; n=5).

Bei drei der Patient*innen wurde nach Diagnose der PML eine Plasmapharese zur Eliminierung des *Natalizumab*s durchgeführt. Von diesen drei Patient*innen erhielten zwei zusätzlich *Mirtazapin* als spezifischen PML Therapieversuch. Bei den verbliebenen zwei Patient*innen wurde eine *Maraviroc*-Therapie durchgeführt. Unter *Maraviroc* kam es bei einer Patientin zu vermehrt fokal epileptischen Anfällen, weshalb die Therapie vorzeitig beendet wurde. Bei einem weiteren Patienten kam es zur klinischen und MR-tomographischen Befundverbesserung. Ein Patient mit der Grunderkrankung einer MS ist innerhalb des Beobachtungszeitraums verstorben.

	Patient 1	**Patient 2**	**Patient 3**	**Patient 4**	**Patient 5**
Alter/ Geschlecht	25 Jahre/ weiblich	50 Jahre/ weiblich	34 Jahre/ männlich	35 Jahre/ weiblich	54 Jahre/ männlich
Therapie der Grunderkrankung	*Natalizumab* (2007-2012)	*Natalizumab* (2009-2012)	N*atalizumab* (2012-2015)	*Natalizumab* (2013-2018)	*Natalizumab* (Zeitraum nicht bekannt)
Symptome	Koordinations-störungen, Doppelbilder	Hemiparese rechts, Dysarthrie	Gang-störungen Seh-störungen	Feinmotorik-störung der linken Hand	Gangstörung, Dysarthrie
Diagnostik	Multiple Läsionen im MRT, 130 Kop/ml JCV-DNA im Liquor	Fleckförmige Hyper-intensitäten im MRT, 46 000 Kop/ml JCV-DNA im Liquor	Ausgedehnte juxtakortikale KM-Anreicherung im MRT, Hirnbiopsie	Fleck-förmige Läsionen im Marklager im MRT, 20 Kop/ml JCV-DNA im Liquor	MRT liegt nicht vor, JCV-DNA im Liquor positiv
Diagnose-wahrscheinlichkeit gemäß Berger et al. (29)	definitiv	definitiv	definitiv	definitiv	wahrscheinlich
Empirische, spezifische *Therapie* der PML		*Mirtazapin+ Maraviroc*	*Maraviroc*	*Maroviroc*	*Mirtazapin*
Kommentar	DD PML-IRIS Plasmaphare se	Plasmapharese	DD PML-IRIS	DD PML-IRIS	Plasma-pharese
Tod	nein	ja	nein	nein	nein

Tabelle 3 *Detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika in der Gruppe der MS-Patient*innen (n=5)*

MRT= Magnetresonanztomographie, JCV=John-Cunningham-Virus, IRIS= Inflammatorisches Immunrekonstruktionssyndrom

3.6.3 Hämato-onkologische Erkrankungen

In die Studie konnten fünf Patient*innen mit einer hämato-onkologischen Grunderkrankung eingeschlossen werden. Dabei handelte es sich um folgende Grunderkrankungen: Multiples Myelom (MM) vom Typ IgG kappa (n=1; 20 %), primäre Myelofibrose (n=1; 20 %), follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) (n=1; 20%), chronische lymphatische Leukämie (CLL) (n=1; 20 %) und akute myeloische Leukämie (AML) (n=1; 20 %). Zur Behandlung der Grunderkrankung erhielten zwei Patient*innen eine allogene Stammzelltransplantation, ein Patient eine autologe Stammzelltransplantation und ein Patient eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab (anti-CD20).

Die Patient*innengruppe der hämato-onkologischen Patient*innen bestand aus einem Mann (20 %) und vier Frauen (80 %). Alle Patient*innen stammten aus Deutschland. Das Durchschnittsalter bei Diagnose der PML lag bei 63,2 Jahren. Bei vier Patient*innen (66,7 %) konnte die Diagnose PML definitiv gestellt werden und bei einem Patienten sie als wahrscheinlich klassifiziert werden. Typische klinische Symptome der PML zeigten alle Patient*innen mit der Diagnose einer hämato-onkologischen Erkrankungen (n=5; 100 %). Bei einem Patienten wurden keine Informationen über klinische Symptome erfasst. Vier Patient*innen (80 %) zeigten passende bildmorphologische Korrelate im cMRT auf. Bei fünf der Patient*innen war der JC-Virusnachweis im Liquor positiv. Der Mittelwert lag bei 533 Kop/ml. Eine stereotaktische Hirnbiopsie wurde bei keinem der Patient*innen dieser Gruppe durchgeführt.

Die Auswertung der Blutwerte ergab ein erhöhten CRP-Wert mit 21,74 mg/l (n=5). Es konnte eine Leukozytose mit einem Mittelwert von 20,37/µl (n=5) beobachtet werden. Die absolute CD4+ T-Zellzahl war mit durchschnittlich 159/µl (n=2) erniedrigt.

Es zeigten sich gemittelt im Liquor eine normwertige Glucose mit 608mg/dl (n=5), eine normale Zellzahl mit 14,2 Zellen/µl (n=5) und ein normales Gesamteiweiß mit 391,4mg/l (n=5).

Ein PML-spezifischer Therapieversuch mit *Mirtazapin* erhielten vier Patient*innen (80 %), bei einer Patientin (20 %) wurde keine PML-spezifische Therapie eingeleitet. Bei zwei der sechs hämato-onkologischen Patient*innen wurde initial nicht die Diagnose einer PML in Erwägung gezogen worden. Ein Patient mit einer CLL, der sich mit Gangstörungen und visuelle Beeinträchtigungen präsentierte, erhielt bei

Verdacht auf eine paraneoplastische Enzephalitis einen Therapieversuch mit Kortison. Im Verlauf konnte schließlich die Diagnose PML durch eine Liquorpunktion mit einem JC-Virusnachweis von 10 000 Kop/ml im Liquor bestätigt werden. Bei einer Patientin mit der Diagnose einer AML zeigten sich eine generalisierte Schwäche sowie eine Parese der linken Körperhälfte. Er wurde initial mit der Verdachtsdiagnose eines subakuten rechtshemisphäriellen Infarkts behandelt. Erst im weiteren Verlauf konnte durch eine Liquorpunktion mit positivem Nachweis von JCV-DNA (1000 Kop/ml) die Diagnose einer PML gestellt werden.
Von den fünf Patient*innen verstarben vier dieser Patient*innengruppe (80 %) innerhalb von 24 Monaten nach Diagnose der PML.

	Patient 1	**Patient 2**	**Patient 3**	**Patient 4**	**Patient 5**
Alter/ Geschlecht	70 Jahre/ weiblich	59 Jahre/ weiblich	46 Jahre/ weiblich	74 Jahre/ männlich	67 Jahre/ weiblich
Diagnose	MM	Primäre Myelofibrose	NHL	CLL	AML
Therapie der Grund-erkrankung	autologe SZT	allogene SZT	Rituximab		allogene SZT
Symptome	Konzentrations-probleme, Gesichtsfeld-ausfall	Kribbelparäs-thesien, Wesensver-änderung	Linksbetonte Tetraparese	Gang-störungen, Sehstörungen	Hemiparese links
Diagnostik	fleckige T2w Hyperintensi-täten im Marklager, 66 Kop/ml JCV-DNA	Signalsteiger-ungen in T2, 17408 Kop/ml JCV-DNA	Flächige Hyperintensität en, 77 000 Kop/ml JCV-DNA	Infratentorielle Hirnparenchy mläsionen, 10 000 Kop/ml JCV-DNA	Hyperintensi-täten im Marklager, 1000 Kop/ml JCV-DNA
Diagnose-wahrschein-lichkeit Gemäß Berger et al. (29)	definitiv	definitiv	definitiv	wahrscheinlich	definitiv
Empirische, spezifische Therapie der PML	*Mirtazapin*	*Mirtazapin*	keine	*Mirtazapin*	*Mirtazapin*
Tod	ja	*nein*	ja	ja	ja

Tabelle 4 *Detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika in der Gruppe der hämato-onkologischen Patient*innen (n=5)*

MM=Multiples Myelom, NHL=Non-Hodgkin-Lymphom, CLL=Chronisch lymphatische Leukämie, AML=Akute myeloische Leukämie, SZT= Stammzelltransplantation, JCV=John-Cunningham-Virus

3.6.4 Solide Tumoren

Eine Patientin (n=1; 100 %) litt an einer soliden Tumorerkrankung. Diese 70-jährige Patientin litt an einem kleinzelligen Bronchialkarzinom mit Pleurakarzinose, sowie einem follikulären Lymphom des linken Ovars. Die Patientin präsentierte sich im Verlauf ihrer onkologischen Erkrankung mit Orientierungsstörungen, Verwirrtheit und einer bestehenden Aphasie. Initial erhielt die Patientin zur Behandlung der Grunderkrankung eine palliative Chemotherapie mit Carboplatin und Pemetrexed. In der zerebralen Bildgebung (cMRT) zeigten sich beidseits temporal flächige subkortikal gelegene T2w Hyperintensitäten, sowie fleckige Signalalterationen periventrikulär und subkortikal bifrontal. Der Verdacht einer zugrundeliegenden PML konnte durch den positiven Nachweis von JCV-DNA (500 Kop/ml) im Liquor bestätigt werden. Die sonstige Analyse des Liquors in Bezug auf Glucose, Eiweiß und Zellzahl zeigte sich unauffällig. Durch das Auftreten typischer klinischer Befunde, eines zur Diagnose einer PML passenden MRT-Befundes sowie dem direkten Virusnachweis im Liquor konnte die Diagnose PML als definitiv klassifiziert werden.

Die Blutwerte zeigten einen erhöhten CRP-Wert mit 20mg/l sowie eine leicht erniedrigte Leukozytenzahl mit 3,5/nl.

Nach Bestätigung der Diagnose der PML wurde die Behandlung der Grunderkrankung vorzeitig beendet. Es erfolgte die Gabe von Immunglobulinen als empirischer Therapieversuch der PML. Die Patientin verstarb innerhalb von 12 Monaten nach Diagnose der PML.

3.6.5 Sarkoidose

Es wurden fünf Patient*innen mit der Diagnose einer Sarkoidose eingeschlossen. Drei der Patient*innen stammten aus Deutschland (60 %), bei zwei Patient*innen (40 %) war die Herkunft nicht dokumentiert. Alle Patient*innen mit der Grunderkrankung einer Sarkoidose waren männlich. Die Diagnose Sarkoidose wurde bei 3 Patient*innen (60%) durch eine mediastinale Lymphknotenbiopsie mit der Darstellung nicht-verkäsender Granulomen gestellt. Ein Patient lehnte die Durchführung einer Biopsie ab, die radiologischen Befunde und die Symptomatik ließen sich jedoch dem Befund einer Sarkoidose zuordnen.

Das Durchschnittsalter bei Diagnose der PML lag bei 55,8 Jahren. Alle Patient*innen zeigten sowohl in der klinischen Präsentation als auch in der zerebralen Bildgebung (cMRT) Zeichen einer PML. Die JC-Viruslast im Liquor war bei drei Patient*innen positiv (60 %), bei zwei Patient*innen (40 %) lagen keine Daten bezüglich einer Liquoranalyse vor. Eine Hirnbiopsie erhielten vier der fünf Patient*innen. In allen Fällen erfolgte ein Virusdirektnachweis im Biopsat mit Nachweis von S40 Protein. In Zusammenschau der Befunde kann die Diagnose einer PML bei allen fünf Patient*innen als definitiv eingestuft werden. Die Auswertung des Laborbefunds ergab einen erhöhten CRP-Wert mit einem Mittelwert von 24,5mg/l (n=4). Die Leukozyten waren normwertig mit 5,08/nl (n=4). Die absolute CD4+ T-Zellzahl war mit durchschnittlich 204,67/µl (n=3) erniedrigt. Der lösliche Interleukin-2-Rezeptor (IL2R) war bei drei der fünf Patient*innen mit einem Median von 713 U/ml (range: 209-2182 U/ml, Norm: <623 U/ml) erhöht.

Der Liquorbefund erbrachte gemittelt eine normwertige Glucose mit 606,7mg/dl (n=3), eine normale Zellzahl mit 4,67 Zellen/µl (n=3), ein erhöhtes Gesamteiweiß mit 599 mg/l (n=3).

Als zugrundeliegende Immunsuppression und Therapie der Sarkoidose erhielt ein Patient Prednisolon in Kombination mit *Azathioprin* (n=1/5; 20 %). Ein weiterer Patient wurde mit Prednisolon in Kombination mit *Methotrexat* (n=1/5; 20 %) behandelt. Ein Patient erhielt bereits über 10,5 Jahren keine immunsuppressive Therapie (n=1/5; 20 %) im Vorfeld der Diagnose der PML. Die verbleibenden zwei Patient*innen (n=2/5, 40 %) wurden zu keinem Zeitpunkt immunsuppressiv behandelt.

In der Gruppe der Sarkoidose-Patient*innen erhielten 60 % (n=3) keine PML spezifische Therapie. Ein Therapieversuch mit IL-7 und VP1-Peptid bei einem

Patienten mit asymptomatischer Sarkoidose und reduzierter CD4+ T-Zellzahl führte zu einer Stabilisierung der PML. Bei einem weiteren Patienten wurde Mirtazapin als PML-spezifischer Therapieversuch eingesetzt. Hierunter zeigte sich jedoch keine Befundverbesserung der PML. Die Mortalität in der Gruppe der Patient*innen mit zugrundliegender Sarkoidose lag bei 20 % (n=1) innerhalb des Beobachtungszeitraums.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Alter/ Geschlecht	50 Jahre/ männlich	64 Jahre/ männlich	50 Jahre/ männlich	52 Jahre/ männlich	63 Jahre/ männlich
Symptome	Krampfanfall, Seh- und Sprachstörungen	Gang-unsicherheit, Orientierungs- und Sprach-verständ-nisstörungen	Gesichtsfeld-störungen, Wahrnehm-ungs-störungen	Aphasie, Apraxie, Hypakusis	Feinmotorik-störung, Sprechstörung, Gangstörung
Therapie der Grunderkrankung	keine	Methotrexat und Prednisolon	Prednisolon	keine	Azathioprin und Prednisolon
Diagnostik	Hyperintensi-täten im MRT, JCV-Nachweis im Liquor, Hirnbiopsie	Hyperintensi-täten im MRT, JCV-Nachweis in Hirnbiopsie	Parieto-occipitaler Herdbefund, flächige Hyperintensi-täten im MRT, Hirnbiopsie	Punktförmige Läsionen im MRT, Hirnbiopsie	Hyperintensi-täten im Kleinhirn im MRT, JCV-Nachweis im Liquor
Diagnose-wahrscheinlichkeit Gemäß Berger et al. (29)	definitiv	definitiv	definitiv	definitiv	definitiv
Empirische, spezifische *Therapie* der PML	keine	IL7 und VP1-Peptid-Impfung	keine	Mirtazapin	keine
Tod	nein	nein	nein	ja	nein

Tabelle 5 *Detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika in der Gruppe der Sarkoidose Patient*innen (n=5)*

MRT=Magnetresonanztomographie, IL7=Interleukin 7, VP1=Virales Capsid Protein 1, EBV=Ebstein-Barr-Virus, ZNS=Zentrales Nervensystem, JCV=John-Cunningham-Virus

3.6.6 Anderweitige Grunderkrankungen

Zwei Patient*innen mit der Diagnose einer Leberzirrhose, ein Patient mit der Diagnose einer Mischkollagenose (Sharp-Syndrom) sowie ein Patient mit Morbus Parkinson und einer Bizytopenie unklarer Ursache werden nachfolgend detailliert beschrieben.

Von den vier Patient*innen stammten drei (75 %) aus Deutschland, bei einem Patienten (25 %) war die Herkunft unbekannt. Drei Patient*innen waren männlich (75 %). Die Patientin mit der Diagnose der Mischkollagenose war weiblich (25 %). Das Durchschnittsalter bei Diagnose der PML lag bei 58,5 Jahren. Eine zu der PML passende klinische Symptomatik wiesen alle der vier Patient*innen auf. Im MRT zeigten sich bei allen vier Patient*innen typische Veränderungen, die mit der Diagnose einer PML einhergehen. JC-Viren im Liquor wurden bei drei Patient*innen nachgewiesen.

Eine Hirnbiopsie mit Nachweis von JC-Viren wurde bei einem Patienten mit Colitis ulcerosa und Leberzirrhose auf dem Boden einer PSC und AIH durchgeführt. Der histopathologische Befund zeigte eine reaktive Gliose mit großen Astrozyten, schaumigen Makrophagen und immunhistochemischem Nachweis von Polyomavirus-Protein (SV40-Protein). T-Zell-Infiltrate sowie eine diskrete Gadolinium-Anreicherung waren bei diesem Patienten ein Hinweis auf eine zusätzliche Entzündungsreaktion (inflammatorische PML), die in einigen Fällen mit Beginn der Immunrekonstitution beobachtet werden kann.

Nach dem Diagnoseschema von *Berger et al.* konnte bei allen der vier Patient*innen die PML als definitiv klassifiziert werden.

Die Laborwerte zeigten einen minimal erhöhten CRP-Wert mit einem Mittelwert von 16,67mg/l (n=3). Die Leukozyten waren normwertig mit einem Mittelwert von 7,23/nl (n=3). Die absolute CD4+ T-Zellzahl war mit durchschnittlich 451/µl (n=3) geringgradig erniedrigt. Es zeigten sich gemittelt im Liquor eine normwertige Glucose mit 710mg/l (n=4), eine normale Zellzahl mit 12,5 Zellen/µL (n=4) und ein normales Gesamteiweiß mit 465,5mg/l (n=4).

Insgesamt erhielten drei Patient*innen (75 %) eine immunsuppressive Therapie zur Behandlung der Grunderkrankung. Ein Patient mit Leberzirrhose aufgrund einer PSC und einer AIH, sowie einer Pancolitis Ulcerosa erhielt *Infliximab, Azathtioprin* und *Prednisolon*. Eine Patientin mit einer Mischkollagenose erhielt ebenfalls *Azathioprin* und *Prednisolon*. Der Patient mit Z.n. Lebertransplantation bei

Leberzirrhose aufgrund eines Alpha1 Antitrypsinmangels wurde im Vorfeld bereits mit *Tacrolimus* vorbehandelt.

Von den vier Patient*innen erhielten zwei Patient*innen (50 %) keine PML-spezifische Therapie. Die Patientin mit der Mischkollagenose wurde außerhalb der Zulassung mit dem PD1-Inhibitor *Pembrolizumab* behandelt. Ein weiterer Patient erhielt eine Therapie mit Immunglobulinen. Im Beobachtungszeitraum verstarb einer der oben beschrieben Patient*innen.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Alter/ Geschlecht	51 Jahre/ männlich	40 Jahre/ weiblich	81 Jahre/ männlich	62 Jahre/ männlich
Grunderkrankung	Leberzirrhose bei PSC und AIH Pancolitis Ulcerosa	Sharp-Syndrom, Immunthrombozytopenie mit Autoimmunmyelopathie, Autoimmunmyelofibrose	Bizytopenie unklarer Ursache Morbus Parkinson	Z.n. Lebertransplantation bei Leberzirrhose bei Alpha1-Antitrypsinmangel und Alkoholabusus
Immunsuppressive Therapie der Grunderkrankung	Infliximab, Azathioprin, Prednisolon	Azathioprin, Prednisolon	Keine	Tacrolimus
Klinische Symptomatik	Abgeschlagenheit, Schwindel, Konzentrationsschwäche	globale Aphasie, ideomotorische und ideatorische Apraxie, Hemiparese der rechten Körperhälfte	Hemiparese der linken Körperhälfte	Konzentrationsstörungen, Hemianopsie
Diagnostik	Kein JCV-Nachweis im Liquor, aber Bestätigung der PML durch Hirnbiopsie	Hyperintensitäten im MRT, 430 Kop/ml JCV-DNA im Liquor	Hyperintensitäten im MRT, 11 000 Kop/ml JCV-DNA im Liquor	Hyperintensitäten, JCV-DNA Nachweis im Liquor
Diagnosewahrscheinlichkeit Gemäß Berger et al (29)	definitiv	definitiv	definitiv	definitiv
Empirische, PML-spezifische Therapie	Keine	PD1-Inhibitor *Pembrolizumab*	Immunglobuline	keine
Tod	nein	nein	ja	nein

Tabelle 6 *Detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika in der Gruppe der "anderweitige Grunderkrankungen" (n=5)*

MRT=Magnetresonanztomographie, JCV=John-Cunningham-Virus, PD1-Inhibitor=Programmed-Death-Inhibitor 1

4. Diskussion

4.1. Geschlecht

Es wurden insgesamt 27 Männer und 10 Frauen in die Studie eingeschlossen.

Der Anteil an Männern überwiegt deutlich mit 73 %. Zu erklären ist dies durch den hohen Anteil an HIV-infizierten Patient*innen, der in unserer Kohorte fast ausschließlich aus Männern besteht (94,1 %). In die Gruppe der Sarkoidose assoziierten PML-Fälle wurden ebenfalls nur Männer eingeschlossen. Diese Ergebnisse decken sich mit der Literatur. In einer Studie von *Iacobaeus et al.* in der die Inzidenz von PML in den Jahren von 1988 bis 2013 in Schweden untersucht wurde, konnte ein Männeranteil von 58 % (n=63) festgestellt werden. In der Gruppe der HIV-assoziierten PML-Fälle wurden 75,7 % (n=25) Männer eingeschlossen (66). Anders sieht es in der Gruppe der an MS erkrankten Patient*innen aus. Hier überwiegt mit 60 % (n=3) der Anteil der Frauen. Dies deckt sich ebenfalls mit den Resultaten aus Schweden. Dort wurden in der Gruppe der Autoimmunerkrankungen 16 Frauen und 7 Männer eingeschlossen (66). In einer Studie von *Oh et al.* wird eine dreimal höhere Prävalenz von MS bei Frauen als bei Männern beschrieben (67).

4.2 Alter bei Diagnose

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose der PML lag in dieser Studie bei 50,6 Jahren. Die Altersspanne reichte von 25 bis 81 Jahren. Erwähnenswert ist dabei, dass sich das Durchschnittsalter zwischen den Grunderkrankungen unterscheidet.

Es ist zu erkennen, dass das Durchschnittsalter in den Gruppen mit Tumorerkrankungen am höchsten ist. Bei den hämotologischen Patient*innen lag das Durchschnittsalter bei 63 Jahren. Im Gegensatz dazu erkranken die MS Patient*innen mit einem Durchschnittsalter von 39,6 Jahren deutlich früher an PML.

In der Studie von *Iacobaeus et al.* konnte ein Durchschnittsalter von 58 Jahren (Altersspanne von 41-65 Jahren) ermittelt werden. In einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie, in der PML-Patient*innen über einen Zeitraum von 25 Jahren nachverfolgt wurden, lag das Durchschnittsalter bei 53 Jahren (Altersspanne 24-80 Jahren) (68).

Obwohl das Durchschnittsalter in allen angegebenen Studien zwischen 51 und 58 Jahren liegt, ist die Alterspanne sehr hoch. Die PML ist deswegen keine klassische Erkrankung des mittleren Lebensalters und darf differentialdiagnostisch in

Abhängigkeit von der Grunderkrankung nicht bei jungen oder alten Patient*innen außer Acht gelassen werden.

4.3 Grunderkrankung

Die erste Fragestellung dieser Arbeit zielte auf Unterschiede zwischen HIV-assoziierter und nicht-HIV-assoziierter PML ab. In unserem Kollektiv war eine HIV-Infektion mit 46 % die häufigste Grunderkrankung. Patient*innen mit HIV zeigten ein im Vergleich günstigeres Überleben: die Ein-Jahres-Mortalität lag bei 24 %, während sie bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen 80 % und bei Autoimmunerkrankungen 20 % betrug. Bei Sarkoidose-assoziierten Fällen zeigte sich ein heterogenes Bild.

Die vergleichsweise bessere Prognose von HIV-positiven Patientinnen dürfte wesentlich auf die Möglichkeit einer effektiven Immunrekonstitution durch ART zurückzuführen sein. Zudem waren HIV-Patientinnen in unserer Kohorte tendenziell jünger und wiesen weniger Komorbiditäten auf als Patient*innen mit hämato-onkologischen Erkrankungen, die häufig bereits multiple immunsuppressive Therapielinien erhalten hatten. Diese Beobachtung deckt sich mit früheren internationalen Studien, die ein günstigeres Outcome bei HIV-assoziierter PML im Vergleich zu hämato-onkologischen Grunderkrankungen zeigen (13, 68).

In der Kohortenstudie von *Anand et al.* lag der Anteil an HIV-Infizierten Patient*innen bei 49 % und deckt sich mit den Resultaten aus dieser Studie (68). Dagegen wurde in der Studie von *Iacobaeus et al.* nur ein Anteil von 31 % HIV-Patient*innen angegeben (66). In einer Untersuchung von *Molloy et al*., in der 9675 PML-Patient*innen aus den Jahren von 1998-2005 eingeschlossen wurden, konnten 82 % HIV-Patient*innen identifiziert werden (13). Insgesamt stellt die Gruppe der HIV-Patient*innen, die am häufigsten betroffene Risikogruppe dar.

Als zweitgrößte Risikogruppe werden in der Literatur Patient*innen mit einer hämato-onkologischen Grunderkrankung angegeben. Anzumerken ist dabei, dass es auch hier schwankende Werte gibt. In der vorab beschriebenen Studie von *Molloy et al.* wurden lediglich 8,4 % (n=813) Patient*innen mit hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen, während der Anteil bei *Iacobaeus et al*. bei 31 % lag und somit genauso hoch, wie der Anteil der HIV-Infizierten ist (13, 66).

Solche Unterschiede können durch kleine Fallzahlen und sich wandelnde Patient*innenpopulationen erklärt werden. Seit Einführung der ART 1987 sank die

PML-Inzidenz bei HIV-Infizierten von 10/1000 auf 1/1000 Patientinnen (11), während Natalizumab ab 2006 die Inzidenz bei MS-Patient*innen erhöhte (22).
Mehrere Studien berichten über das Auftreten der PML im Kontext rheumatoider Erkrankungen. Darunter fallen z.B. die rheumatoide Arthritis, aber auch der systemische Lupus erythematodes (SLE) oder andere Kollagenosen (4, 13, 68). In diese Studie wurde lediglich eine Patientin mit einer Mischkollagenose (Sharp-Syndrom) aufgenommen.
Neben den drei Hauptgruppen (HIV, hämatologisch-onkologisch, MS) fiel in unserem Kollektiv der hohe Anteil an Sarkoidose-Patientinnen (n=5) auf. Hier zeigte sich häufig eine verzögerte Diagnosestellung. In einer Literaturübersicht zu 10 Sarkoidose-assoziierten PML-Fällen wurde bei 8 Patientinnen zunächst fälschlich eine Neurosarkoidose diagnostiziert, was zu einer Verzögerung von im Mittel 4,5 Monaten führte; 6 von 10 Patientinnen verstarben innerhalb von 8 Monaten (69).
Vermutlich begünstigen die veränderte CD4/CD8-Ratio und eine reduzierte Zahl JCV-spezifischer T-Zellen die PML-Entwicklung. Zwar gilt eine Kortikosteroidtherapie nicht als Auslöser, sie könnte den Verlauf der PML aber beschleunigen. Daher wird empfohlen, bei Sarkoidose-Patientinnen mit neurologischen Symptomen vor Beginn einer Steroidtherapie eine JCV-PCR im Liquor durchzuführen. Diese Patientengruppe sollte somit als Risikokollektiv für die Entwicklung einer PML betrachtet werden (70).

4.4 Diagnostik

In unserer Studie konnte bei 29 Patient*innen die Diagnose PML definitiv gestellt werden. Bei 7 Patient*innen war sie unwahrscheinlich. Bei den verbliebenen Patient*innen war sie als wahrscheinlich (n=4) oder möglich (n=4) klassifiziert worden. In der Kohorte aus Schweden konnte nur bei 34 % (n=84) die Diagnose definitiv gestellt werden. Hingegen wurde bei 57 % (n=142) die Diagnose PML als unwahrscheinlich eingestuft (66). Dagegen wurde in einer Studie aus der Schweiz mit HIV-Patient*innen bei 82 % die Diagnose korrekt gestellt (12). Für diese Ergebnisse und die oft schwierige Diagnosefindung gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten. Zum einen kann es durch subakute Symptome, der Schwere der Grunderkrankung und der Vielzahl an Differentialdiagnosen zu einer Verzögerung der Diagnose kommen. Oft wird erst nach einem gescheitertem Therapieversuch einer abweichenden Verdachtsdiagnose eine PML vermutet und dementsprechend zeitverzögert oder gar nicht diagnostiziert. Zum anderen kann eine korrekte Diagnose abhängig von der behandelnden Fachabteilung sein. *Iacobaeus et al.* beobachtete, dass eine

zutreffende Diagnose in der Neurologie öfter anzutreffen war als in anderen Fachabteilungen (66). Dies kann durch etabliertere diagnostische Abläufe und einer höheren Bekanntheit der Erkrankung bedingt sein. Dies deckt sich mit Ergebnissen aus unserem Patient*innenkollektiv. Fast die Hälfte der definitiven Diagnosen (48,3 %; n=14) wurde in der Neurologie gestellt. Dagegen konnte in der Zentralen Notaufnahme (ZNA) keine der 4 diagnostizierten PML-Fälle definitiv gesichert werden.

Unter Umständen kann es aufgrund von PML-typischen Symptomen oder einem auffälligen MRT-Befund zu dem Verdacht einer PML kommen. Im Anschluss wird allerdings nicht die benötigte Diagnostik (Liquorpunktion, Hirnbiopsie) durchgeführt, so dass die Diagnose nicht gestellt werden kann.

Folglich sollte das Bewusstsein über die Erkrankung bei Ärzten erhöht werden, welche im engen Kontakt mit einem Risikokollektiv stehen (z.B. Onkologen, Infektiologen oder Neurologen).

4.4.1 Klinische Präsentation

Fast alle Patient*innen zeigten klinische Symptome. Die am häufigsten beschriebenen Symptome waren: Sehstörungen, Sprachstörungen, Gangunsicherheiten und Verhaltensauffälligkeiten. Aber auch andere Auffälligkeiten wie Krampfanfälle, Desorientiertheit oder Koordinationsstörungen wurden dokumentiert.

Berger et al. stellten fest, dass bis zu 50 % der Patient*innen Verhaltensauffälligkeiten und kognitive Veränderungen aufweisen (29). In der Studie von *Iacobaeus et al*. wurde am häufigsten von einer motorischen Schwäche (n=79; 73 %), Sprachstörungen (n=55; 51 %) und kognitiven Defiziten (n=54; 50%) berichtet (66).

In dieser Studie zeigten die Patient*innen gehäuft Sprachstörungen (n=16; 43 %), gefolgt von kognitiven Defiziten und Verhaltensauffälligkeiten (n=13; 35%), sowie Gangstörungen (n=9; 24 %) (70).

Anzumerken ist, dass eine Rückenmarksbeteiligung ausgesprochen selten zu beobachten ist, außerdem wird davon ausgegangen, dass das periphere Nervensystem nicht betroffen ist (29).

4.4.2 Bildgebung

Bei 34 der 37 Patient*innen konnten MRT-Befunde nachgewiesen werden, die mit einer PML vereinbar sind. Wesentliche Befunde waren T2w-gewichtete Hyperintensitäten in den PML-typischen Bereichen, wie z.B. im Marklager, im Balken sowie im Kleinhirn. Läsionen sind meistens klein und nehmen kein Kontrastmittel auf. Eine Herausforderung in der Befundung ist vor allem die Vielzahl an

Differentialdiagnosen. Häufig gestellte Verdachtsdiagnosen waren in dieser Studie eine akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), Lymphome oder andere Malignome. Hinzu kommt, dass eine vorliegende Grunderkrankung zusätzlich ein pathologisches Korrelat im MRT aufweisen kann. Zur Differenzierung können Größe, Lokalisation und Kontrastmittelaufnahme der Läsionen herangezogen werden (32).
Abzugrenzen davon ist der Befund von *Natalizumab*-assoziierten PML-Fällen. In dieser Gruppe wird bei bis zu 40 % der Patient*innen eine Kontrastmittelaufnahme berichtet (29). Darüber hinaus zeigen diese Patient*innen oft nur monofokale Läsionen, die vermehrt im Frontallappen zentriert sind (63). In dieser Studie konnte bei einem von 5 *Natalizumab*-assoziierten Fällen eine Kontrastmittelaufnahme festgestellt werden.

4.4.3 JVC-DNA im Liquor

Ein Nachweis von JC-Viren im Liquor war bei 29 Patient*innen (78,4 %) positiv. Bei 5 Patient*innen war der Befund negativ und bei 3 Patient*innen wurde entweder keine Liquorpunktion durchgeführt oder es lag kein Ergebnis vor. Werte reichten von 20 Kop/ml bis zu 400.000 Kop/ml. Der Mittelwert lag bei 3000 Kop/ml (51). Den höchsten Mittelwert zeigte die Gruppe der HIV-Infizierten, während die MS-Erkrankten den niedrigsten Wert aufwiesen.
Die Detektion von JC-Viren im Liquor könnte somit bei MS-Patient*innen eine niedrigere Sensitivität haben. Allerdings berichten Studien auch, dass unter der ART-Therapie bei HIV-Patient*innen mit steigender CD4+Zahl der Nachweis von JC-Viren erschwert ist (71).
In weiteren Untersuchungen wurde beobachtet, dass vermehrt JC-Viren bei MS-Patient*innen im Vergleich zu Patient*innen mit anderen neurologischen Symptomen oder Patient*innen ohne neurologische Symptome nachweisbar waren und diese eine Rolle bei der Entwicklung der MS spielen könnten. Die Autoren sprachen die Empfehlung aus ein Screening der JC-Viruslast bei neudiagnostizierten MS-Patient*innen durchzuführen, um den Erkrankungsverlauf der MS zu beobachten (72). Dies wird jedoch kontrovers diskutiert, da andere Studien keine erhöhten Werte von JC-Viren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose feststellten und sich daher gegen ein Screening aussprachen (31). Letztendlich sind die gegenseitigen Einflüsse vom Nachweis der JCV DNA und der entsprechenden Grunderkrankung, sowie der möglichen therapieassoziierte Folgen nicht gänzlich geklärt. Der Nachweis von JCV DNA im Liquor stellt nichtsdestotrotz eine wichtige Säule bei der Diagnostik der PML

dar und kann vor allen in Kombination mit der Klinik und einem MRT-Befund zu einer sicheren Diagnose führen (29), schließt bei fehlendem Nachweis die Diagnose einer PML allerdings nie aus.

4.4.4 Hirnbiopsie

Während das MRT und die Liquoranalyse zur Standarddiagnostik bei neurologischen Patient*innen gehört, wird die Hirnbiopsie aufgrund der Invasivität des Eingriffes und der damit einhergehenden Komplikationen seltener durchgeführt. Komplikationen umfassen unter anderem Blutungen, Schwellungen oder Infektionen.

In unserer Studie erhielten 13,6 % (n=6) eine Hirnbiopsie. Trotzdem gilt die Hirnbiopsie mit einer Sensitivität von 64-96 % und einer Spezifität von 100% als Goldstandard zur Diagnosesicherung einer PML, während der JCV-DNA Nachweis im Liquor eine Sensitivität von 72-92 % und eine Spezifität von 92-100 % nachweist (29). Eine Studie von *Marzocchetti et al*. besagt darüber hinaus, dass die Sensitivität bei der Liquorpunktion durch die Einführung der ART auf 58 % gefallen ist. Eine Hypothese ist, dass durch die Therapie der Eintritt von JCV-infizierten B-Zellen in Gehirn verhindert wird. Ein unabhängiger Faktor ist dabei die CD4+ T-Zellzahl. Bei einem Wert von über 100 Zellen/µl steigt die Wahrscheinlichkeit, dass JCV DNA nicht im Liquor nachgewiesen werden kann (71).

Wenn man dies berücksichtigt, gewinnt die Hirnbiopsie erneut an Bedeutung. Letztendlich bleibt es eine Einzelfallentscheidung, bei der Risiken des Eingriffs und der Zugewinn an Informationen gegeneinander abgewogen werden müssen.

4.5 Laboranalysen

Die Bestimmung von Blut-und Liquorwerten spielt bei der Diagnostik der PML eine untergeordnete Rolle. Die Schwierigkeit liegt dabei bei der Komorbidität der Patient*innen, wodurch Blutbild- oder Liquorveränderungen nicht eindeutig auf die PML zurückgeführt werden können. Nichtsdestotrotz kann die Bestimmung beim Ausschluss von Differentialdiagnosen hilfreich sein (29).

4.5.1 Liquor

Im Liquor wurden die Werte Eiweiß, Glucose, Zellzahl und Lactat ermittelt.

In mehreren Studien zur PML wird im Kontext der Liquordiagnostik von einem leichten Anstieg des Eiweiß und einer erhöhten Zellzahl im Liquor berichtet (10, 68). Im Durchschnitt wurde in dieser Studie ein Eiweiß von 485,67 mg/l und eine Zellzahl von 18 Zellen/µl beobachtet. Dies unterstützt die Aussagen der beiden Studien. *Berger et*

al. berichtet darüber hinaus über eine verminderte Glucose in 15 % der Fälle. In unserem Patient*innenkollektiv war die Glucose mit durchschnittlich 585,94 mg/dl normwertig.

4.5.2 Blut

Im Blut sind die absolute CD4+ T-Zellzahl (Normbereich: 500–1.400/µl) sowie die Entzündungsparameter CRP (Normbereich: <5 mg/l) und Leukozyten (Normbereich: 4–10/nl) bestimmt worden. In der Gruppe der HIV-infizierten Patient*innen wurden zusätzlich die CD4/CD8-Ratio und die HIV-Viruslast ermittelt. Der Mittelwert des CRP-Wertes war mit 26,5 mg/l leicht erhöht. Die Leukozyten waren mit 7,9/nl normwertig. Somit kann laborchemisch keine ausgeprägte Entzündungsreaktion beobachtet werden. Die absolute CD4+ T-Zellzahl war mit einem Mittelwert von 157,63/µl erwartungsgemäß erniedrigt. Ein Mangel an JCV-spezifischen CD4+- und CD8+-T-Zellen ist ursächlich für die Genese einer PML. Erniedrigte CD4+ T-Zellzahlen stellen somit einen Risikofaktor für die Entwicklung der Erkrankung dar und sollten bei Verdacht analysiert werden (4).

Unterschiede in der Anzahl der CD4+ T-Zellzahlen findet man, wenn man die Werte der einzelnen Grunderkrankungen betrachtet. Die niedrigste CD4+ T-Zellzahl fand sich in der Gruppe der HIV-Infizierten Patient*innen mit einem Mittelwert von 93,63/µl. Dieses Patient*innenkollektiv stellt zugleich den größten Anteil der PML-Population dar. *Engsig et al.* beobachtete ebenfalls, dass HIV-Patient*innen mit stark erniedrigten CD4+ T-Zellzahlen ein erhöhtes Risiko haben an einer PML zu erkranken (73).

Dennoch wiesen zwei Patient*innen aus der Gruppe der HIV-Patient*innen normale CD4+ T-Zellzahlen auf. Dies könnte darauf hinweisen, dass zusätzliche funktionale Defekte bei der Entwicklung der PML eine Rolle spielen und weiter erforscht werden müssen.

Die CD4/CD8-Ratio lag im Mittelwert bei 0,12 und die HIV-Viruslast bei 275.004 Kopien/ml. Die höchsten CD4+ T-Zellzahlen wiesen die Patient*innen aus der Gruppe „Sonstige“ mit einem Mittelwert von 361,5/µl auf. Insgesamt 18 Patient*innen (n = 24) zeigten in dieser Studie Werte unter 250/µl zum Zeitpunkt der Diagnose PML.

4.6 PML spezifische Therapie

Die zweite Fragestellung dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Anwendung spezifischer, empirischer Therapieversuche bei PML-Patientinnen. In unserer Kohorte

erhielten 35 % der Patient*innen eine solche Behandlung, darunter *Mirtazapin*, *Maraviroc*, IL-7, PD-1-Inhibitoren sowie intravenöse Immunglobuline. Ein konsistenter Überlebensvorteil ließ sich hierbei nicht nachweisen.

4.6.1 Mirtazapin

Das Antidepressivum *Mirtazapin* blockiert den 5HT2A Serotonin-Rezeptor. Er dient als Co-Rezeptor**,** der die Bindung und den Eintritt des JC-Virus in menschliche Zellen erleichtert. Unter der Therapie wurden in Studien eine klinische Verbesserung und ein höherer Behandlungserfolg beobachtet. Am meisten profitieren dabei Patient*innen, die *Mirtazapin* zeitnah nach Beginn der Symptome erhalten haben (74). In dieser Studie erhielten insgesamt 6 Patient*innen *Mirtazapin* als alleinige Therapie. Das Medikament gilt als sicher und zeigt generell eine gute Verträglichkeit. Nebenwirkungen können Müdigkeit, Schwindel und Gewichtszunahme sein (75). Deswegen kann eine prophylaktische Therapie für Hochrisiko-Patient*innen erwogen werden, beispielsweise bei HIV-Infizierten Patient*innen mit positivem JCV-Nachweis (74). Innerhalb von 24 Monaten verstarben 3 Patient*innen (50 %), die mit *Mirtazapin* behandelt wurden. Bei einem Patienten zeigte sich ein stabiler Krankheitsverlauf ohne Progression der PML.

4.6.2 IL-7 und VP1 Immunmodulation

Eine Immunmodulation mit IL-7 und VP1 wurde bei einem Patienten mit asymptomatischer Sarkoidose und reduzierter CD4+ T-Zellzahl durchgeführt. Unter der Therapie konnte die Progression der Erkrankung verhindert werden. Der Wirkmechanismus ist dadurch zu erklären, dass durch das JCV Capsid Protein in Kombination mit dem rekombinanten IL-7 eine JCV-spezifische T-Zell Antwort ausgelöst werden kann. In einer Studie von *Sospedra et al.* wurden zwei Patient*innen mit IL-7 und VP1 behandelt. Bei beiden Patient*innen konnte eine Reduktion der JC-Viruslast im Liquor festgestellt werden, die auch nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten noch stabil war. Es kam zu einer klinischen Stabilisation der neurologischen Symptome bei beiden Patient*innen. Bis auf eine Schwellung und Rötung der Einstichstelle wurden keine Nebenwirkungen dokumentiert (76). Trotz der positiven Ergebnisse handelt es sich in beiden Fällen um einen individuellen Heilversuch. Auch in unserer Studie wurde ein Patient mit Sarkoidose mit IL-7 und VP1 behandelt. Diese führte zu einer Stabilisierung der PML.

4.6.3 Immuncheckpoint-Inhibitoren

Die Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor *Pembrolizumab* richtet sich gegenüber den Rezeptor PD-1 und wurde bei einer Patientin mit der Grunderkrankung eines Sharp-Syndroms durchgeführt. Nach Gabe von Pembrolizumab zeigte sich eine Stabilisation der PML mit leichtem Rückgang der JC-Viruslast im Blut und konstantem MRT-Befund. In einem Case Report von *Walter et al*. wurde ein Patient mit einem diffusen großzelligen B-Zell Lymphom beschrieben, der im Vorfeld eine Therapie mit *Rituximab* erhalten hatte. Unter der Therapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor *Pembrolizumab* kam es zu einer Stabilisation der neurologischen Symptome und des MRT-Befundes. Nach der achten Infusion litt der Patient mehrere Tage unter Diarrhoe, ansonsten wurden keine Nebenwirkungen berichtet (77). *Cortese et al.* konnte bei 5 von 8 Patient*innen eine verminderte JC-Viruslast im Liquor und eine erhöhte CD4+ und CD8+ Aktivität gegen JCV feststellen. Auch in dieser Studie traten keine schwerwiegenden neurologischen Symptome auf, allerdings ist anzumerken, dass vor allem bei MS-Patient*innen eine rapide Verschlechterung der Grunderkrankung auftreten kann und die Gabe von Pembrolizumab generell kontraindiziert ist (57). In einer Studie von *Pawlitzki et al*. wurde nach Pembrolizumab-Gabe ein tödlicher Verlauf beobachtet. Gründe für das Therapieversagen werden nicht angegeben (78).

4.6.4 Maraviroc

Eine Behandlung mit *Maraviroc* wurde in unserem Kollektiv bei zwei Patient*innen durchgeführt. *Maraviroc* gehört zu den Entry-Inhibitoren und blockiert selektiv den Chemokinrezeptor CCR5. Das Medikament wir primär zur Therapie von HIV-Infektionen eingesetzt. Durch die Blockade wird verhindert, dass HI-Viren die Zellen befallen. In einem Case Report einer 49-jähringen Frau mit MS-assoziierter PML konnte ein positiver Effekt von *Maraviroc* dokumentiert werden. Die Autoren vermuten, dass die Gabe von *Maraviroc* sowohl einen Nutzen bei der Prävention als auch bei der Therapie der PML-IRIS hat (79). In unserer Studie konnte bei einem Patienten eine klinische Verbesserung durch die *Maraviroc* Gabe erzielt werden. Bei einem weiteren Patienten kam es zu vermehrt fokal epileptischen Anfällen, woraufhin die Therapie abgesetzt wurde. Bei beiden Patient*innen wurde eine PML-IRIS vermutet. In dem beobachteten Zeitraum von 24 Monaten überlebten beide Patient*innen, die mit *Maraviroc* behandelt wurden. In Untersuchungen von *Scarpazza et al.* wurde der Verlauf von drei *Natalizumab*-assoziierten PML-IRIS Patient*innen unter *Maraviroc* Gabe beobachtet. Es konnte keine Verbesserung der klinischen Situation festgestellt

werden. In einem Fall wurde lediglich durch die Gabe von Kortikosteroiden eine Stabilisierung der PML erreicht (80).
Bei einem weiteren Patienten wurde zusätzlich eine Therapie mit *Mirtazapin* begonnen. Es konnte ein Überleben innerhalb eines Zeitraumes von 12 Monaten beobachtet werden, allerdings liegen über diesem Zeitraum hinaus keine Daten vor. Eine Kombinationstherapie aus *Maraviroc* und *Mirtazapin* erfolgte bei einer Patientin. In dem beobachteten Zeitraum zeigte sich eine Stabiliserung der PML.

4.7 Überleben

Die dritte Fragestellung dieser Arbeit beschäftigte sich mit dem Überleben von PML-Patientinnen in Abhängigkeit von Grunderkrankung und Art der immunsuppressiven Vortherapie.
Von den 37 Patient*innen in unserer Kohortenstudie verstarben 12 Patient*innen (n=12/27; 44 %) innerhalb eines Zeitraums von 24 Monaten an den unmittelbaren Folgen der PML, woraus sich eine Mortalitätsrate von 32 % ergibt. Davon betrug die Dauer von Beginn der PML bis zum Tod bei 3 Patient*innen weniger als 6 Monate.
In der Kohorte von *Iacobaeus et al.* wurde nach einer Follow-up-Zeit von 24 Monaten eine Mortalitätsrate von 74 % (n=80) festgestellt. Die durchschnittliche Dauer vom Beginn der PML bis zum Tag lag bei 4 Monaten (66). In der Kohortenstudie von *Anand et al.* verstarben 63 der 90 Patient*innen (70%), die über einen Zeitraum von 25 Jahren verfolgt wurden (68). In der Literatur werden weiterhin Unterschiede zwischen den verschiedenen Grunderkrankungen beschrieben. In der Kohorte aus Schweden verstarben 88 % der Patient*innen mit einer hämatologisch-onkologischen Grunderkrankung, während in der Gruppe der Autoimmunerkrankungen eine Sterblichkeit von 43 % (n=10) beobachtet wurde (66). Die Mortalitätsrate bei den HIV-Infizierten lag bei 85 % (n=28). Andere Studien berichten von einer Mortalität von 30 % innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose und bis zu 50 % nach 2 Jahren in der Gruppe der HIV-Infizierten (12). Abgegrenzt wird zusätzlich die Zeit vor der Einführung der ART, in der es eine Sterblichkeit von über 90 % innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose zu verzeichnen gab (10). Die höchste Mortalität wird allerdings in der Gruppe der hämatologischen Erkrankungen beobachtet. Bei diesen Patient*innen wurde eine Mortalität von 90 % innerhalb von 2 Monaten nach Diagnosestellung beschrieben. Eine Erklärung ist die Schwere der Grunderkrankung, der Gebrauch von Chemotherapeutika und die unter Umständen späte Diagnose der

Erkrankung (20). Diese Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen der vorliegenden Studie. Die Überlebensrate bei Patient*innen mit hämatologisch-onkologischer Grunderkrankung lag im beobachteten Zeitraum lediglich bei 20 %, während die Überlebensraten bei HIV-Patient*innen 64 % betrugen. Vergleichsweise geringer liegt die Sterblichkeit in der Gruppe der MS Erkrankten. In einer Studie mit 517 PML Patient*innen und einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren, kam es zu 119 Todesfällen (23 %). Anzumerken ist dabei, dass ein Großteil der Überlebenden bleibende Schäden im Sinne von neurologischen Einschränkungen berichtet (81). In dieser Studie verstarb ein MS-Patient im beobachteten Zeitraum (n=1/5; 20 %).

Deutlich wird, dass es sich bei der PML um eine schwerwiegende Erkrankung mit einer hohen Mortalität handelt, die innerhalb von kurzer Zeit zum Tod führen kann.

4.8 Limitationen der Studie

Diese Studie weist mehrere Limitationen auf. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnten nur 37 Patient*innen in die Studie eingeschlossen werden. Da es sich um eine retrospektive Datenanalyse handelt, können fehlende Daten, wie z.B. Laborparameter oder MRT-Befunde im Nachhinein nicht eruiert werden. Die Diagnose PML wurde durch den behandelnden Arzt gestellt und durch die Suche nach der entsprechenden ICD-Diagnose in die Studie aufgenommen. Fälschlicherweise nicht als PML klassifizierte Patient*innen konnten so nicht in die Studie mit aufgenommen werden. Es ist also anzunehmen, dass die tatsächliche Zahl an PML-Fällen in dem genannten Zeitraum höher war. Patient*innen, die irrtümlicherweise die ICD-Diagnose PML erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurde die Richtigkeit der Diagnose durch das Klassifikationssystem der American Academy of Neurology (AAN) überprüft (29). Patient*innen, bei denen die Diagnose nach diesem Schema als unwahrscheinlich eingeschätzt wurde, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Bei insgesamt 10 Patient*innen lagen keine Follow-up Daten vor. Aussagen über den weiteren Verlauf dieser Patient*innen können nicht getroffen werden.

Zusammenfassung

Die Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene, durch das JC-Virus verursachte demyelinisierende Erkrankung des ZNS. Sie betrifft vor allem immunsupprimierte Patientinnen und ist trotz moderner Therapien mit hoher Mortalität assoziiert. Ziel dieser Arbeit war es, klinische Charakteristika, Diagnostik, Therapieansätze und den Krankheitsverlauf von PML-Patientinnen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zu analysieren.

Es wurde eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie durchgeführt. Eingeschlossen waren 37 Patient*innen mit gesicherter oder wahrscheinlicher PML-Diagnose zwischen 2013 und 2019. Erfasst wurden demografische Daten, klinische Präsentation, Diagnostik (MRT, Liquor, Biopsie), Laborwerte, Grunderkrankungen sowie Therapieversuche und Überleben.

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 51 Jahre; 73 % der Betroffenen waren Männer. HIV-Infektion stellte mit 46 % die häufigste Grunderkrankung dar, gefolgt von Multipler Sklerose (13 %) und Sarkoidose (13 %). Die Ein-Jahres-Mortalität lag insgesamt bei 32 %. Am höchsten war sie bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen (80 %), am niedrigsten bei HIV (24 %) und Autoimmunerkrankungen (20 %). PML-spezifische Therapieversuche (z. B. *Mirtazapin, Maraviroc*, IL-7, PD1-Inhibitoren) kamen bei 35 % der Patient*innen zum Einsatz, ein konsistenter Überlebensvorteil ließ sich jedoch nicht nachweisen.

Die PML bleibt eine schwerwiegende Erkrankung mit hoher Mortalität. Das Überleben variiert je nach Grunderkrankung deutlich und ist insbesondere bei hämatologischen Erkrankungen ungünstig. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnostik und legen nahe, dass neue therapeutische Ansätze systematisch in größeren Studien evaluiert werden sollten.

Abstract

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare demyelinating disease of the central nervous system caused by the JC virus, predominantly affecting immunosuppressed patients. Despite advances in diagnostics, the prognosis remains poor. The aim of this study was to analyze the clinical characteristics, risk factors, diagnostic approaches, therapeutic strategies, and outcomes of PML patients treated at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf.

A retrospective single-center cohort study was conducted. Thirty-seven patients with confirmed or probable PML diagnosed between 2013 and 2019 were included. Demographic data, underlying diseases, clinical presentation, imaging, cerebrospinal fluid (CSF) and laboratory parameters, treatment approaches, and survival outcomes were systematically assessed.

The mean age at diagnosis was 51 years; 73% of patients were male. HIV infection represented the most frequent underlying condition (46%), followed by multiple sclerosis (13%) and hematologic malignancies (13%). Overall one-year mortality was 32%. Survival varied markedly depending on the underlying disease: patients with hematologic malignancies had the highest mortality (80%), whereas HIV-positive patients (24%) and those with autoimmune disorders including multiple sclerosis (20%) showed more favorable outcomes. PML-specific treatment attempts, including mirtazapine, maraviroc, IL-7, PD-1 inhibitors, and immunoglobulins, were administered in 35% of patients but did not result in a consistent survival benefit.

PML remains a severe and often fatal disease with a high mortality rate. Survival strongly depends on the underlying disease and is particularly poor in patients with hematologic malignancies. These findings highlight the importance of early diagnosis and emphasize the urgent need for prospective studies to evaluate novel therapeutic strategies.

Literaturverzeichnis

1. Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: a review. J Infect. 2014;68 Suppl 1:S2-8.
2. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. Lancet Neurol. 2010;9(4):425-37.
3. Anne-Sophie LH, Flore R. Polyomavirus JC et leucoencéphalopathie multifocale progressive. Virologie. 2016;20(3):174-87.
4. Alstadhaug KB, Myhr KM, Rinaldo CH. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Tidsskr Nor Laegeforen. 2017;137(23-24).
5. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, Gee GV, Eash S, Manley K, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. Science. 2004;306(5700):1380-3.
6. Khalili A, Craigie M, Donadoni M, Sariyer IK. Host-Immune Interactions in JC Virus Reactivation and Development of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). J Neuroimmune Pharmacol. 2019;14(4):649-60.
7. Hirsch HH, Kardas P, Kranz D, Leboeuf C. The human JC polyomavirus (JCPyV): virological background and clinical implications. Apmis. 2013;121(8):685-727.
8. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP, Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. Brain. 1958;81(1):93-111.
9. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. Lancet. 1971;1(7712):1257-60.
10. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. J Neurovirol. 1998;4(1):59-68.
11. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, et al. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. Ann Neurol. 2004;55(3):320-8.
12. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, Garzoni C, Cavassini M, Fux CA, et al. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. Clin Infect Dis. 2009;48(10):1459-66.
13. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2009;60(12):3761-5.
14. Snopkova S, Stourac P, Fasanekova L, Mihalcin M, Havlickova K, Svacinka R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy - epidemiology, immune response, clinical differences, treatment. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2019;68(1):24-31.
15. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. Neurodegener Dis. 2008;5(1):16-22.
16. Wattjes MP, Wijburg MT, van Eijk J, Frequin S, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, et al. Inflammatory natalizumab-associated PML: baseline characteristics, lesion evolution and relation with PML-IRIS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(5):535-41.
17. Houff SA, Berger JR. The bone marrow, B cells, and JC virus. Journal of NeuroVirology. 2008;14(5):341-3.
18. Neff RT, Hurst FP, Falta EM, Bohen EM, Lentine KL, Dharnidharka VR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and use of mycophenolate mofetil after kidney transplantation. Transplantation. 2008;86(10):1474-8.
19. Nelson SML, Nguyen TM, McDonald JWD, MacDonald JK. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018(8).
20. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. Ther Adv Neurol Disord. 2015;8(6):255-73.

21. Jing D, Oelschlaegel U, Ordemann R, Holig K, Ehninger G, Reichmann H, et al. CD49d blockade by natalizumab in patients with multiple sclerosis affects steady-state hematopoiesis and mobilizes progenitors with a distinct phenotype and function. Bone Marrow Transplant. 2010;45(10):1489-96.
22. Vukusic S, Rollot F, Casey R, Pique J, Marignier R, Mathey G, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. JAMA Neurol. 2019.
23. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. Mult Scler. 2012;18(2):143-52.
24. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012;366(20):1870-80.
25. Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. Annu Rev Med. 2010;61:35-47.
26. Focosi D, Tuccori M, Maggi F. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies: What do we know after 20 years of rituximab. Rev Med Virol. 2019;29(6):e2077.
27. Norris LB, Georgantopoulos P, Rao GA, Haddock KS, Bennett CL. Association between rituximab use and progressive multifocal leukoencephalopathy among non-HIV, non-Hodgkin lymphoma Veteran's Administration patients. American Society of Clinical Oncology; 2014.
28. Norris LB, Georgantopoulos P, Rao GA, Sartor AO, Bennett CL. Rituximab is associated with increased risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy developing among non-HIV-infected Veterans with Chronic Lymphocytic Leukemia. American Society of Clinical Oncology; 2015.
29. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koralnik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. Neurology. 2013;80(15):1430-8.
30. Cinque P, Koralnik IJ, Clifford DB. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a consensus terminology. J Neurovirol. 2003;9 Suppl 1:88-92.
31. Iacobaeus E, Ryschkewitsch C, Gravell M, Khademi M, Wallstrom E, Olsson T, et al. Analysis of cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid cells from patients with multiple sclerosis for detection of JC virus DNA. Mult Scler. 2009;15(1):28-35.
32. Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, Tate LG, Bell MD, Limonte LP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. Radiology. 1993;187(1):233-40.
33. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. Lancet Neurol. 2010;9(4):438-46.
34. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2012;72(5):779-87.
35. Bell DJ. https://radiopaedia.org/articles/progressive-multifocal-leukoencephalopathy#nav_radiographic-features. 2023.
36. Alstadhaug KB, Croughs T, Henriksen S, Leboeuf C, Sereti I, Hirsch HH, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7. JAMA Neurol. 2014;71(8):1030-5.

37. Sarbu N, Shih RY, Jones RV, Horkayne-Szakaly I, Oleaga L, Smirniotopoulos JG. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. Radiographics. 2016;36(5):1426-47.
38. Clifford DB, Arribas JR, Storch GA, Tourtellote W, Wippold FJ. Magnetic resonance brain imaging lacks sensitivity for AIDS associated cytomegalovirus encephalitis. J Neurovirol. 1996;2(6):397-403.
39. Gray F, Belec L, Lescs MC, Chretien F, Ciardi A, Hassine D, et al. Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immune deficiency syndrome. Brain. 1994;117 (Pt 5):987-99.
40. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). J Neurovirol. 2003;9 Suppl 1:47-53.
41. Atwood WJ. A combination of low-dose chlorpromazine and neutralizing antibodies inhibits the spread of JC virus (JCV) in a tissue culture model: implications for prophylactic and therapeutic treatment of progressive multifocal leukencephalopathy. J Neurovirol. 2001;7(4):307-10.
42. Verma S, Cikurel K, Koralnik IJ, Morgello S, Cunningham-Rundles C, Weinstein ZR, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. J Infect Dis. 2007;196(5):709-11.
43. Kharfan-Dabaja MA, Ayala E, Greene J, Rojiani A, Murtagh FR, Anasetti C. Two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. Bone Marrow Transplant. 2007;39(2):101-7.
44. Maginnis MS, Nelson CD, Atwood WJ. JC polyomavirus attachment, entry, and trafficking: unlocking the keys to a fatal infection. J Neurovirol. 2015;21(6):601-13.
45. Nelson CD, Derdowski A, Maginnis MS, O'Hara BA, Atwood WJ. The VP1 subunit of JC polyomavirus recapitulates early events in viral trafficking and is a novel tool to study polyomavirus entry. Virology. 2012;428(1):30-40.
46. Hou J, Major EO. The efficacy of nucleoside analogs against JC virus multiplication in a persistently infected human fetal brain cell line. J Neurovirol. 1998;4(4):451-6.
47. Bernhoff E, Gutteberg TJ, Sandvik K, Hirsch HH, Rinaldo CH. Cidofovir inhibits polyomavirus BK replication in human renal tubular cells downstream of viral early gene expression. Am J Transplant. 2008;8(7):1413-22.
48. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. N Engl J Med. 1998;338(19):1345-51.
49. Marra CM, Rajicic N, Barker DE, Cohen BA, Clifford D, Donovan Post MJ, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. Aids. 2002;16(13):1791-7.
50. Przepiorka D, Jaeckle KA, Birdwell RR, Fuller GN, Kumar AJ, Huh YO, et al. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with low-dose interleukin-2. Bone Marrow Transplant. 1997;20(11):983-7.
51. Buckanovich RJ, Liu G, Stricker C, Luger SM, Stadtmauer EA, Schuster SJ, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for refractory Hodgkin's lymphoma complicated by interleukin-2 responsive progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Hematol. 2002;81(7):410-3.
52. Patel A, Patel J, Ikwuagwu J. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4+ lymphocytopenia. J Antimicrob Chemother. 2010;65(12):2697-8.
53. Pardo M, Marriott E, Moliner MC, Quiroga JA, Carreño V. Risks and benefits of interferon-alpha in the treatment of hepatitis. Drug Saf. 1995;13(5):304-16.

54. Huang SS, Skolasky RL, Dal Pan GJ, Royal W, 3rd, McArthur JC. Survival prolongation in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy treated with alpha-interferon: an observational study. J Neurovirol. 1998;4(3):324-32.
55. Chowdhury N, Drake CG. Kidney Cancer: An Overview of Current Therapeutic Approaches. Urol Clin North Am. 2020;47(4):419-31.
56. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2019;380(17):1597-605.
57. Garcia CR, Jayswal R, Adams V, Anthony LB, Villano JL. Multiple sclerosis outcomes after cancer immunotherapy. Clin Transl Oncol. 2019;21(10):1336-42.
58. Grimm J, Martin R, Combaluzier B, Jelcic I. Recombinant human antibodies for therapy and prevention of polyomavirus-related diseases. Google Patents; 2017.
59. Balduzzi A, Lucchini G, Hirsch HH, Basso S, Cioni M, Rovelli A, et al. Polyomavirus JC-targeted T-cell therapy for progressive multiple leukoencephalopathy in a hematopoietic cell transplantation recipient. Bone Marrow Transplant. 2011;46(7):987-92.
60. Berzero G, Basso S, Stoppini L, Palermo A, Pichiecchio A, Paoletti M, et al. Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2021;89(4):769-79.
61. Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. Neurotherapeutics. 2017;14(4):961-73.
62. Bowen L, Nath A, Smith B. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome. Handb Clin Neurol. 2018;152:167-76.
63. Harrison DM, Newsome SD, Skolasky RL, McArthur JC, Nath A. Immune reconstitution is not a prognostic factor in progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neuroimmunol. 2011;238(1-2):81-6.
64. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006;57(2):167-70.
65. Martinez JV, Mazziotti JV, Efron ED, Bonardo P, Jordan R, Sevlever G, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: A treatable disorder. Neurology. 2006;67(9):1692-4.
66. Iacobaeus E, Burkill S, Bahmanyar S, Hakim R, Bystrom C, Fored M, et al. The national incidence of PML in Sweden, 1988-2013. Neurology. 2018;90(6):e498-e506.
67. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. Curr Opin Neurol. 2018;31(6):752-9.
68. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(6).
69. Jamilloux Y, Neel A, Lecouffe-Desprets M, Fevre A, Kerever S, Guillon B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with sarcoidosis. Neurology. 2014;82(15):1307-13.
70. Graf LM, Rosenkranz SC, Hölzemer A, Hagel C, Goebell E, Jordan S, et al. Clinical Presentation and Disease Course of 37 Consecutive Cases of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) at a German Tertiary-Care Hospital: A Retrospective Observational Study. Frontiers in Neurology. 2021;12(9).
71. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Cauda R, De Luca A. Reduced Rate of Diagnostic Positive Detection of JC Virus DNA in Cerebrospinal Fluid in Cases of Suspected Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Era of Potent Antiretroviral Therapy. Journal of Clinical Microbiology. 2005;43(8):4175-7.

72. Ferrante P, Omodeo-Zorini E, Caldarelli-Stefano R, Mediati M, Fainardi E, Granieri E, et al. Detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. Mult Scler. 1998;4(2):49-54.
73. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. J Infect Dis. 2009;199(1):77-83.
74. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine Use in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Archives of Neurology. 2009;66(2):255-8.
75. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. CNS Drug Rev. 2001;7(3):249-64.
76. Sospedra M, Schippling S, Yousef S, Jelcic I, Bofill-Mas S, Planas R, et al. Treating Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Interleukin 7 and Vaccination With JC Virus Capsid Protein VP1. Clinical Infectious Diseases. 2014;59(11):1588-92.
77. Walter O, Treiner E, Bonneville F, Mengelle C, Vergez F, Lerebours F, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab. N Engl J Med. 2019;380(17):1674-6.
78. Pawlitzki M, Schneider-Hohendorf T, Rolfes L, Meuth SG, Wiendl H, Schwab N, et al. Ineffective treatment of PML with pembrolizumab: Exhausted memory T-cell subsets as a clue? Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(6):e627.
79. Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I, Araujo D, Arbour N, Bar-Or A. Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. N Engl J Med. 2014;370(5):486-8.
80. Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, De Rossi N, Lugaresi A, Capobianco M, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? J Neurol Sci. 2017;378:233-7.
81. ClinicSpeak (2015) Natalizumab PML update -Q4 2015 [Available from: http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2015/01/clinicspeak-natalizumab-pml-update-q4.html.

Abkürzungsverzeichnis

ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
Agno	Agnoprotein
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AIH	Autoimmunhepatitis
AML	Akute myeloische Leukämie
ANN	American Academy of Neurology
ART	Antiretrovirale Therapie
CCR5	C-C Chemokinrezeptor-Antagonist Typ 5
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CRP	C-reaktives Protein
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DWI	Diffusion weighted imaging
EAI	Enzymimmunoassays
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
HAI	Hämagglutinationshemmung
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IL-2	Interleukin 2
IL-7	Interleukin 7
IRIS	Inflammatorisches Immunrekonstruktionssyndrom
JC-Virus	John-Cunningham-Virus
MM	Multiples Myelom
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NCCR	Nicht-codierende Region
NHL	Non Hodgkin-Lymphom
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD1	Programmed cell death protein 1
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

SV40	Simian Virus 40 Protein
SZT	Stammzelltransplantation
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer systemischer Shunt
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor α
VCAM	Vaskuläres Zelladhäsionsmolekül
VP	Virus Capsid-Proteine
ZNA	Zentrale Notaufnahme
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung des JC-Virus-Genoms, modifiziert von L'Honneur et al. (3), ... 8
Abbildung 2 Infektionsverlauf PML, eigene Abbildung basierend auf Tan et al. (2), ... 10
Abbildung 3 Historische Entwicklung PML, eigene Abbildung basierend auf Astrom et al., Berger et al., Engelhardt et al.(8, 10, 15), ... 12
Abbildung 4 Auswahl des Patient*innenkollektivs 26
Abbildung 5 cMRT einer PML-Patientin mit Sharp Syndrom im Vergleich innerhalb von drei Monaten 31
Abbildung 6 Stereotaktisches Biopsat eines PML-Patienten 32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Bestimmung der Diagnosewahrscheinlichkeit 18
Tabelle 2 Mortalität im Vergleich zwischen den Grunderkrankungen aller Patienten (n=37) 29
Tabelle 3 Detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika in der Gruppe der MS-Patient*innen (n=5) 36
Tabelle 4 Detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika in der Gruppe der hämato-onkologischen Patient*innen (n=5) 39
Tabelle 5 Detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika in der Gruppe der Sarkoidose Patient*innen (n=5) 43
Tabelle 6 Detaillierte Darstellung der Patientencharakteristika in der Gruppe der "anderweitige Grunderkrankungen" (n=5) 46

Veröffentlichungen

Im Rahmen meiner wissenschaftlichen Tätigkeit entstand folgende Publikation:

Graf LM, Rosenkranz SC, Hölzemer A, Hagel C, Goebell E, Jordan S, Friese MA, Addo MM, Schulze Zur Wiesch J, Beisel C. Clinical Presentation and Disease Course of 37 Consecutive Cases of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) at a German Tertiary-Care Hospital: A Retrospective Observational Study. Front Neurol. 2021 Feb 4;12:632535. doi: 10.3389/fneur.2021.632535. PMID: 33613439; PMCID: PMC7890249.

Erklärung Eigenanteil

Die Arbeit wurde unter Betreuung von Dr. Claudia Beisel und Prof. Dr. Julian Schulze Zur Wiesch durchgeführt.

Im Rahmen dieser retrospektiven Promotion wurden bereits erhobene Daten systematisch ausgewertet und in eine übergreifende wissenschaftliche Fragestellung eingeordnet. Der Eigenanteil der Promovendin umfasst alle wesentlichen Schritte des wissenschaftlichen Arbeitsprozesses und lässt sich wie folgt darstellen:

- Konzeption und Planung: Die übergeordnete Forschungsfrage sowie die Zielsetzung der Arbeit wurden mit Hilfe von Frau Dr. Beisel entwickelt. Die Auswahl der relevanten Variablen und Untersuchungsgruppen erfolgte unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Kriterien und Forschungsziele.
- Datenerhebung: Die Erhebung der Daten wurde eigenverantwortlich durchgeführt bzw. koordiniert, einschließlich der Organisation des Erhebungsprozesses, der Dokumentation sowie der Sicherstellung der Datenqualität.
- Datenaufbereitung und -analyse: Die erhobenen Daten wurden eigenständig aufbereitet, plausibilisiert und analysiert. Die Auswahl der Methoden sowie deren Anwendung und Interpretation erfolgten durch die Promovendin.
- Zusammenführung und Interpretation: Die Ergebnisse wurden in den Kontext der übergeordneten Forschungsfrage eingeordnet, kritisch diskutiert und im Lichte aktueller wissenschaftlicher Literatur interpretiert. Auf dieser Grundlage wurden eigenständig Schlussfolgerungen sowie Implikationen für Forschung und Praxis abgeleitet.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich auf dem Weg dieser Promotion begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Frau Dr. Beisel, für ihre fachliche Kompetenz, ihre verlässliche Unterstützung und ihre stets klaren, konstruktiven Rückmeldungen. Ihre Begleitung war für mich eine große fachliche wie menschliche Bereicherung und hat diese Arbeit entscheidend geprägt.

Meinem Dank gilt außerdem meinem Doktorvater, Prof. Schulze Zur Wiesch, dessen Begleitung und Förderung diese Promotion ermöglicht haben.

Meinen Eltern danke ich von Herzen für ihre unerschütterliche Unterstützung, ihren Rückhalt und ihr Vertrauen in mich – nicht nur während der Promotion, sondern auf meinem gesamten bisherigen Weg. Ihre Ermutigung war und ist mir eine große Stütze.

Ein besonderer Dank gilt auch meinem Freund, Christopher Banerjee, der mir in den intensiven Phasen dieser Arbeit mit Geduld, Verständnis und liebevoller Unterstützung zur Seite stand.

Allen Genannten gilt mein aufrichtiger Dank.