

Info!

Die im Vortrag gezeigten Laborbefunde dienen der Verdeutlichung der fachlichen Inhalte.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass entsprechende Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik ausschließlich durch den Behandler oder das Krankenhaus erfolgt.

Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Referentin erklärt, dass zu den Inhalten der Veranstaltung kein Interessenkonflikt vorliegt.

Autoantikörper-assoziierte neurologische Syndrome

eine Kurzübersicht

Dr. rer. nat. Brit Kieselbach

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

Antikörper-assoziierte Syndrome

Zentrales Nervensystem

Erworbene demyelinisierende Erkrankungen (Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, MOG-Enzephalomyelitis)

Limbische Enzephalitiden

Kleinhirnsyndrome

Stiff-Person-Syndrom

Peripheres Nervensystem

Immun-NP

Vaskulitische NP,
NP bei Kollagenosen, RA

Paraneoplastische PNP

Myasthenia gravis,
Lambert-Eaton-Syndrom

Neuromyotonie

Antikörper-assoziierte Syndrome

Zentrales Nervensystem

Demyelinisierende Erkrankungen

(**Multiple Sklerose,**
Neuromyelitis optica, MOG-
Enzephalomyelitis)

Limbische Enzephalitiden

Kleinhirnsyndrome

Stiff-Person-Syndrom

Peripheres Nervensystem

Immun-NP

Vaskulitische NP,
NP bei Kollagenosen, RA

Paraneoplastische PNP

Myasthenia gravis,
Lambert-Eaton-Syndrom

Neuromyotonie

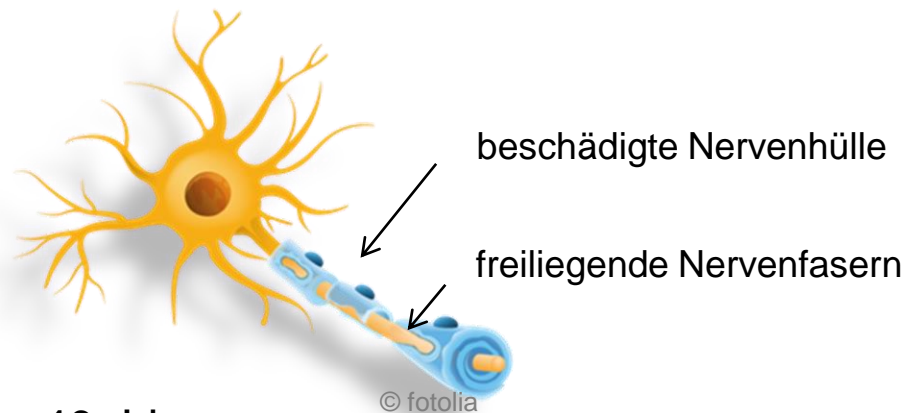
Multiple Sklerose

Ätiologie:

- unbekannt

Pathogenese:

- multifaktorielle Krankheitsentstehung (Genetik und Umwelteinflüsse)
- immunvermittelte Schädigung → autoimmune T-Zellen richten sich gegen Myelinbestandteile



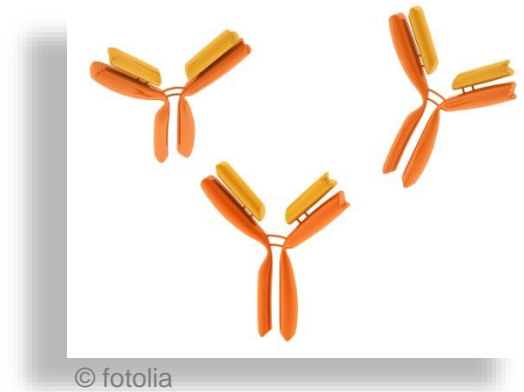
Symptome:

- Erstersymptome zw. 20. – 40. Lj
- oft viele Jahre bis zur Manifestation von ersten leichten Sehstörungen, Gangunsicherheit oder starker Müdigkeit

Multiple Sklerose

Bestimmung von Autoantikörpern:

- **MBP-AAk** oder **MOG-AAk** bleibt umstritten



Weitere Blutuntersuchungen:

- MS-spezifische Biomarker nicht bekannt
- gängige Entzündungsparameter (Leukozytenanzahl, BSG, CRP) können normwertig sein (auch während eines Schubes)

Liquordiagnostik:

- Oligoklonale Banden bei über 95 % der Patienten nachweisbar

Wichtige Differentialdiagnose: Neuromyelitis optica (Devic–Syndrom)!

Neuromyelitis optica (NMO):

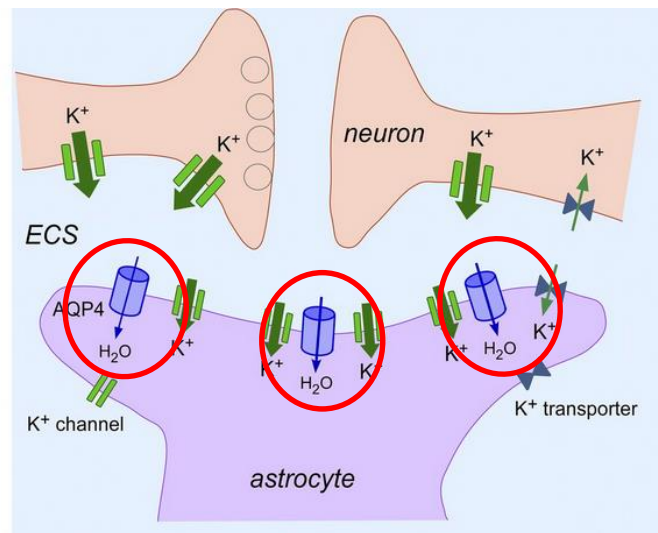
rezidivierende entzündliche Erkrankung, die zur Demyelinisierung der Sehnerven und des Rückenmarks führt:

- akute Sehstörungen (Erblindung)
 - Muskelschwäche bzw. Lähmung
 - Kontrollverlust von Darm- und Harnblase
-
- **NMO ist eine eigenständige Erkrankung!**
 - eher B-Zell-vermittelt
 - Diagnosestellung durch Nachweis der Aquaporin 4-AAk

Wichtige Differentialdiagnose: Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom)!

Aquaporin 4-AAk:

- vermitteln Zerstörung der Astrozyten (Zelllyse, Demyelinisierung, axonale Schädigung)
- sind in bis zu 90 % der Fälle bei einer NMO, aber **nie bei MS** oder anderen neurologischen Erkrankungen nachweisbar!



Befundbeispiel



Ärztlicher Befundbericht

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Aquaporin 4-AAk i.S. (IFT)	1:1000		< 1:10

Interpretation:

- Aquaporin-4-AAk sind diagnostische, spezifische Marker der Neuromyelitis optica (NMO).
- Diese AAk sind bei ca. 90% der Patienten mit NMO zu finden, jedoch niemals bei der Multiplen Sklerose (MS) oder anderen neurologischen Erkrankungen.
- Die AAk-Konzentration kann mit der Krankheitsaktivität korrelieren.

- **Aquaporin 4-AAk sind hochspezifische Marker der NMO!**

Antikörper-assoziierte Syndrome

Zentrales Nervensystem

Erworbene demyelinisierende Erkrankungen (Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, MOG-Enzephalomyelitis)

Limbische Enzephalitiden

Kleinhirnsyndrome

Stiff-Person-Syndrom

Peripheres Nervensystem

Immun-NP

Vaskulitische NP,
NP bei Kollagenosen, RA

Paraneoplastische PNP

Myasthenia gravis,
Lambert-Eaton-Syndrom

Neuromyotonie

Eisbär Knut wurde nur 4 Jahre alt...(2011)



© wikipedia

Anti-NMDA Receptor Encephalitis in the Polar Bear (*Ursus maritimus*) Knut

H. Prüss^{1,2*}, J. Leubner^{1*}, N. K. Wenke¹, G. Á. Czirják³, C. A. Szentiks³ & A. D. Greenwood³

→ Erstdiagnose: „Enzephalitis ohne Erregernachweis“



Liquor-Untersuchung:

Nachweis von Autoantikörpern gegen NMDA-Rezeptor
(NMDA = N-Methyl-D-Aspartat = AS-Derivat)



autoimmune Enzephalitis

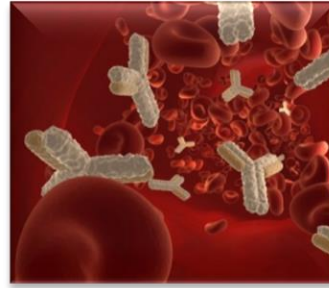
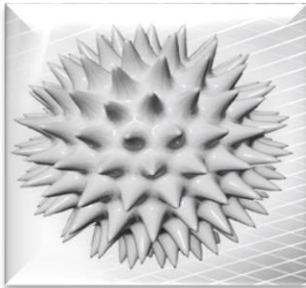
→ NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

- ca. 80 % der Erkrankten sind Frauen und Mädchen
- durchschnittliches Erkrankungsalter: ca. 21 Jahre

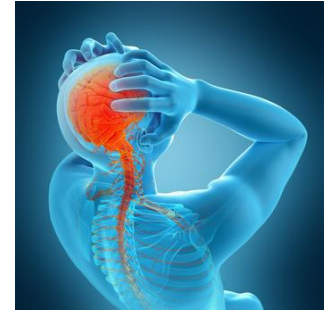
Enzephalitis

hervorgerufen durch:

- Viren (z.B. Herpesviren, CMV, Masern, Röteln,...)
- Bakterien (z.B. Syphiliserreger, Borrelien)
- Parasiten
- Autoimmunreaktion



Wie äußert sich eine Enzephalitis ?



© fotolia

- Grippeähnliche Symptome
(Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Gelenkschmerzen, Übelkeit und Erbrechen)
- Neurologische Ausfälle
(Verwirrtheit, Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderungen,)
- Krampfanfälle

NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

- 2007 erstmalig beschrieben
(ca. 10 Fälle; aktuell > 1000 Fälle)
- jährlich 1/100.000 von Autoimmunenenzephalitis betroffen
- v.a. bei jungen Frauen mit Ovarialteratom (~50%)



de.wikipedia.org

Abb.: Gewebe mit Zähnen, Haut und Haaren aus einem Teratom des Eierstocks

- auch bei Männern und Kindern
- häufigste Autoimmunenenzephalitis

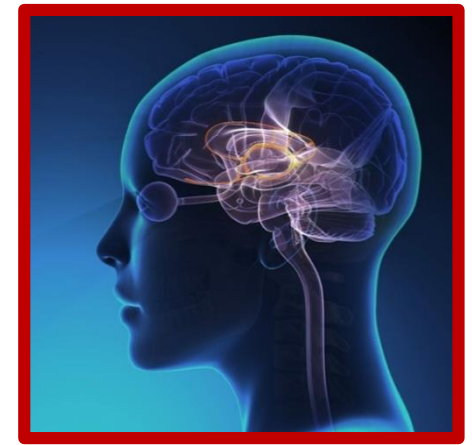
NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

- zählt zu den **limbischen Enzephalitiden**



das limbisches System steuert:

- Emotionen (wie Angst, Liebe, Wut)
- Antrieb
- Lernen und Gedächtnis
- vegetative Regulation der Nahrungsaufnahme, Verdauung und Fortpflanzung

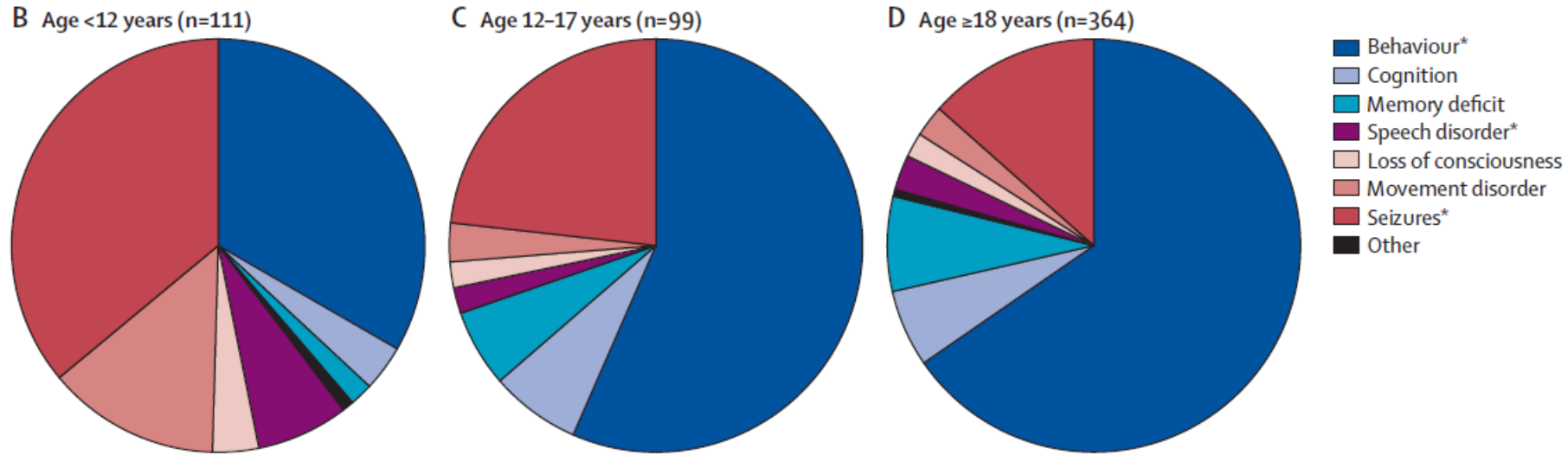


ready-to-win.com/tag/limbisches-system

Entzündungen des limbischen Systems können eine Vielzahl von Symptomen verursachen.

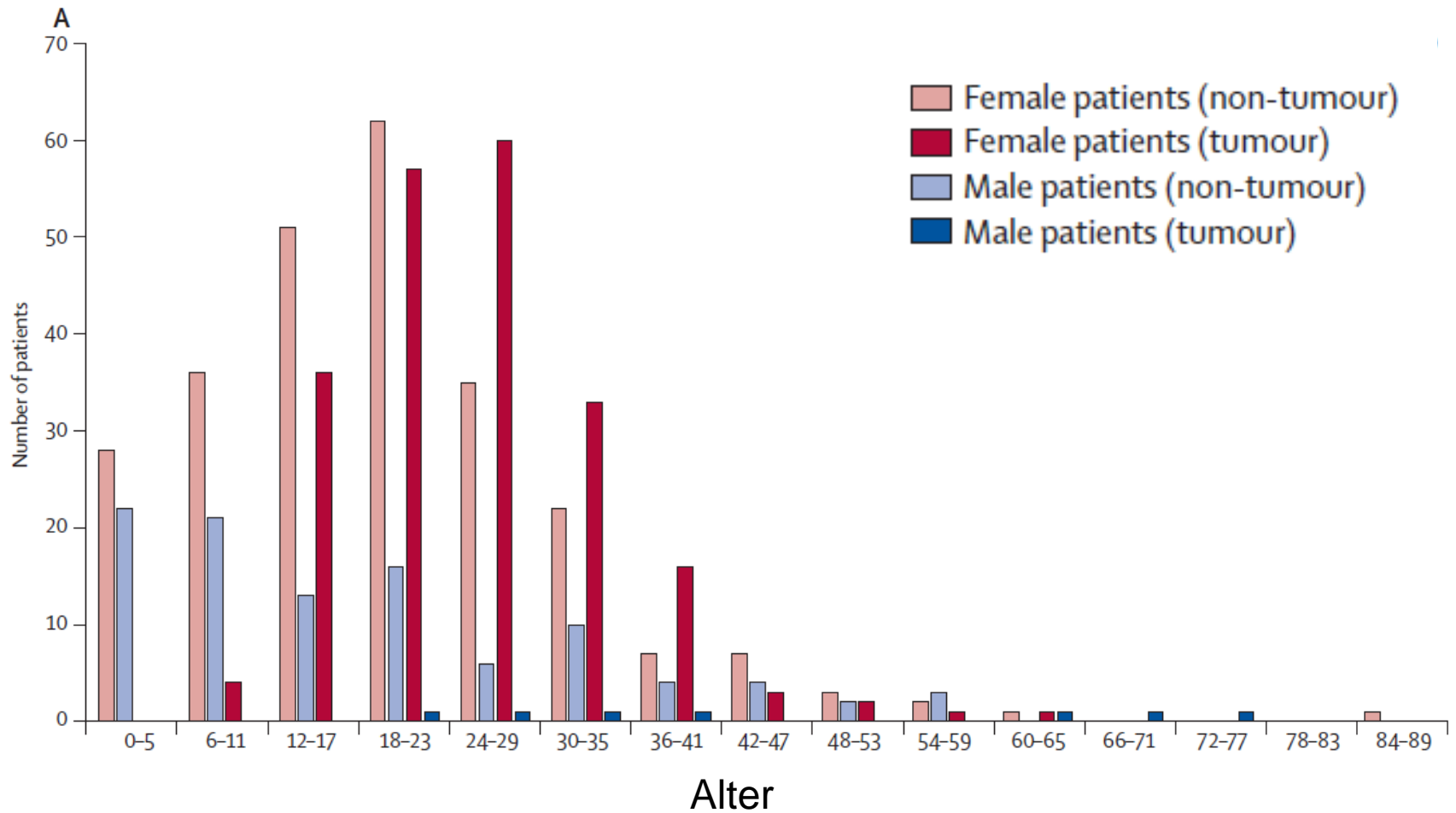
- Fieber, Kopfschmerz (leicht), Schlaflosigkeit, Verwirrtheit
- Angst, Erregung, Schizophrenie
Denkstörungen (Wahn), Halluzinationen (visuell, akustisch)
- epileptische Anfälle
- Bewusstseinsstörungen (Benommenheit, Bewegungsstarre, Koma)
- Bewegungsstörungen
- Schluckstörungen
- Atemstörungen (Hypoventilation)
- Herzrhythmusstörungen

Verteilung der ersten Symptome der Patienten



- Krampfanfälle und
- Persönlichkeitsveränderungen

Patientenalter bei Erkrankungsbeginn



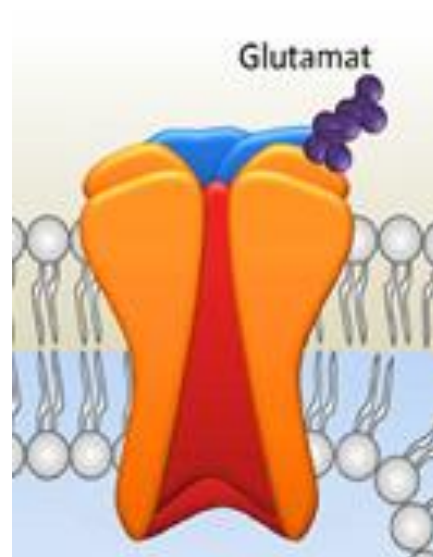
Oft Psychiatrie! V.a. Drogen- oder Alkohol-induzierte
Psychose... → **rasche Diagnose notwendig!**



Nachweis von **NMDA-Rezeptor-Autoantikörpern**

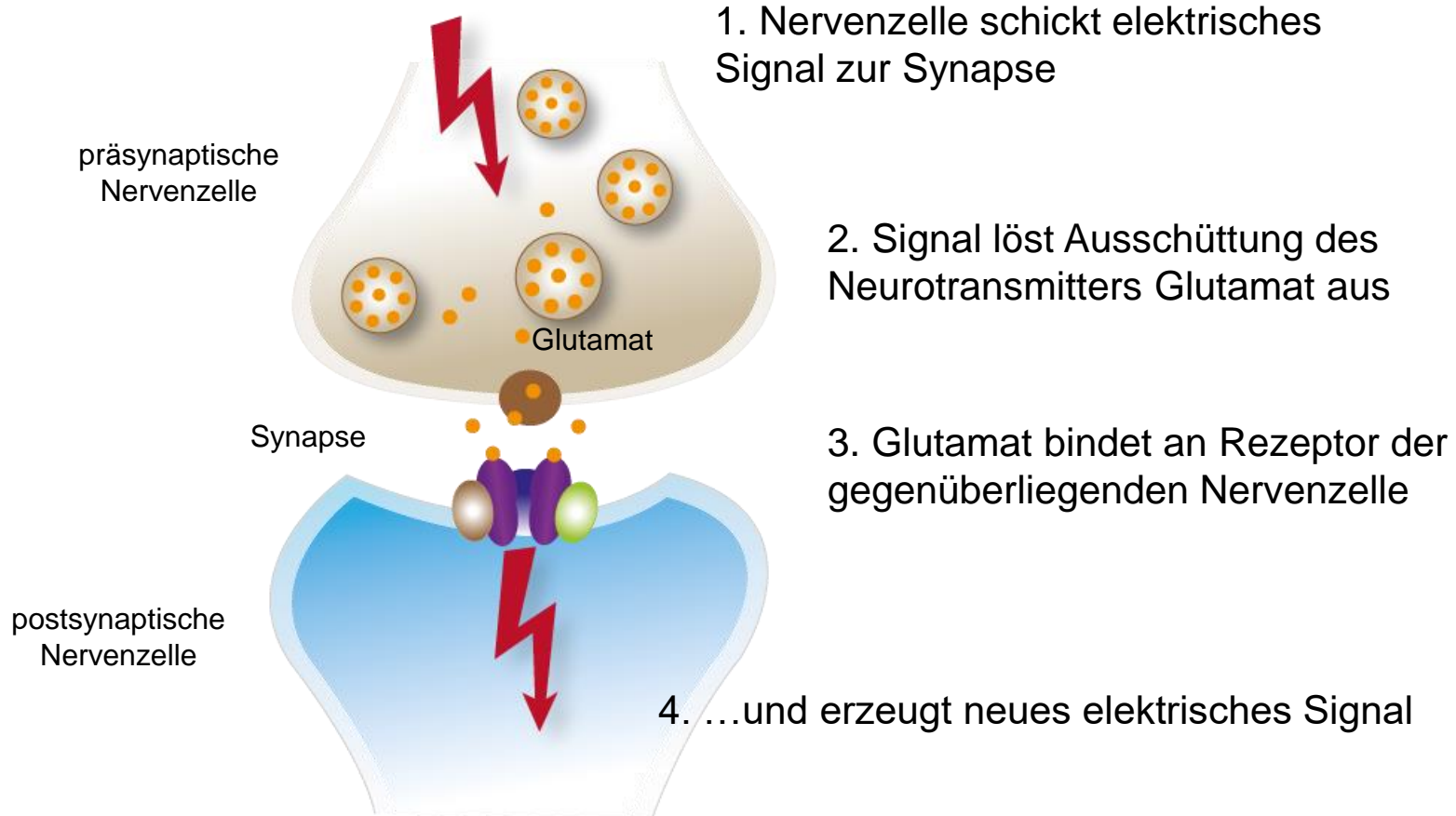
Was sind NMDA-Rezeptoren?

- Transmembranprotein (Ionenkanal) in der Neuronen-Zellmembran
- Vorkommen: v.a. im ZNS (v.a. Hippocampus und Großhirn)



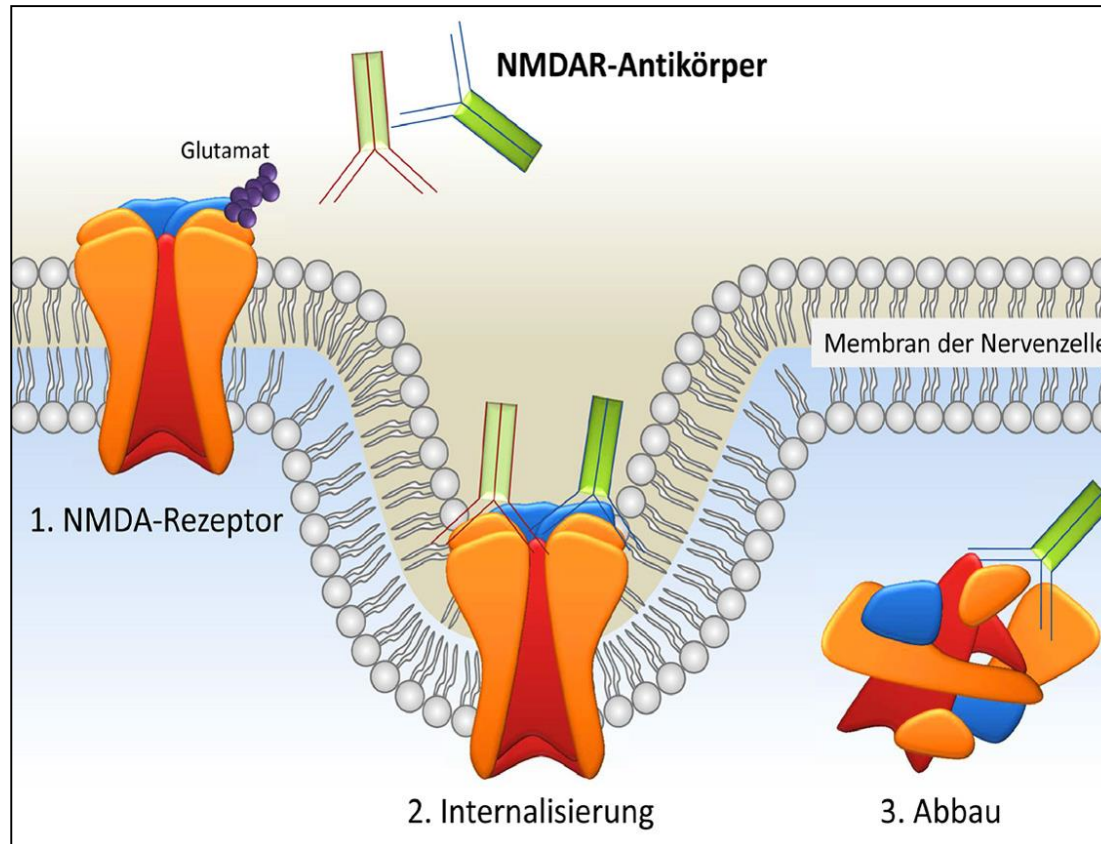
- gehört zur Gruppe der Glutamat-Rezeptoren
- Aktivierung durch Glutamat (erregender Neurotransmitter im ZNS)

NMDA-Rezeptoren geben Reize zwischen Nervenzellen weiter.



Dadurch erst Lernen, Gedächtnis, Emotionen / Psyche, Impulskontrolle möglich!

Autoantikörper gegen NMDA-Rezeptoren wirken direkt pathogen.



- Verringerung der Rezeptordichte
- elektrische Funktion des Neurons schwer gestört

NMDA-Rezeptor-Autoantikörper

- Antikörper vom Typ IgG
- keine falsch positiven Befunde
- Nachweis im Serum und/ oder Liquor (intrathekale Synthese)

Sensitivität: Serum 85%, Liquor 100%

Fallbeispiel

Patientin, 21 Jahre

- Bipolare Störung
- generalisierte Angststörung
- autoimmune Ursache?

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Kalium-Kanäle-AAk i.S.	negativ	pmol/l	< 85
Glutamat-Decarboxylase-AAk i. Liq.°	<25	mU/ml	< 70
Glutamat-Decarboxylase-AAk i.S.	<5	IE/ml	< 10
Onkoneuronale AAk i.S.			
Hu-AAk	< 1:50		< 1:50
Yo-AAk	< 1:50		< 1:50
Ri-AAk	< 1:50		< 1:50
<u>NMDA-Rezeptor-AAk i. Liquor</u>	1:16		< 1:1
<u>NMDA-Rezeptor-AAk IgG i.S.</u>	positiv		negativ
<p>Autoantikörper (AAk) gegen Glutamatrezeptoren vom Typ NMDA (NMDAR-AAk) sind spezifische Marker für die autoimmune NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Diese kann als paraneoplastisches Syndrom in Assoziation mit einem Teratom (ca. 60%) oder als nicht paraneoplastische Form in Abwesenheit eines Tumors (ca. 50%) auftreten.</p>			
AMPA-Rezeptor-AAk i.S.°	negativ		negativ

- NMDA-Rezeptor-Enzephalitis! → Tumorsuche indiziert
- Titer korrelieren mit der Krankheitsaktivität

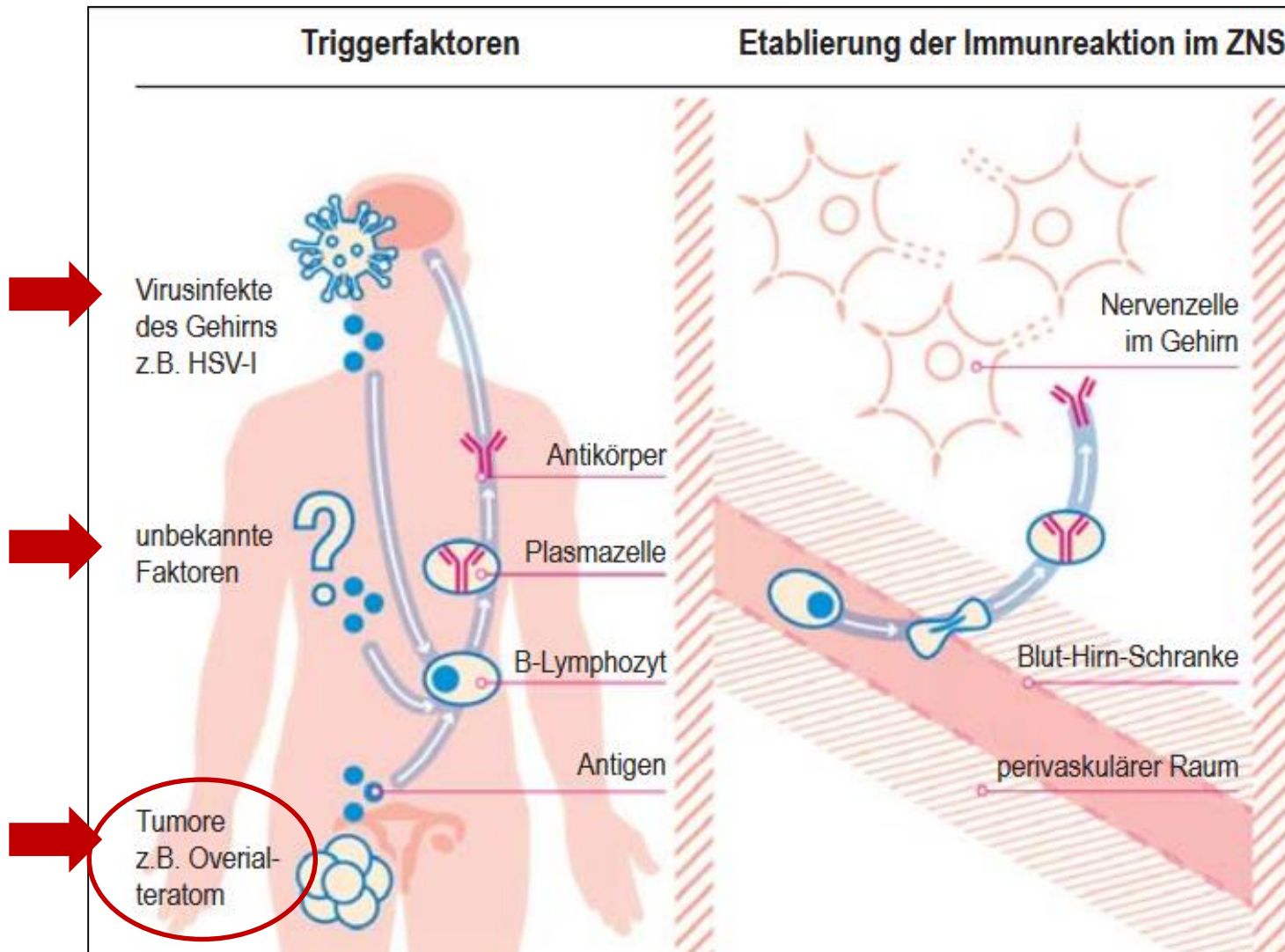
Therapieansätze

- immunmodulatorische Therapie
(Glucocorticoide, intravenöse Immunglobulingabe, Plasmapherese)
- ggf. Tumorentfernung
- Genesungsprozess kann > 24 Monate dauern
- Rückfälle in ca. 14% (73% bei Pat. ohne Tumor)

- ca. 75 % gesund oder leichte neurologische Probleme
- ca. 21 % schwere neurologische Schäden
- ca. 4 % sterben

Rasche Diagnose → Prinzipiell gute Prognose!

Ursachen autoimmuner Enzephalitiden



Ursachen autoimmuner Enzephalitiden

- Antikörper gegen intrazelluläre Antigene → **Tumor > 95%**
- Antikörper gegen Oberflächen-Antigene → **Tumor fakultativ**
(z.B. NMDA-Rezeptor)

Neuronale und gliale Autoantikörper bei Autoimmunenzephalitiden mit akuten oder subakuten Bewusstseinsminderungen

Antigen	Syndrom	Tumorassoziation
Antikörper gegen neuronale intrazelluläre Antigene		
Hu, CV2/CRMP5, Amphiphysin	limbische Enzephalitis	> 95 %; kleinzelliges BC
Ma2	limbische Enzephalitis ^{*1}	> 95 %; Testis-Tumore
GAD65	limbische Enzephalitis, Temporallappenepilepsie	max. 25 % Thymome, kleinzelliges BC
Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene		
NMDA-Rezeptor (GluN1)	Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis	25–50 % Ovarialteratome bei Frauen von 14–45 Jahren
LGI1	limbische Enzephalitis, meist kein entzündlicher Liquor, fazio-brachio-dystone Anfälle	5–10 % Thymome
CASPR2	limbische Enzephalitis, Morvan Syndrom ^{*2} , neuropathische Schmerzsyndrome	20–50 % Thymome (meist bei Morvan-Syndrom)
GABA(B1)-Rezeptor	limbische Enzephalitis	50 % kleinzelliges BC
AMPA-Rezeptor (GluR1/2)	limbische Enzephalitis, therapierefraktäre Anfälle	65 % Thymom, kleinzelliges BC
mGluR5	limbische Enzephalitis	70 % Hodgkin-Lymphome
GABA(A)-Rezeptor ($\alpha 1/\beta 3$)	limbische Enzephalitis, Status epilepticus	< 5 % Thymome
DPPX	limbische Enzephalitis, Diarrhö, Hyperekplexie, Stiff-Person-Spektrum	< 10 % Lymphome
Glyzin-Rezeptor (α GlyR)	Stiff-Person-Spektrum, progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien (PERM)	< 5 % Thymome, Lymphome
Neurexin-3 α	Enzephalitis (ähnlich Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis)	bisher keine bekannt
IgLON5	Enzephalitis mit Schlaf-Störungen, Stridor, chronische Verläufe	bisher keine bekannt

**Antikörper gegen intrazelluläre neuronale Antigene
(z. B. Hu, Yo, Ri)**

- Paraneoplastische Syndrome (PNS)
- Tumor > 95%
- Autoantikörper nicht pathogen
- geringes oder kein Ansprechen auf Immuntherapie
- meist irreversibler Schaden

**Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene
(z. B. NMDAR, LGI1, CASPR2)**

- Autoimmune Enzephalopathien (AIE)
- Tumor 10-60%
- Autoantikörper pathogen
- häufiges Ansprechen auf Therapie
- Symptome reversibel

6-seitiger Anforderungsschein „Spezielle Immundiagnostik“

Rubrik „Autoimmunerkrankungen“, Seite 6

Neurologische Erkrankungen

- Ⓟ** Basisdiagnostik Polyneuropathie 2S, E, U
CRP, kl BB, Natrium, Kalium, Calcium, GGT, GOT, GPT, AP, Ges. Bilirubin, Albumin, Kreatinin + eGFR, Gesamteiweiß im Urin, Urinstatus, Elektrophorese, Immunfixation, freie Leichtketten im Serum, TSH, HBA1c, Holotranscobalamin (HOLOTc), Vitamin B12 bioaktiv

Erkrankungen des ZNS

limbische Enzephalitis

- Ⓟ** intrazelluläre Antigene S
Hu, Yo, Ri, Amphiphysin, CV2/CRMP5, MA2/Ta, GAD

- Ⓟ** Oberflächenantigene S
NMDA-Rezeptor AAK, AMPA-Rezeptor AAK, GABA Rezeptor AAK, Kaliumkanäle (LGI1-/CASPR2)

Neuromyelitis optica

- Aquaporin 4-AAk (NMO) S

Multiple Sklerose

- HLA-DRB1*15:01 ! E

→ Tumor > 95%

→ Tumor fakultativ

Antikörper-assoziierte Syndrome

Zentrales Nervensystem

Erworbene demyelinisierende Erkrankungen (Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, MOG-Enzephalomyelitis)

Limbische Enzephalitis

Paraneoplastische Enzephalomyelitis

Stiff-Person-Syndrom

Peripheres Nervensystem

Immun-NP

Vasculitis, Sjögren-Syndrom, RA

Paraneoplastische PNP

Myasthenia gravis,
Lambert-Eaton-Syndrom

Neuromyotonie

Paraneoplastische neurologische Syndrome

Paraneoplastische neurologische Syndrome (PNS)

- **Erkrankungen des ZNS und PNS**, die in unmittelbarem Zusammenhang mit einem Tumorleiden auftreten
- Seltene Erkrankungen, aber entscheidend, da in der Regel **Erstsymptom** eines unentdeckten Tumors
- **Symptome nicht direkt durch den Tumor**, Metastasen oder Therapie und Bestrahlung verursacht
- Tumorzellen exprimieren Antigene, die normalerweise nur auf neuronalem Gewebe vorkommen

Die Tumorzellen exprimieren
Antigene (Neuro-Onkoproteine) ...

... die natürlicherweise
nur in Neuronen vorkommen



Antikörper gegen Tumor
werden produziert

Antikörper und zytotoxische T-Zellen
können die Neuronen schädigen

→ Behandlung des Tumors kann die Symptome lindern!

Die klinischen Symptome von paraneoplastischen neurologischen Syndromen sind vielseitig.

Zum Beispiel:

- Ataxie (Schwierigkeiten beim Gehen und mit der Balance)
- Schwindel
- Augenzittern
- Schluckbeschwerden
- Verlust der Feinmotorik
- Gedächtnisschwund
- Sehstörungen
- Schlafstörungen
- Krampfanfälle
- sensorischer Verlust in den Extremitäten

Onkoneuronale Antikörper haben diagnostischen Wert!



- bei 80% der PNS-Patienten sind hochspezifische **onkoneuronale AAK** nachweisbar
- Antikörper können bis zu 5 Jahre vor einem Tumornachweis auftreten
- onkoneuronale-AAK leiten die Tumorsuche
- regelmäßige Tumorsuche mittels PET-Scan (2-4/Jahr für 2-4 Jahre) erforderlich!
- **Ziel:** Frühzeitige chirurgische Resektion des Tumors

Wahrscheinlichkeit für Tumor bei positivem Befund: > 95 %

Klinisch relevante, onkoneuronale Antikörper

Name (Synonym) Prävalenz*	Antigen	Klinisches Syndrom	häufigste Tumore
Gut charakterisierte, paraneoplastische Antikörper (intrazelluläre Antigene) Assoziation mit einem Tumor in >95 %			
Anti-Hu (ANNA-1) 40 %	HuD	Enzephalomyelitis, limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Hirnstammenzephalitis, sensorische Neuropathie, sensomotorische Neuropathie, autonome Neuropathie	Lungenkarzinom (85 %), insb. SCLC, Neuroblastom, Prostata-Karzinom, Merkel-Zell-Karzinom, weitere
Anti-Yo (PCA-1) 15 %	cdr2, cdr62	Paraneoplastische Kleinhirndegeneration, W > M	Ovarial-, Mamma-, Uteruskarzinom
Anti-CV2 (CRMP5) 5 %	CRMP5	Enzephalomyelitis, Polyneuropathie, Optikusneuritis, limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration, Chorea	SCLC, Thymom, weitere
Anti-Ma1# 5 %	Ma-Proteine	Rhombenzephalitis, limbische Enzephalitis, Neuropathie	Mammakarzinom, Lungenkarzinom
Anti-Ta/Ma2# 5 %	Ma-Proteine	Limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis, M > W	Keimzelltumor
Anti-Ri (ANNA-2) 5 %	NOVA	Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, Rhombenzephalitis, Kleinhirndegeneration, Myelitiden	Mammakarzinom, Ovarialkarzinom, SCLC
Anti-Amphiphysin 5 %	Amphiphysin	Stiff-Person-Syndrom; limbische Enzephalitis, Rhombenzephalitis, Kleinhirndegeneration, PNP	Mammakarzinom, SCLC
Anti-Recoverin	Recoverin	Retinopathie	Lungenkarzinom
Teilcharakterisierte paraneoplastische Antikörper prädiktiver Wert bezüglich Paraneoplasie unklar			
Anti-Tr(PCA-Tr) 2 %	MAZ-Protein	Kleinhirndegeneration	Hodgkinlymphom, NHL
Anti-Zic4	Zic1-4	Kleinhirndegeneration	SCLC
Anti-SOX-1 (AGNA)	SOX-1	Sensitivität 67 %, Spezifität 95 % bezüglich vorliegen eines SCLC bei nachgewiesenem LEMS	SCLC, Bronchial-Karzinoid
PCA-2	280 kD	Enzephalitis, Lambert-Eaton myasthenes Syndrom, PNP	SCLC
ANNA-3	170 kD	Neuropathie, Kleinhirndegeneration, limb. Enzephalitis	SCLC
Anti-ganglionäre AchR-AK	ganglionäre AchR ($\alpha 3$)	Autonome Neuropathie (Sensitivität 50 %, Spezifität bei Titer über 1 nmol/l > 90 %), nur 30 % paraneoplastisch	SCLC, Thymom, Lymphom, Blasen-, Mamma-, Prostata-, Rektumkarzinom
Fakultativ paraneoplastische Antikörper (Antikörper die mit oder ohne Tumor auftreten, neuronale Oberflächenantigene)			
Anti-NMDA-R	NMDA-R NR1a	Limbische Enzephalitis, W » M, Gedächtnisstörungen, Bewegungsstörung, Katatonie, psychiatrisch	20-50 % Ovarial-Teratom > männl. Keimzelltumor
Anti-VGKC-Komplex	LGI1, CASPR2	Limbische Enzephalitis, M > W, Hyponatriämie, Neuromyotonie, Morvan Syndrom	SCLC, Thymom
Anti-AMPA-R	GluR1 GluR2	Limbische Enzephalitis, W > M, Atypische Psychose, häufige Rezidive	SCLC, Mammakarzinom, Thymom
Anti-GABA _B -R	GABA _B	Limbische Enzephalitis, häufig Anfälle. Koinzident oft GAD-AK	SCLC, Thymom, neuroendokrine Tumore

„Gut charakterisierte“ onkoneuronale Antikörper

Antikörper	Häufigste Tumore
Anti-Hu (ANNA-1)	SCLC, Neuroblastom
Anti-Yo (PCA-1)	Ovar-, Brust-, Blasenkarzinom
Anti-Ri (ANNA-2)	Brustkarzinom, SCLC
Anti-Amphiphysin	Brust-, Ovarkarzinom, SCLC
Anti-CV2 (CRMP5)	SCLC, Thymom
Anti-Ma1 , Ma2/Ta	Hoden-,Lungen-, Brustkarzinom, verschiedene Tumore
Anti-Recoverin	SCLC

Antikörper sollten bestimmt werden bei allen unklaren Neuropathien.

„Klassische“ Paraneoplastische Syndrome

Subakute sensorische Neuronopathie (25%)	Hu, Amphiphysin, CV2, Ma
Subakute Kleinhirndegeneration (25%)	Hu, Yo, CV2, Ma, Ri, Tr, Amphiphysin etc.
Enzephalomyelitis (11%)	Hu, CV2, Amphiphysin, Ma
Limbische Enzephalitis (10%)	Hu, Ma, CV2 etc.
Opsoklonus-Myoklonus Syndrom (2%)	Ri, Hu, Ma, NMDAR

Tumorsuche obligatorisch!

Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Neurologie:

Die Bestimmung der paraneoplastischen Antikörper soll:

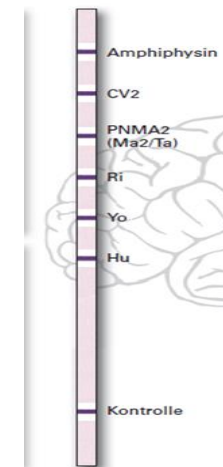
- auf 2 unabhängigen Labormethoden (Immunhistochemie und Immunoblot bzw. Line-Assay)

Indirekte Immunfluoreszenz-technik (IFT):

1. Neuronales Substrat:
Cerebellum (Kleinhirn)
2. Nicht-neuronales Substrat:
Intestinum (Dünndarm)
→ Differenzierung von ANNA und ANA etc.

+

Immunoblot:



Befundbeispiel: Verdacht auf Enzephalitis

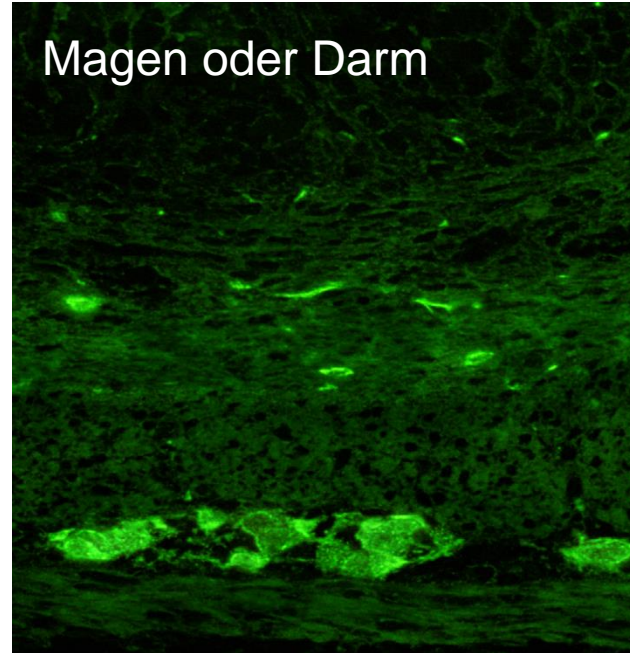
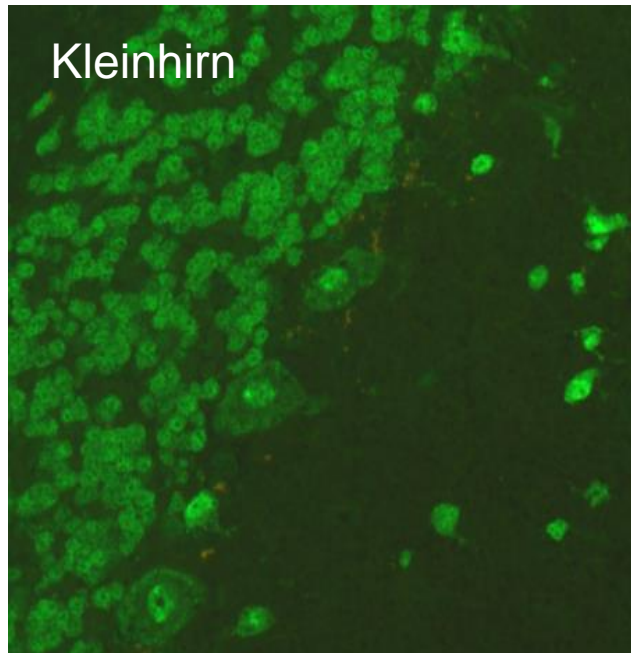
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<u>Onkoneuronale AAK i.S. (IFT)</u>			
Hu-AAk IgG i.S. (IFT)	1:500		< 1:50
Yo-AAk IgG i.S. (IFT)	< 1:50		< 1:50
Ri-AAk IgG i.S. (IFT)	< 1:50		< 1:50
<u>Onkoneuronale AAK i.S. (Blot)</u>			
Anti-Amphiphysin IgG	negativ		negativ
Anti-CV2/CRMP5 IgG	negativ		negativ
Anti-Ma2/Ta IgG	negativ		negativ
Anti-Ri IgG	negativ		negativ
Anti-Yo IgG	negativ		negativ
Anti-Hu IgG	positiv		negativ

Interpretation Hu-AAk:

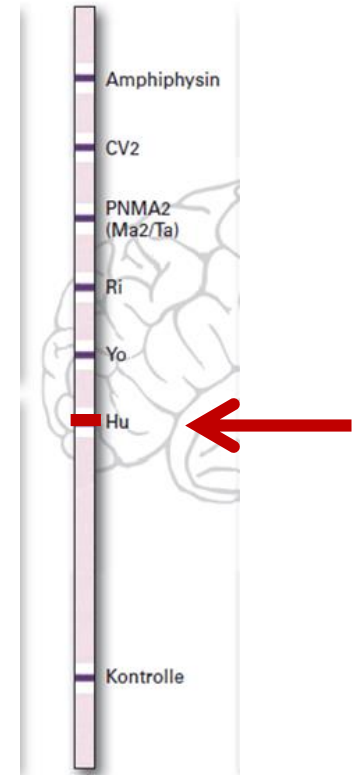
- Klinik: limbische Enzephalitis oder sensible Neuropathie
- Ursache: am häufigsten kleinzelliges Bronchialkarzinom (95-99 % Spezifität!), seltener auch bei Neuroblastom, Prostata- oder Mammakarzinom

Anti-Neuronale Nukleäre Antikörper z.B. Hu (ANNA-1)

IFT:



Blot:



Antikörper-assoziierte Syndrome

Zentrales Nervensystem

Erworbene demyelinisierende Erkrankungen (Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, MOG-Enzephalomyelitis)

Limbische Enzephalitiden

Kleinhirnsyndrome

Stiff-Person-Syndrom

Peripheres Nervensystem

Immun-PNP

Vaskulitische NP,
NP bei Kollagenosen, RA

Paraneoplastische PNP

Myasthenia gravis,
Lambert-Eaton-Syndrom

Neuromyotonie

Neuropathien autoimmuner Herkunft → ca. 13 % aller Neuropathien, oft fehldiagnostiziert!

Polyneuropathien (PNP)



© fotolia

Klinik:

Empfindungs- und Funktionsstörungen in den betroffenen Organen!

sensible Nerven:

- leichte Ermüdbarkeit, Missempfindungen, Kribbeln, stechender Schmerz, Taubheit, Überempfindlichkeit, gestörtes Temperaturempfinden

motorische Nerven:

- Muskelkraftabnahme, Muskellähmung, Krämpfe, Muskelschwund

autonome Nerven:

- Funktionsstörungen (Durchfall / Verstopfung, Störungen bei Blasenentleerung, Herzrhythmus oder Blutdruck)
- Atemlähmung und Herzstillstand

Polyneuropathie

Akuter Beginn

- Infektionen
- bestimmte Toxine
- **Autoimmunreaktion**



Immun-Neuropathien

chronischer Verlauf

- Diabetes
- Alkoholkonsum
- Vitamin-B12-Mangel
- Schilddrüsenunterfunktion
- Giftstoffe, u.a. Schwermetalle wie Blei und Quecksilber
- Nierenversagen
- Krebs (z. B. multiples Myelom)
- Arzneimittel (z.B. Antiepileptikum, Antibiotika)

Immun-Neuropathien

```
graph TD; A[Immun-Neuropathien] --> B[akuter Verlauf  
(Krankheitsmax. 4 Wochen)]; A --> C[chronischer Verlauf  
(Krankheitsmax. nach 8 Wochen)]; B --> D[Guillain-Barré-Syndrom (GBS)]; C --> E[Chronische inflammatorische demyelinisierende PN (CIDP)];
```

akuter Verlauf

(Krankheitsmax. 4 Wochen)



Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

chronischer Verlauf

(Krankheitsmax. nach 8 Wochen)

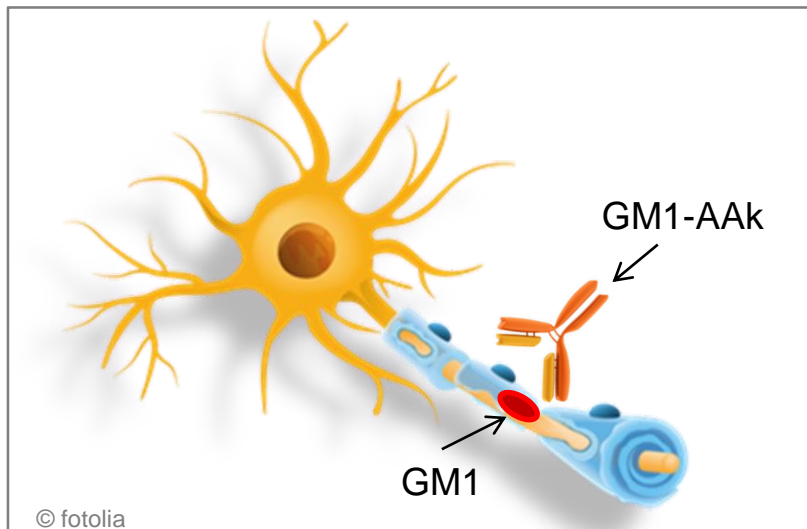


Chronische inflammatorische demyelinisierende PN (CIDP)

Immun-Neuropathien

Ursache:

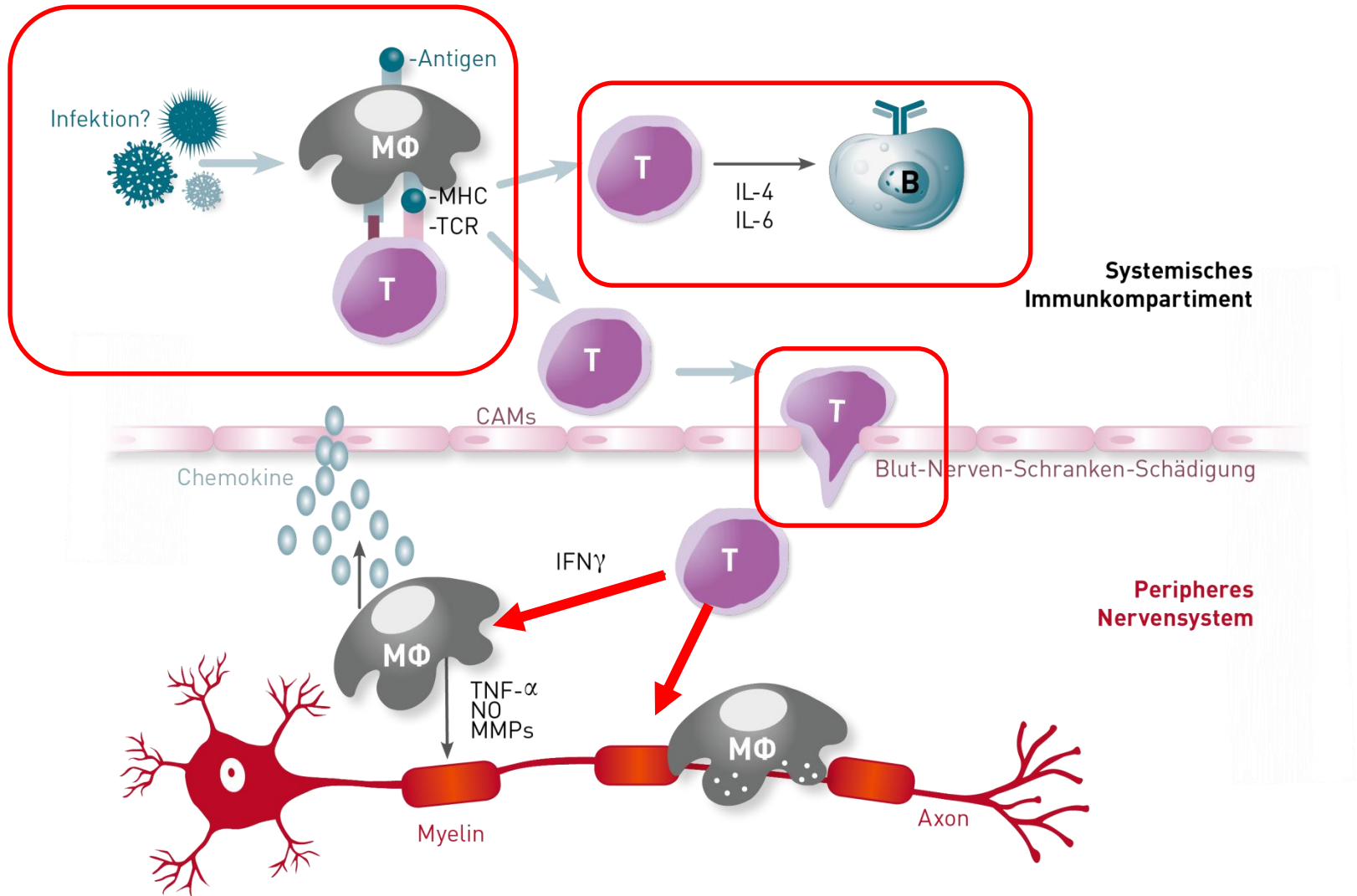
- Autoimmunreaktion (T- Zellen, Autoantikörper) gegen Bestandteile peripheren Myelins (z.B. **Ganglioside** → in hoher Konz. in Zellmembranen, v.a. in Nervenzellen des PNS und ZNS)



- Entzündung der Myelinscheide
- Demyelinisierung
- Nervenimpuls eingeschränkt oder gar nicht

- vermutlich hervorgerufen durch molekulares Mimikry (*Campylobacter jejuni*, *CMV*, *EBV* *Mycoplasma pneumoniae*)

Pathogenese: Infiltration der peripheren Nerven



Autoantikörper können wichtige differentialdiagnostische Hinweise geben.

- notwendig: Basis- und Liquordiagnostik (Eiweißerhöhung)
- differentialdiagnostische Hinweise durch Autoantikörper-Diagnostik:

1. Ganglioside-Autoantikörper (IgG/IgM)

2. MAG-Autoantikörper (Myelin-assoziiertes Glykoprotein) (IgM)

Immun-NP: typische Vertreter

Krankheitsbild	Autoantikörper	Häufigkeit
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	GM1 (IgG,IgM) GD1a, GT1b (IgG)	20-30 % 50%
Miller-Fisher-Syndrom	GQ1b (IgG) GT1a (IgG)	>90 %
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	GM1 (IgM) GD1b (IgM) GT1b (IgG), GM2, GM3	30 - 80 % 20 - 50 %
Chronische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	GM1 (IgG) GD1a,GM2, GM3	15 %
Langsame progressive sensorische Neuropathie, monoklonale IgM-Gammopathie	MAG (nur IgM)	65 - 100 %

- CIDP häufigste chronische Form: ca. 8/100.000 Einwohner
- ca. 10 % der Patienten mit chronischer NP haben eine monoklonale Gammopathie → bei NP unklarer Genese unbedingt abklären!

Befundbeispiel: Verdacht auf Polyneuropathie

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Gangliosid-AAk (IgG/IgM) i.S. (Blot)			
GM1	positiv		negativ
GM2	negativ		negativ
GM3	negativ		negativ
GM4	negativ		negativ
GD1a	positiv		negativ
GD1b	negativ		negativ
GD2	negativ		negativ
GD3	negativ		negativ
GT1a	negativ		negativ
GT1b	positiv		negativ
GQ1b	negativ		negativ

- aufgrund der Kreuzreaktivitäten mit mikrobiellen Strukturen sind Gangliosid-AAk in geringer Frequenz auch bei Gesunden nachweisbar

Interpretation Gangliosid-AAk:

Nachweis von Autoantikörpern (AAk) gegen GM1, GD1a und GT1b.

1. GM1-AAk sind vor allem bei Patienten mit multifokaler Motoneuropathie (MMN) in 40-70 % der Fälle sowie beim GBS (Guillain-Barré-Syndrom) in 22-30 % nachweisbar. GM1-AAk können jedoch bei Gesunden zu 8 % der Fälle oder niedrigtitrig bei anderen Erkrankungen nachweisbar sein.

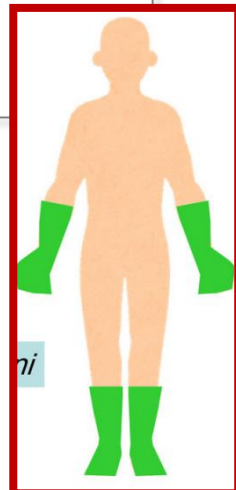
2. GD1a-AAk können bei akuten (Sensitivität ca. 50%) sowie der chronischen idiopathischen demyelinisierenden Polyneuropathie nachweisbar sein.

3. GT1b-AAk können ebenfalls mit sowohl mit dem GBS als auch der MMN assoziiert.

Guillain-Barré-Syndrom?!

Klinik: Muskelschwäche und Lähmungserscheinungen (an den Beinen beginnend, aufsteigend, bis Atemlähmung)

AAk: - häufig GM1-IgG-AAk, aber auch andere Ganglioside-AAk
- Antikörpertiter gehen oft nach der akuten Phase der Erkrankung zurück



Antikörper-assoziierte Syndrome

Zentrales Nervensystem

Erworbene demyelinisierende Erkrankungen (Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, MOG-Enzephalomyelitis)

Limbische Enzephalitiden

Kleinhirnsyndrome

Stiff-Person-Syndrom

Peripheres Nervensystem

Immun-PNP

Vaskulitische NP,
NP bei Kollagenosen, RA

Paraneoplastische PNP

Myasthenia gravis,
Lambert-Eaton-Syndrom

Neuromyotonie

Hängendes Augenlid, Doppelbilder, Muskelschwäche: Myasthenia gravis?

Klinik: unnatürliche belastungsabhängige Muskelschwäche

Prävalenz: 10-20/100.000



© Getty Images/Brad Wilson

1. **Okuläre Myasthenie** (Augenmuskeln)
 2. **Generalisierte Myasthenie:**
(alle Skelettmuskeln können beteiligt sein:
stammnahe Muskeln von Armen/Beinen,
auch Muskeln, die für Sprechen und
Schlucken zuständig sind)
- **Probleme beim Wäscheaufhängen,
Aufstehen aus einem Sessel,
Treppensteigen**

Acetylcholin-Rez.-AAk:

- blockieren die Erregungsübertragung an den Acetylcholin-Rezeptoren an der motorischen Endplatte des Skelettmuskels
→ Muskel bekommt keinen oder nur schwachen Impuls
- führen zum Rezeptorverlust

Befundbeispiel: Muskelschwäche bei junger Frau

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Skelettmuskel-AAk i.S.	1:80		< 1:5
<p>Skelettmuskel-AAk in hohen Titern sind mit einer Myasthenie mit Thymomen assoziiert und in 95% der Fälle nachweisbar. Bei einer Myasthenie ohne Thymome ist die Prävalenz ca. 25%.</p>			
Acetylcholinrezeptoren-Ak i.S.	10.91	nmol/l	< 0.25
MuSK-AAk i.S.	<0.03	nmol/l	< 0.05

AChR-Autoantikörper:

- generalisierte Myasthenia gravis (ca. 80 - 90 %)
- okuläre Myasthenia gravis (ca. 50 %)
- Myasthenia gravis mit Thymom (ca. 100 %)

MuSK-Autoantikörper:

- ca. 40 % der AChR-AAk-negativen Patienten

Skelettmuskel-/ Titin-Autoantikörper:

- bei Thymom positiv (10-15% der MG-Patienten haben ein Thymom)

Differentialdiagnostisch wichtig:

Lambert-Eaton-Myasthenes-Syndrom (LEMS)

Symptome sehr ähnlich wie Myasthenia gravis:

1. **beinbetonte Muskelschwäche und Schwäche der Schultermuskulatur**

(Schwierigkeiten beim Gehen, Treppensteigen, Aufstehen)

2. **autonome Störungen:** Mundtrockenheit, gestörte Schweiß- und

Speichelsekretion, Impotenz, Augenlidhängen, Doppelbilder

- neuromuskuläre Übertragungsstörung durch **AAk gegen spannungsabhängige Calciumkanäle**

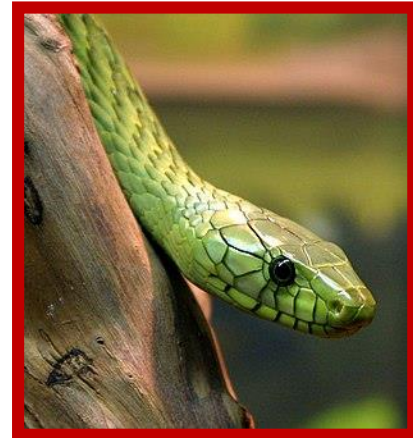
- in 60% der Fälle paraneoplastisch

Muskuläre Übererregbarkeit? Neuromyotonie?

Klinik: plötzlich und schubweise auftretende kontinuierliche
Muskelkontraktionen und Steifigkeitsgefühl

Ursache: Funktionsstörung der neuromuskulären Synapse

➤ **Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle**
blockieren die Rezeptoren und verhindern die
Repolarisierung von Membranen



de.wikipedia.org

- 80% der AAK richten sich gegen **CASPR2** und **LGI-1**
- diagnostisch wegweisend bei:
 1. Neuromyotonie
 2. Limbischer Enzephalitis (LE)
 3. Neuromyotonie + LE → Morvan's Syndrom

6-seitiger Anforderungsschein,
Rubrik „Autoimmunerkrankungen“
Seite 6

**Autoantikörper-assoziierte
neurologische Erkrankungen**



Neurologische Erkrankungen

- Ⓢ** Basisdiagnostik Polyneuropathie 2S, E, U
CRP, KI BB, Natrium, Kalium, Calcium, GGT, GOT, GPT, AP, Ges.
Bilirubin, Albumin, Kreatinin + eGFR, Gesamteiweiß im Urin, Urin-
status, Elektrophorese, Immundefixation, freie Leichtketten im Serum
TSH, HBA1c, Holotranscobalamin (HOLOTc), Vitamin B12 bioaktiv

Erkrankungen des ZNS

limbische Enzephalitis

- Ⓢ** intrazelluläre Antigene S
Hu, Yo, Ri, Amphiphysin, CV2/CRMP5, MA2/Ta, GAD

- Ⓢ** Oberflächenantigene S
NMDA-Rezeptor AAK, AMPA-Rezeptor AAK,
GABA Rezeptor AAK, Kaliumkanäle (LGI1-/CASPR2)

Neuromyelitis optica

- Aquaporin 4-AAk (NMO) S

Multiple Sklerose

- HLA-DRB1*15:01 ! E

Periphere Polyneuropathien

- ANA, ANCA S
- Ganglioside-AAk S
- MAG-AAk (bei IgM Gammopathie) S
- onkoneuronale AAK S
Hu, Yo, Ri, Amphiphysin, CV2/CRMP5, MA2/Ta, GAD
- GAD-AAk S

Neuromuskuläre Erkrankungen

Myasthenia gravis

- AchR-AAk S
- MuSK-AAk S
- Skelettmuskel-AAk S
- HLA-DR3/DR7 ! E

Lambert-Eaton-Syndrom

- Calcium Kanäle AAK S

Neuromyotonie, Morvan Syndrom

- Kaliumkanäle-AAk S
- CASPR2-AAk / LGI1-AAk S

Nächstes WEBINAR am
30. November 2022, 15.00 Uhr

**Die Rolle des Immunsystems bei
Schlafstörungen und Fatigue**

Referent: Dr. med. Volker von Baehr