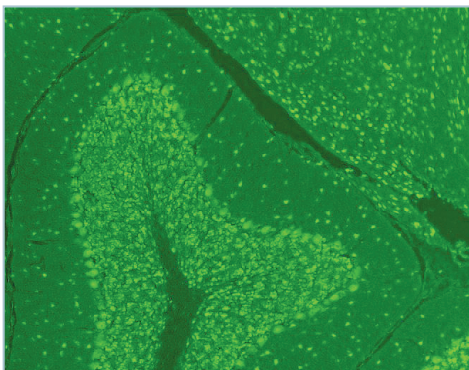


Autoantikörper- Tabelle

Neurologische Erkrankungen

Prof. Dr. med. H.-P. Seelig



Neuronukleäre Autoantikörper Typ anti-Ri / Nova-1
(Kleinhirn, Maus).



Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Prof. Seelig

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe
Telefon: 0721 850000 · www.laborseelig.de

Zahlreiche neurologische Erkrankungen sind mit humoralen Autoimmunphänomenen assoziiert. Einige der hierbei auftretenden Autoantikörper spielen eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese der zugrunde liegenden Neuropathien, andere sind wichtige Krankheitsmarker mit bisher noch unbekannter pathogenetischer Relevanz. Da die Anzahl der bei Neuropathien beschriebenen Autoantikörper ständig ansteigt und die Beurteilung ihrer klinischen und diagnostischen Wertigkeit immer komplexer wird, soll diese Tabelle der wichtigsten Autoantikörper bei

- ▶ paraneoplastischen Neuropathien,
- ▶ Störungen der neuromuskulären Erregungsübertragung,
- ▶ Polyneuropathien und
- ▶ zentralnervösen Erkrankungen

der ersten Orientierung bei diagnostischen Fragen dienen.

Die Inzidenz der mit Autoantikörpern assoziierten **paraneoplastischen Neuropathien** bei Tumorpatienten ist mit 0.5 – 3 % gering. Mit Autoantikörpern assoziierte Tumoren sind aber bei Neuropathien nicht ungewöhnlich. Etwa 60 % der Patienten mit Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) erkranken an einem Tumor. Onkoneurale Autoantikörper, die der Diagnose des Tumors bis zu mehrere Jahre vorausgehen können, sind daher wichtige diagnostische Marker. Wegen ihrer hohen Tumorspezifität (> 95 %) muss bei einem positiven Befund ein systemischer Tumor angenommen und eine intensive Tumorsuche veranlasst werden. Die Pathogenese der meisten paraneoplastischen Neuropathien ist noch ungeklärt. Da sich die Antikörper gegen solche Antigene richten, die sowohl in neuronalen Geweben als auch im Tumorgewebe exprimiert werden, vermutet man die Beteiligung von Autoimmunprozessen. Auch bei den **Störungen der neuromuskulären Erregungsübertragung** (Myasthenie, LEMS, Neuromyotonie), die durch Autoantikörper gegen Rezeptoren und Ionenkanäle ausgelöst werden, können sich zusätzlich noch paraneoplastische Prozesse manifestieren.

Autoantikörper gegen Ganglioside und zahlreiche Glykoproteine der Myelinscheiden werden bei verschiedenen Formen der sensiblen und/oder motorischen **Polyneuropathien** angetroffen. Hinweise auf eine pathogene Rolle der Autoantikörper bestehen bei einigen Erkrankungen. Ihre diagnostische Bedeutung ist meist jedoch geringer als die der zuvor erwähnten Autoantikörper.

Meist kontrovers wird die Rolle der Autoantikörper bei **zentralnervösen Erkrankungen** (z.B. Multiple Sklerose) beurteilt.

- ▶ **Hu-D:** Nach dem Indexpatienten (IP*, Hull) benanntes, in den Kernen zentraler (ZNS), peripherer (PNS) und autonomer Neuronen (**anti-neuronukleäre Antikörper Typ 1, ANNA-1**) vorkommendes RNA bindendes Protein (42 kDa) mit Homologien zu einem für die Entwicklung des Nervensystems wichtigen Drosophila-Protein. Kann die mRNA von Wachstumsproteinen (c-myc, c-fos, GM-CSF) binden und deren Stabilität, Translation und Positionierung beeinflussen.
- ▶ **Ri / Nova-1:** Nach der IP* (Richards) benannte, nur in den Kernen des ZNS exprimierte Proteine von 52 kDa und 80 kDa (**anti-neuronukleäre Antikörper Typ 2, ANNA-2**). Das kleinere Protein wurde wegen seiner gleichzeitigen Expression in den ventral gelegenen Neuronen des ZNS und in den Tumoren als **neurooncological ventral antigen 1 (Nova-1)** bezeichnet. Das RNA-bindende Protein ist möglicherweise an neuronenspezifischen Spleißprozessen der prä-mRNA beteiligt.
- ▶ **Yo:** (CDR2, CDR = **cerebellar degeneration related**). Nach dem IP* (Young) benannte 34 kDa und 62 kDa große zytoplasmatische Proteine die in Purkinjezellen und anderen Neuronen des ZNS sowie im Plexus myentericus vorkommen. Das 62 kDa Protein (CDR62) mit Zinkfinger- und Leucizippermotiven interagiert möglicherweise mit anderen regulatorischen Proteinen des Zellwachstums.
- ▶ **Amphiphysin:** Mit präsynaptischen Vesikeln der Neuronen von Zerebellum und Rückenmark assoziiertes und an der Endozytose synaptischer Vesikel beteiligtes 76 kDa Phosphoprotein.
- ▶ **CV2:** In einer Subpopulation von Oligodendrozyten vorkommendes Protein (61 kDa). Möglicherweise für die Vitalität von Neuronen (parakrine Interaktion mit Oligodendrozyten?) von Bedeutung.
- ▶ **CRMP-5:** Protein (62 kDa) der CRMP-Familie. Komponente eines möglicherweise an der Synapsenmodulierung bei Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligten Rezeptorkomplexes.
- ▶ **Ta (Ma-2):** Kernprotein (41.5 kDa) in ZNS-, PNS- und autonomen Neuronen mit Homologien zu dem onkoneuralen Ma-Protein.
- ▶ **ANNA-3:** In den Kernen von Purkinjezellen und glomerulären Podozyten (**anti-neuronukleäre Antikörper Typ 3**) gelegenes, noch nicht charakterisiertes Antigen von 170 kDa.
- ▶ **PCA-2:** Purkinjezellen-Antigen 2. Ein noch nicht charakterisiertes, vermutlich 280 kDa großes Protein in Purkinjezellen, Neuronen des Nucleus dentatus und des Plexus myentericus.

- ▶ **Tr:** Biochemisch noch uncharakterisiertes, nach dem Erstbeschreiber Trotter bezeichnetes Purkinjezellenantigen.
- ▶ **Zic4:** Zinkfinger-4-Protein (36 kDa), metallionenbindendes Kernprotein. Mutationen der Zinkfinger-Proteingene führen im Tierversuch zu Missbildungen des Nervensystems.
- ▶ **Ma:** Kernprotein (37 kDa) in Neuronen von ZNS und PNS und testikulären Keimzellen mit Homologien zu dem onkoneuralen Ta-Protein.
- ▶ **Recoverin:** Photorezeptorspezifisches Protein (23 kDa), das als kalziumbindendes Regulatorprotein in Stäbchen und Zapfen und bipolaren Zellen der Retina vorkommt. Potenter Induktor der experimentellen autoimmunen Uveitis (EAU).
- ▶ **Calciumkanäle:** Antikörper richten sich vorwiegend gegen P/Q-Typ-Kanäle der präsynaptischen Membran, beeinträchtigen den Calciumeinstrom und vermindern dadurch die Acetylcholinfreisetzung.
- ▶ **Kaliumkanäle:** Antigene sind α -Untereinheiten spannungsgesteuerter Kaliumkanäle vom Shaker-Typ Kv1.1 (56.5 kDa), Kv1.2 (56.7 kDa) und Kv1.6 (58.7 kDa). KvKanäle sind für die Rücksetzung der Membranpotentiale nach jedem Nervenimpuls verantwortlich.
- ▶ **GAD:** Glutamatdecarboxylase (65 kDa) katalysiert die Synthese von γ -Aminobuttersäure (GABA). Während die beim Diabetes mellitus Typ 1 vorkommenden Antikörper nur natives GAD erkennen, reagieren die Antikörper beim Stiff-Person-Syndrom auch mit denaturiertem GAD. Hier meist wesentlich höhere Antikörpertiter als beim Diabetes mellitus.
- ▶ **Titin (Connectin):** Das größte, bisher bekannte aus einer Peptidkette (2993 kDa) aufgebaute Protein in Herz- und Skelettmuskel. Ein Titinmolekül erstreckt sich über die Hälfte eines Sarkomers (Z-Scheibe, I- und A-Band, M-Linie) und ist an der kontrollierten Integration von Molekülen in den Sarkomerkomplex während der Differenzierung der Myozyten sowie bei der Strukturhaltung und Funktion der reifen Muskelzelle beteiligt.
- ▶ **AChR:** Acetylcholinrezeptoren der muskulären Endplatte. Hauptepitop der Antikörper (50-60 %) ist eine extrazelluläre Domäne der α_1 -Untereinheit (MIR, main immunogenic region).
- ▶ **MuSK:** Skelettmuskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (97 kDa), die am Aufbau der neuromuskulären Synapse beteiligt ist. MuSK-Antikörper sind an der Pathogenese einer anti-AChR-negativen (sog. seronegativen) Form der Myasthenia gravis beteiligt.

- ▶ **Ryanodinrezeptor:** In den terminalen Zisternen des sarkoplasmatischen Retikulum der quergestreiften Muskulatur gelegene Calciumionen-Kanäle, die aus vier Polypeptidketten (565 kDa) aufgebaut sind (Exzitations/Kontraktionskoppelung) und das Alkaloid Ryanodin binden.
- ▶ **Gephyrin:** An der postsynaptischen Membran inhibitorischer Synapsen konzentriertes und mit GABA und Glycin-Rezeptoren assoziiertes Protein (79.7 kDa).
- ▶ **Ganglioside (GM1, GQ1b):** N-Acetylneuraminsäure (Sialinsäure) enthaltende Ceramid-Polysaccharide mit bis zu 5 Carbohydraten, von denen mindestens eines NAcetylneuraminsäure darstellt. G bedeutet Gangliosid, M, D, T und Q beziehen sich auf die Anzahl der Neuraminsäurereste (M = monosialo, D = disialo, T = trisialo, Q = quadrosialo), arabische Ziffern und Kleinbuchstaben kennzeichnen die Wanderungsgeschwindigkeit. Sie sind in den Membranen der Neuronen (Synapsen, Myelinscheiden) angereichert.
- ▶ **Sulfatid:** Hauptkomponente der sauren Glykosphingolipide im Myelin von ZNS und PNS.
- ▶ **MAG:** Myelinassoziertes Glykoprotein, ein Typ-1-Membranprotein mit einem Carbohydratanteil von 30 % der Molekülmasse. Es wird in Oligodendrozyten und Schwann'schen Zellen synthetisiert.
- ▶ **MOG:** Myelinoligodendrozytenglykoprotein (28 kDa) ist ein Transmembranprotein in den Membranen der Myelinscheiden, das deren strukturelle Integrität und Zell-Zell-Kontakte vermittelt.
- ▶ **MGP-P₀:** Myelinglykoprotein P₀ (28 kDa) findet sich nur im PNS (Schwann'sche Zellen). Es ist an der Aufrechterhaltung der Myelinstruktur beteiligt.
- ▶ **MBP:** Myelin basisches Protein (18.5 kDa) findet sich auf der zytoplasmatischen Seite der Membranen von Oligodendrozyten und Schwann'schen Zellen und verankert und kompaktiert die gegenüberliegenden Membrankomponenten in der Myelinscheide.
- ▶ **AQP4 (NMO):** Ein mit NMO (**Neuromyelitis optica**) bezeichnetes Antigen konnte als Bestandteil der Aquaporin 4 (AQP4)-Wasserkanäle identifiziert werden. AQP4-Kanäle in Astrozytenmembranen sind die prädominanten Wasserkanäle des ZNS.

Autoantikörper bei neurologischen Erkrankungen

Antikörper gegen	Cerebell. Degeneration	Opso-Myoklonus	Limbus-enzephalitis	Rhomb-enzephalitis	Myelitis	Subak. sensible PNP	Extrapyr. motor. Syndrom	Fokale Epilepsie	Autonome PNP	Sensomotor. PNP	Optikusneuritis	Retinadegeneration	Stiff-Person-Syndrom	Lambert-Eaton-Syndrom	Neuromyotonie	Myasthenia gravis	Guillain-Barré-Syndrom	Miller-Fisher-Syndrom	Paraglobulinäm. PNP	Multiple Sklerose	Neuromyelitis optica	
HuD (ANNA-1)	SCLC Pr / NB	SCLC Pr / NB	SCLC Pr / NB	SCLC Pr / NB	SCLC Pr / NB	SCLC So	SCLC Pr / NB	SCLC Pr / NB	SCLC	SCLC So		SCLC Pr / NB		SCLC Pr / NB								
Ri / Nova-1 (ANNA-2)	M / O So / Lu	M / O		Lu / M / O																		
Yo (CDR2)	M / O So	M / O																				
Amphiphysin	SCLC	SCLC	SCLC										SCLC M	SCLC								
CV2 / CRMP5	SCLC Thy	SCLC Thy	SCLC Thy	SCLC Thy			SCLC Thy	SCLC Thy		SCLC So	SCLC											
Ta (Ma2)	Se	Se / So	Se / M	Se / So			Se	Se														
ANNA-3	Lu / So	Lu	Lu SCLC	Lu			Lu	Lu		SCLC So												
PCA-2	Lu / So		SCLC																			
Tr	MH																					
ZIC4	Lu / So		SCLC																			
Ma (Ma1)	M / O So	So	So	Lu / So			So	So														
Recoverin												SCLC So										
Calciumkanäle	Lu / So													SCLC								
Kaliumkanäle			SCLC Thy												Thy							
GAD													Thy									
Titin																Thy						
AChR																						
MuSK																						
Ryanodinrezeptor																Thy						
Gephyrin																						
Gangliosid GM1																						
Gangliosid GQ1b																						
Sulfatid																						
MAG																						
MOG																						
MGP-P ₀																						
MBP																						
AQP4 / NMO																						

- Paraneoplasie (häufig)
- Paraneoplasie (selten)
- Paraneoplasie (fakultativ)

- diagnostisch relevant
- mögliche Assoziationen
- neue Ergebnisse
- kontrovers

- Lu Lungenkarzinom
- M Mammakarzinom
- MG Monoklonale Gammopathie
- MH Morbus Hodgkin

- NB Neuroblastom
- O Ovarialkarzinom
- PNP Polyneuropathie
- Pr Prostatakarzinom

- SCLC Kleinzelliges Lungenkarzinom
- Se Seminom
- So Sonstige Tumoren
- Thy Thymom