

## Entzündliche Erkrankungen des Zentralen Nervensystems - diagnostische Bedeutung neuronaler Autoantikörper

### Die Autoantikörperdiagnostik trägt entscheidend zur Differentialdiagnostik bei immunvermittelten Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) bei

Die gezielte Untersuchung von Autoantikörpern (AAk) gegen verschiedene neuronale Antigene (intrazellulär oder extrazellulär) ermöglicht eine frühzeitige und schnelle Diagnosestellung und Therapieeinleitung, um schwerwiegende Krankheitsverläufe zu vermeiden. Aus der Vielzahl von neu entdeckten diagnostisch und prognostisch relevanten Antikörpern möchten wir Ihnen 3 bedeutsame Autoantikörper vorstellen:

### Aquaporin 4-AAk dienen der Differentialdiagnostik bei Multipler Sklerose

AAk gegen Aquaporin 4 sind hochspezifische Marker der Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom). Die NMO ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS, die durch eine Demyelinisierung der Sehnerven und des Rückenmarks zu akuten Sehstörungen, Muskelschwäche bzw. Lähmung und Kontrollverlust von Darm- und Harnblase führt. Früher wurde die NMO als Variante der Multiplen Sklerose (MS) angesehen. Nach aktuellen Erkenntnissen gilt sie heute jedoch als eigenständige Erkrankung. Vor allem im Frühstadium ist klinisch die Abgrenzung zur MS schwierig. Vereinfacht wird die Diagnosestellung durch den Nachweis der AAK gegen Aquaporin 4. Sie sind in bis zu 90 % der Fälle bei einer NMO, jedoch nicht bei der MS oder anderen neurologischen Erkrankungen zu finden.

### NMDA-Rezeptor-AAk (IgG) dienen der Diagnosesicherung einer NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

AAk gegen Glutamat-Rezeptoren (Typ NMDA, IgG) sind hochspezifische Marker für die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, einer seit 2007 bekannt gewordenen besonderen Verlaufsform der limbischen Enzephalitis (LE). Die LE ist eine chronische, nicht infektiös bedingte Hirnentzündung, die durch anfängliche grippeähnliche Vorstadien, gefolgt von neuropsychiatrischen Veränderungen (Angst, Erregung, Verhaltensänderungen, Sprach- und Gedächtnisstörungen, Wahn, Halluzinationen) und epileptischen Anfällen gekennzeichnet ist. Diese autoimmun bedingte Form der Enzephalitis ist ein schweres, aber potentiell reversibles Krankheitsbild. Die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis kommt besonders bei jungen Frauen vor, aber auch zunehmend bei Kindern und älteren Patienten beiderlei Geschlechts. Generell sollten NMDA-Rez.-AAk bei allen Patienten mit Enzephalitis ohne Erregernachweis und bei Verdacht auf LE bestimmt werden. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der NMDA-Rez.-AAk beträgt nahezu 100 %. Da bei Frauen die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis in bis zu 60 % mit einem Ovarialteratom assoziiert ist, sollte bei positivem Ergebnis immer auch eine dementsprechende Diagnostik erfolgen. Die Tumorsuche und -entfernung sowie eine rasch eingeleitete Immuntherapie sind maßgeblich für die Prognose.

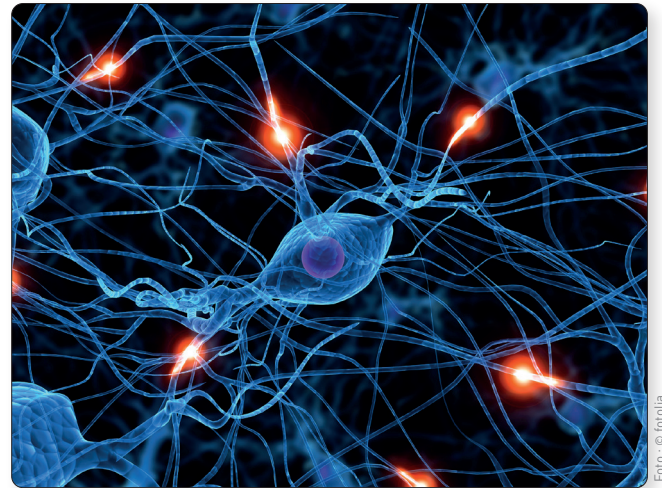


Abb. 1 Aktive Nervenzellen

### Kaliumkanäle-AAk gelten nicht nur als Marker der Neuromyotonie, sondern dienen auch der Unterscheidung von paraneoplastischen und nicht-paraneoplastischen Syndromen

Antikörper gegen Antigene des Komplexes spannungsabhängiger Kaliumkanäle („voltage-gated potassium channel complex“, VGKC-Komplex) sind nachweisbar bei Patienten mit Neuromyotonie (40-100 %), Morvan-Syndrom und limbischer Enzephalitis (bis zu 50 %, hohe Titer). Die Neuromyotonie ist eine chronische neuromuskuläre Erkrankung, gekennzeichnet durch z. B. plötzlich und schubweise auftretende kontinuierliche Muskelkontraktionen und Steifigkeitsgefühl. Wenn zusätzlich Symptome einer limbischen Enzephalitis (LE) auftreten, spricht man von einem Morvan-Syndrom. Die Ursache der LE ist entweder eine Hirnentzündung, basierend auf einem Tumor (paraneoplastisch), oder eine Enzephalitis mit pathogenen Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächenproteine (z. B. Kaliumkanäle), die wesentlich seltener mit dem Auftreten eines Tumors assoziiert ist. Die häufigste Form der LE ist dabei die LE mit Antikörpern gegen Kaliumkanäle.

Die Kaliumkanäle-AAk richten sich in der Mehrzahl gegen die Kaliumkanäle-assoziierten Proteine LGI-1 (leucine-rich glioma inactivated 1) und CASPR2 (contactin-associated protein related 2). LGI-1-AAk lassen sich überwiegend bei der LE nachweisen (ohne Tumornachweis, Immuntherapie erfolgsversprechend). Die CASPR2-AAk finden sich eher bei Patienten mit Morvan-Syndrom oder Neuromyotonie, in seltenen Fällen auch bei LE, dann in ca. 30 % der Fälle mit Tumoren assoziiert (Thymome, kleinzelliges Bronchialkarzinom). Für die Bestimmung der Kaliumkanäle-AAk wird aktuell die differenzierte Anforderung der CASPR2- und LGI-1-AAk mittels Immunfluoreszenztest (IFT) empfohlen, da hiermit die klinisch relevanten Antikörper erfasst werden.

**Haben Sie Fragen? Unser Service Team beantwortet sie gerne unter +49 (0)30 770 01-220.**

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht		
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich	
<b>Autoimmundiagnostik</b>				
Aquaporin 4-AAk i.S.	(IFT)	< 1:10	< 1:10	
Kalium-Kanäle-AAk i.S.	(RIA)	13	pmol/l	< 85
NMDA-Rezeptor-AAk IgG i.S.	(IFT)	<b>positiv</b>	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>				

**Abb. 2** Musterbefund: Serologischer Hinweis auf das Vorliegen einer NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Da bei betroffenen Frauen in bis zu 60 % der Fälle ein Ovarialteratom vorliegt, sollte bei positivem Ergebnis immer auch eine dementsprechende Diagnostik erfolgen.

### Reicht eine Serum-Untersuchung aus?

In den meisten Fällen ist eine Untersuchung der Autoantikörper im Serum ausreichend. In einzelnen Fällen jedoch – etwa bei der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis – mit peripher niedriger Antikörpermenge, aber intrathekalen Synthese, können AAK auch nur im Liquor nachweisbar sein.

### Material

1 ml Serum oder Vollblut

Der Transport ins Labor ist nicht zeitkritisch und kann per Postversand erfolgen.

### Abrechnung

Eine Abrechnung ist bei gegebener Indikation im kassen- und privatärztlichen Bereich gegeben.

### Sie wollen sich einen Vortrag dazu ansehen?

Zu diesem Thema steht Ihnen in unserem Videoarchiv ein Übersichtsvortrag zur Verfügung. Der Zugang ist ohne Anmeldung und kostenfrei möglich.

**inflammatioTHEK** [www.inflammatio.de](http://www.inflammatio.de)

### Literatur

- Prüß H. Neuroimmunologie: Neues zur limbischen Enzephalitis. Akt Neurol. 2013; 40:127-136.
- Stangel M, Mäurer M., et al. Autoimmunerkrankungen in der Neurologie, Diagnostik und Therapie. Springer-Verlag 2012
- Herold M, Conrad K, Sack U. Autoimmunerkrankungen - Ein Leitfaden für Hausärzte. Pabst Science Publishers 2013
- Prüß H, Dalmau J, Arolt V, Wandinger K-P. Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Nervenarzt 2010
- Irani SR, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. Brain 2010; 1-15
- Leypoldt F, Wandinger K.-P., Bien CG, Dalmau J. Autoimmune Encephalitis. European Neurological Review. Touch Medical Media 2013
- Baumgartner C, Pirker S. Limbische Enzephalitis mit Antikörpern gegen den komplex spannungsabhängiger Kaliumkanäle („voltage-gated potassium channel complex“ [VGKC-Komplex]). J Neurol Neurochir Psychiatr 2012; 13 (3)
- Conrad K, Schöbner W, Hiepe F. Autoantikörper bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen. Pabst Science Publishers 2010