

Neuroimmunologie

Autoantikörper bei peripheren Neuropathien

The
Expert's
Choice

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte im Bereich der klinischen Pathophysiologie autoimmuner Neuropathien gemacht.

Anti-Glykokonjugat-Autoantikörper werden als potenziell pathogen bei einer Reihe peripherer Neuropathien gesehen. Die Autoantikörper reagieren häufig mit den Kohlehydratepitopen der Glykokonjugate der Zelloberfläche. Zu diesen Glykokonjugaten gehören Glykoproteine (MAG) oder Glykolipide (Ganglioside, SGPG).

Die Bedeutung von Anti-Glykokonjugat-Autoantikörper-Tests für die Untersuchung von autoimmunen peripheren Neuropathien wird weitgehend anerkannt.

Verschiedene Anti-Glykokonjugat-Autoantikörper im Serum korrelieren eindeutig mit spezifischen klinischen Merkmalen. IgG-Autoantikörper werden mit akuten Neuropathien in Verbindung gebracht, während IgM-Klassen eher bei chronischen Krankheiten auftreten (Willison und Yuki, 2002). Eine Reihe peripherer Neuropathien kann durch das entsprechende Anti-Gangliosid-Antikörper-Profil bestimmt werden.

Anti-MAG Antikörper

Anti-MAG-Autoantikörper

Anti-MAG-Autoantikörper sind monoklonale IgM-Antikörper, die bei sensorischen Neuropathien auftreten. MAG steht für Myelin-assoziiertes Glykoprotein. Es ist ein 100-kDa-Glykoprotein mit fünf extrazellulären Immunglobulin-ähnlichen Domänen, einer einzelnen Transmembran-domäne und einer zytoplasmatischen Domäne. Anti-MAG-IgM-Autoantikörper, insbesondere mit hohem Titer, werden mit sensomotorischen, demyelinisierenden Neuropathien in Zusammenhang gebracht. Zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung stehen sensorische Symptome im Vordergrund, später treten auch motorische Symptome auf.

Antikörper, die MAG erkennen, reagieren mit einer Kohlehydrat-Determinante, einem terminalen 3-Sulfat-Glukuronsäurerest. Diese antigene Determinante ist auch auf dem sauren Glykolipid Sulfat-3-Glucuronyl-Paraglobosid (SGPG) zu finden.

Anti-Gangliosid-Autoantikörper

Die Ganglioside bilden eine Gruppe von Glykolipiden, die in den Zellmembranen des Nervensystems weit verbreitet sind. Sie bestehen aus einem hydrophoben Lipid-Anteil und einem hydrophilen Oligosaccharid-Anteil. Der hydrophobe Teil befindet sich in der Lipid-Doppelschicht der Membran, während der hydrophile Kohlenhydrat-Anteil aus der Zelloberfläche herausragt.

Von Svennerholm (Svennerholm et al., 1994) wurde die heute übliche Nomenklatur für die Ganglioside entwickelt. Die Bezeichnungen beruhen sowohl auf der Anzahl der Kohlenhydratreste als auch auf dem Sialinsäuremuster:

Das Expressionsmuster der Ganglioside im peripheren Nervensystem ist gewebsspezifisch. GM1 und GD1a sind vor allem in motorischen Nerven und GD1b ist in sensorischen Nerven stark exprimiert. GQ1b kommt vor allem in motorischen Nerven extraokulärer Muskeln vor.

Nomenklatur nach Svennerholm

G: steht für Ganglioside

M, D, T, Q: Anzahl der Sialinsäuren : M > mono-; D > di-; T > tri-; Q > quatro-sialosyl Gruppe

1, 2, 3: korreliert mit der Wanderungsgeschwindigkeit in der Dünnschichtchromatographie, wobei $1 < 2 < 3$

a, b: gibt die Position der Sialinsäuren an.

Diagnostische Relevanz des Nachweises von Anti-Gangliosid- und Anti-MAG-Autoantikörpern bei peripheren Neuropathien

Allgemeine Aussagen:

Sie sind eine wichtige Ergänzung zu elektrodiagnostischen Massnahmen für die Identifizierung autoimmun bedingter Neuropathien.

Mit ihrer Hilfe kann die für eine Therapie notwendige spezifische Differenzialdiagnose durchgeführt werden.

Sie eignen sich zur Therapieüberwachung, da der Antikörpertiter, z.B. im Falle monoklonaler Gammopathien, mit der Schwere klinischer Symptome korreliert und bei erfolgreicher Therapie absinkt.

Anwendungen:

1. Anti-Gangliosid Autoantikörper der Klasse IgG treten bei den verschiedenen Formen des Guillain-Barré-Syndrom (GBS) auf. Es handelt sich in der Regel um akute Krankheitsformen.

Anti-GM1- und Anti-GD1a-IgG-Autoantikörper bei akuter motorischer axonaler Neuropathie (**AMAN**) und akuter motorisch-sensorischer axonaler Neuropathie (**AMSAN**).

GQ1b-IgG-Autoantikörpern bei GBS mit Augenmuskellähmung (Ophthalmoplegie).

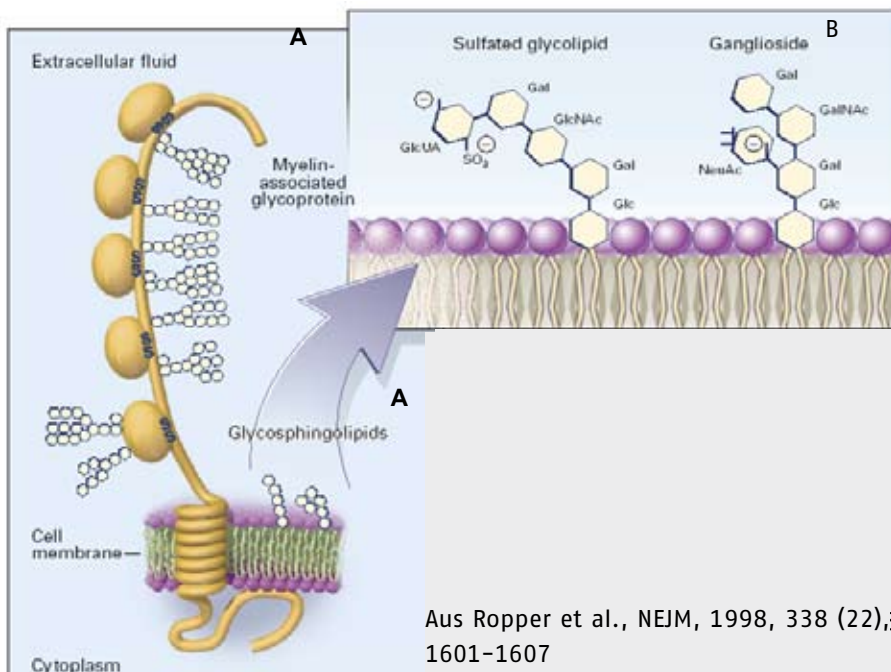


Abb. 1. Struktur und Position von drei Glykokonjugaten auf peripheren Nerven. A: Myelin-assoziiertes Glykoprotein mit fünf Immunglobulin-ähnlichen, extrazellulären und für Antikörper zugänglichen Domänen, sowie einer Transmembran-Domäne und einem zytoplasmatischen Anteil. B: Sulfatiertes Glykolipid und Gangliosid GM1, deren

Diagnostische Relevanz spezifischer Antikörper

2. Beim CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, IgM Paraprotein, Kälteagglutinin, Disialosyl-Antikörper) werden unter anderem **Autoantikörper der Klasse IgM gegen GD1b und GQ1b nachgewiesen.**

3. Autoantikörper gegen GM1 und GD1b treten bei 50% der Fälle von behandelbarer MMN, der multifokalen motorischen

Neuropathie auf.

Bei ALS (amyotrophe Lateralsklerose) können hingegen **GM1-Autoantikörper nur selten nachgewiesen werden.**

5. Für das Miller-Fisher Syndrom (MFS) sind Anti-GQ1b-IgG-Autoantikörper in besonders hohem Titer typisch und stellen einen sehr sensitiven Marker für das MFS

dar. Sie kommen in mehr als 90% der Fälle vor.

6. Autoantikörper gegen MAG: Ca. 50% der Patienten mit IgM-monoklonalen Gammopathien weisen Anti-MAG-Autoantikörper auf. Diese scheinen ursächlich an der Demyelinisierung betroffener Nervenbahnen beteiligt zu sein.

Periphere Neuropathien und spezifische assoziierte Autoantikörper

Autoantikörper gegen Krankheitsbild	MAG SGPG	GM1	GA1	GM2	GD1a	GD1b	GQ1b
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)		+++ IgG IgG>IgM 20-30%	(+)	+ IgM 6%	+ IgG 5%	+ IgG 2%	
GBS AMAN und AMSAN		+++ IgG	+		+++ IgG	+ IgG	
GBS mit Ophthalmoplegie							++ IgG
GBS mit Ataxie						++ IgG	
Post CMV Infektion-assoziiertes GBS				+ IgM			
Miller-Fisher-Syndrom und ähnliche Krankheiten							+++ IgG > 90%
CANOMAD - Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, IgM Paraprotein, cold agglutinin disialosyl-antibodies						+++ mIgM	+++ mIgM
MMN - multifokale motorische Neuropathie		++ IgM 20-80%				+ IgM	
Motorische Neuropathie mit monoklonaler IgM-Gammopathie		+++ IgM 10%				+++ IgM	
Neuropathie mit monoklonaler IgM-Gammopathie mit Anti-MAG/SGPG	+++ mIgM 50%						
Chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	++ mIgM	+					

Akut IgG

Chronisch IgM

Tabelle 1.: Zusammenfassung neuraler Antigene und assoziierter peripherer Neuropathien.

Erklärungen: Symbole: (+) schwach positiv, + moderate Erhöhung, ++ positiv, +++ stark positiv; [%] steht für den Anteil der Patienten mit genanntem Krankheitsbild. **Interpretationshilfe:** Beispiel Guillain-Barré-Syndrom (GBS): Autoantikörper gegen GM1 treten bei GBS häufig in hohen Titern in 20-30% der Patienten auf. Sie gehören bevorzugt der Klasse IgG an.



Abb. 2: Peripherer Nerv eines gesunden Erwachsenen. Hervorgehoben sind drei Axonpopulationen: groß mit dicker Markscheide, mittelgroß mit dünner Markscheide und solche ohne Myelinscheide.

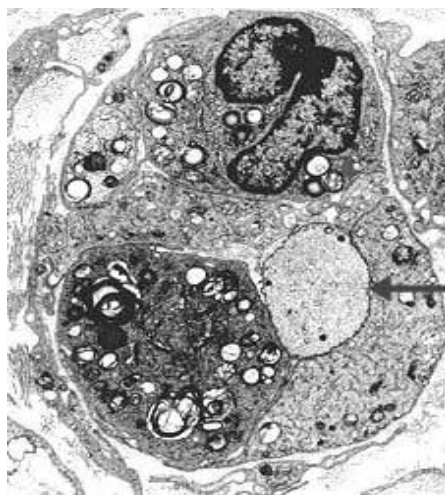


Abb. 4: Peripherer Nerv: aktive Demyelinisierung (Pfeil), umgeben von phagozytischen Zellen.

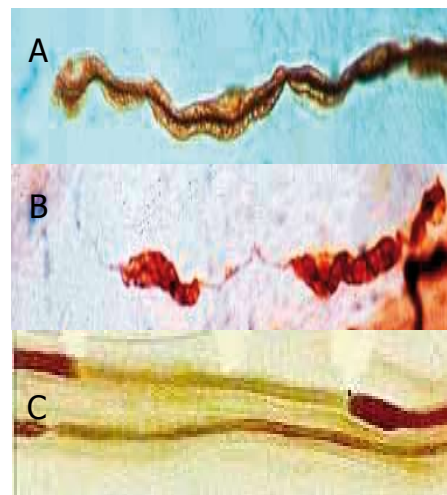


Abb. 5: Myelin-Pathologie: Multifokale motorische Neuropathie. (a) Normal myelinisiertes motorisches Axon im Muskel, (b) segmentierte Demyelinisierung eines motorischen Axons, (c) fehlendes oder wenig Myelin in einigen internodalen Segmenten

Quelle: Abbildungen aus: <http://www.neuro.wustl.edu>

Autoantikörper Tests von BÜHLMANN bei Peripheren Neuropathien

BÜHLMANN AG bietet Tests für die wichtigsten Autoantikörper bei akuten als auch chronischen peripheren Neuropathien an. Die häufigsten Antikörper und Antikörpermuster gegen GM1, GA1, GM2, GD1a, GD1b und GQ1b werden quantitativ mit BÜHLMANN GanglioCombi® GanglioCombi-GM oder GanglioCombi-Light-GM ELISA nachgewiesen. Ausserdem steht ein quantitativer Anti-MAG ELISA auf der Basis hochgereinigten humanen MAG Antigens und ein Anti-SGPG ELISA zur Verfügung.

Produkte und Bestellnummern

Anti-MAG	EK-MAG	96 Tests
Anti-SGPG	EK-SGPG	96 Tests
Anti-GM1-GM	EK-GM1-GM	96 Tests
GanglioCombi (12 Patientenprofile: GM1/GA1/GM2/GD1a/GD1b/GQ1b)	EK-GCO	96 Tests
GanglioCombi-GM (2 x 12 Patientenprofile: GM1/GA1/GM2/GD1a/GD1b/GQ1b)	EK-GCO-GM	96 Tests
GanglioCombi-Light-GM (12 Patientenprofile: GM1/GD1b/GQ1b)	EK-GCL-GM	96 Tests

Zusammenfassung

Es bestehen **spezifische Muster** an Anti-Gangliosid-Autoantikörpern bei verschiedenen autoimmunen Neuropathien. Anti-MAG-Autoantikörper können bei Monoklonalen IgM Gammopathien allein oder in Kombination mit Anti-Gangliosid-Autoantikörpern auftreten.

Bei chronischen Erkrankungen treten überwiegend Autoantikörper vom Typ IgM auf.

Bei akuten Erkrankungen überwiegend Autoantikörper vom Typ IgG auf.

Häufige Muster von Autoantikörpern

Anti-GM1 und Anti-GD1b bei MMN (IgM)

Anti-GM1 und Anti-GD1a bei AMAN und AMSAN (IgG)

Anti-GQ1b bei Miller Fisher Syndrom (IgG)

Anti-MAG bei monoklonalen IgM Gammopathien

Literatur

- Willison, H.J. & Yuki, N. Brain; 125: 2591-2625 (2002)
- Steck, A.J. & Czaplinski, A. Workshop at the ENS Berlin (1999)
- Berger, A.R. & Pulley, M. Jacksonville Medicine, (2000)
- van Sorge, N.M. et al. Autoimmunity Reviews; 3(2): 61-8 (2004)
- Svennerholm, L. et al. Prog. Brain Res.; 101: 11-4 (1994)
- Quarles, R.H. & Weiss M.D. Muscle & Nerve; 22: 800-22 (1999)
- Latov, N. & Renaud, S. J. Neurol. Sci.; 220(1-2): 127-9 (2004)
- Weiss, et al. J. Neuroimmunol.; 95(1-2): 174-8 (1999)
- Odaka, M. et al. J. Neurol. Neurosurg. Psych.; 70: 50-5 (2001)
- van der Meché, F.G.A. et al. Eur. Neurol.; 45: 133-9 (2001)
- Hughes, R.A.C. & Cornblath, D. Lancet; 366: 1653-66 (2005)
- Winer, J. presentation given at Biomedical Science Congress held in September (2005)



BÜHLMANN Laboratories AG
Germany/Switzerland
info@buhlmannlabs.ch
www.buhlmannlabs.ch
Phone +41 61 487 1212

BÜHLMANN in Austria GmbH
Austria
info@buhlmannlabs.at
www.buhlmannlabs.at
Phone +43 662 64 01 05



Bestellnummern:

EK-GCO	12 Patientenprofile
EK-GCO-GM 2 x 12 Patientenprofile	
EK-GCL-GM	12 Patientenprofile
EK-GM1-GM	96 wells
EK-MAG	96 wells
EK-SGPG	96 wells