

Antikörper-vermittelte Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems: Überblick über Klinik, Pathogenese und Therapieoptionen

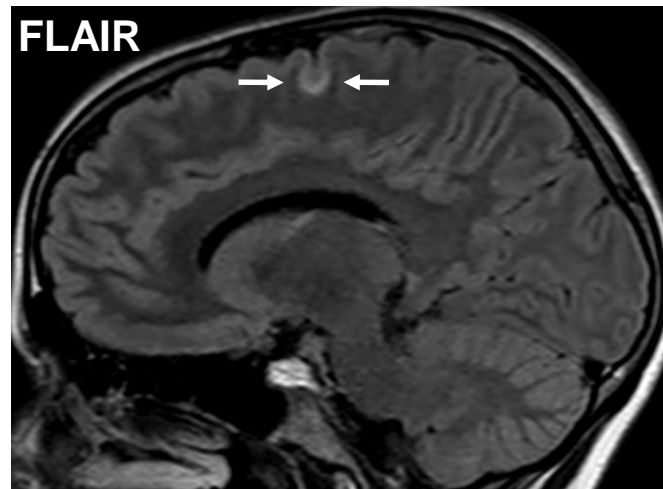
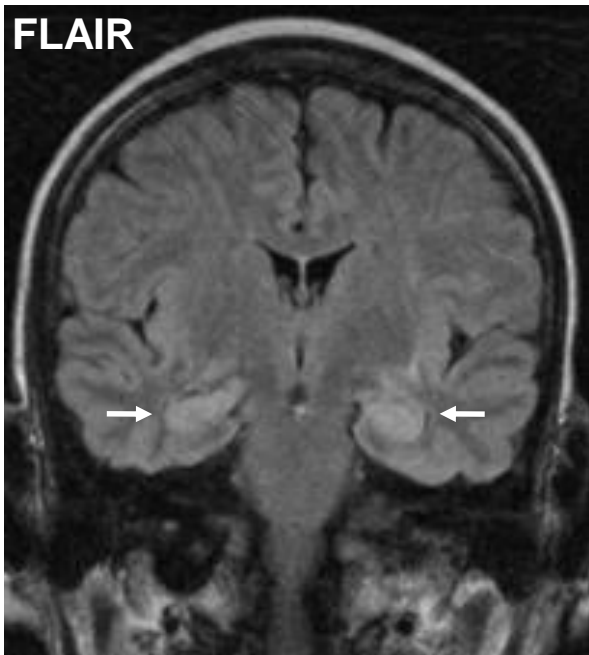
Dr. Nico Melzer

**Klinik für Allgemeine Neurologie
Westfälische Wilhelms Universität Münster**

Autoimmunenzephalitis (AIE)

Autoimmunenzephalitis: Autoimmune Entzündung der grauen Hirnsubstanz

- Archikortex des limbischen Systems
- Neokortex & subkortikale graue Substanz
- Cerebellärer Kortex & graue Substanz des Hirnstamms und Myelons



Autoimmunenenzephalitis: Diagnostische Kriterien einer Limbischen Enzephalitis (LE)

„Limbisches Syndrom“: komplex-fokale und/oder generalisierte epileptische Anfälle, Neugedächtnisstörung, Affektstörung

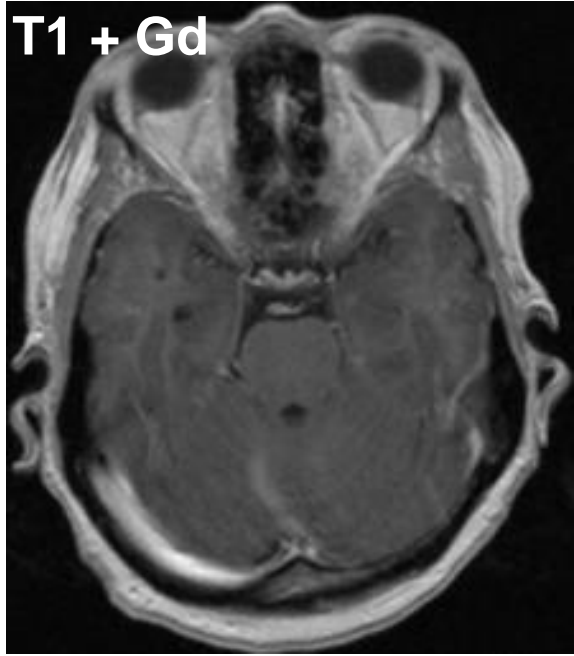
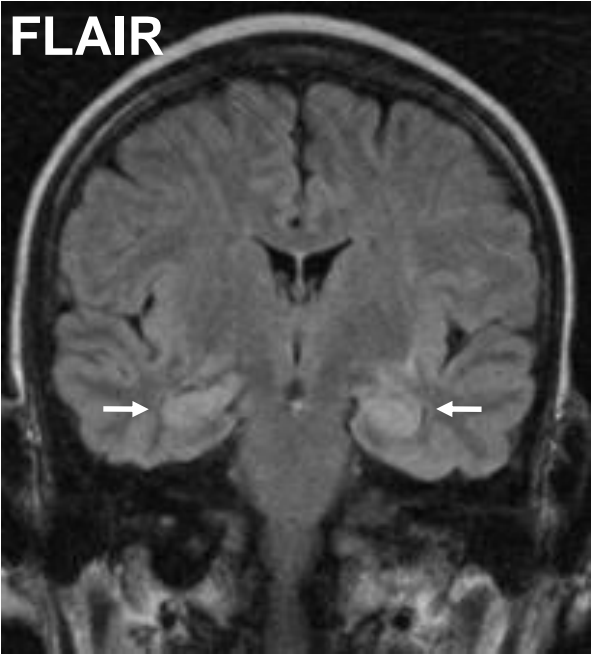
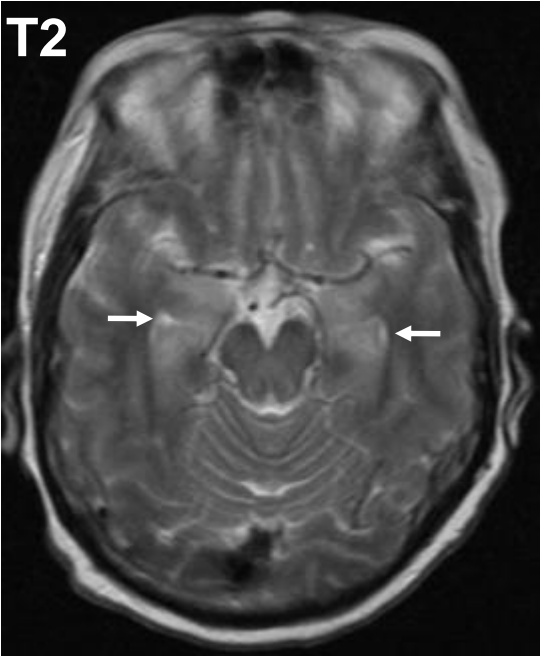
Plus (≥ 1)

- Peripherer Tumor innerhalb von 5 Jahren vor oder nach Beginn der neurologischen Symptome
- Nachweis anti-neuronaler Antikörper gegen intrazelluläre oder membranständige neuronale Antigene in Serum/Liquor
- Charakteristischer MRT-Befund
- Neuropathologischer Nachweis einer Enzephalitis

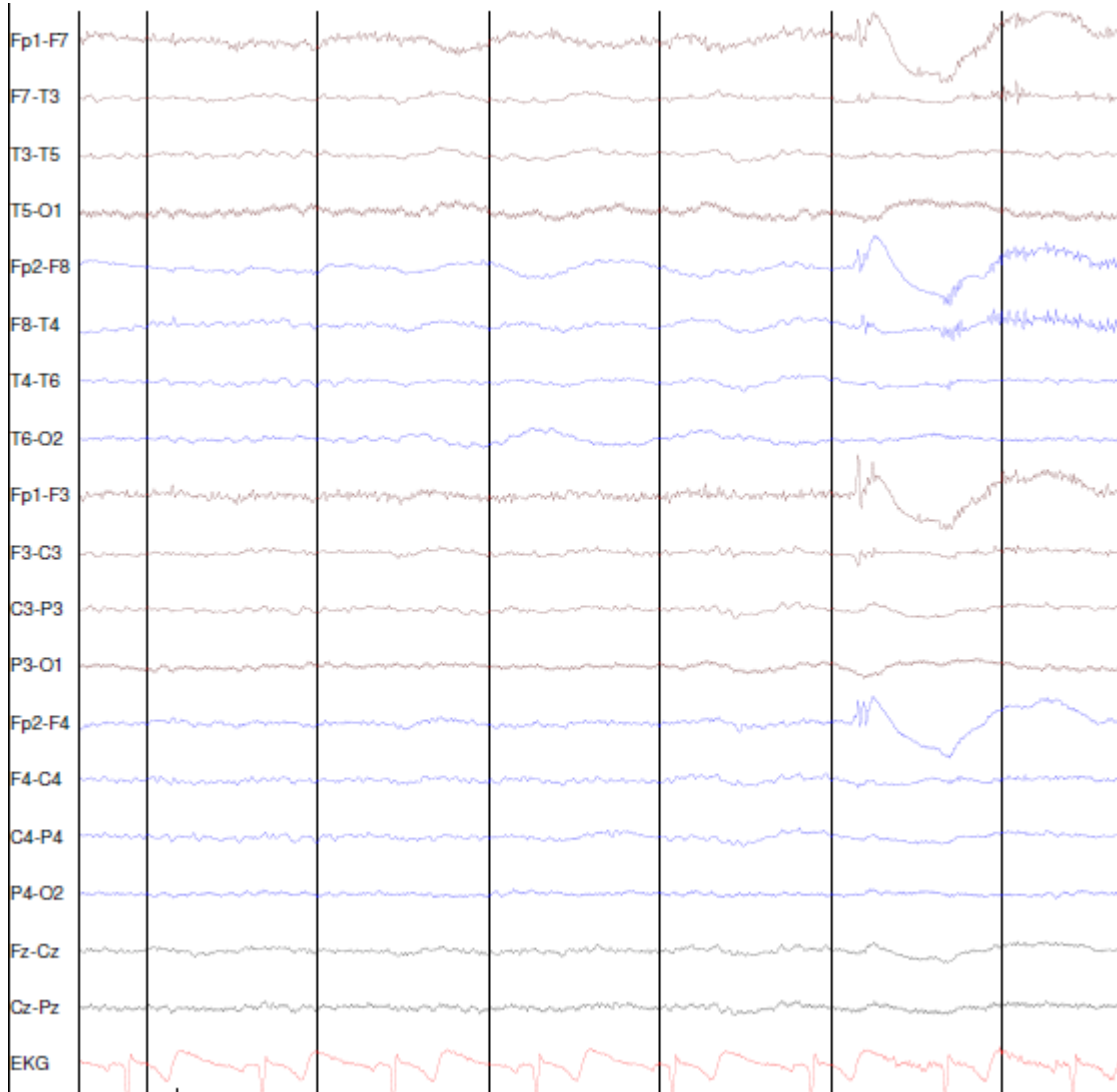
Unterstützend:

- Nachweis eines entzündlichen Liquorsyndroms
- Nachweis „typischer“ EEG-Veränderungen

Autoimmunenzephalitis: MRT-Befunde bei der LE



Autoimmunenenzephalitis: EEG bei LE



**Frontotemporale
epilepsie-typische
Potentiale**

**Frontotemporaler
Verlangsamungsherd**

Autoimmunenenzephalitis: Neuropsychologie der LE

Leistungsbereich (Testverfahren)	Erg. RW	Erg. PR WP	weit unterdurchschnittlich (PR < 10)	leicht unterdurchschnittlich (PR 10-15.9)	durchschnittlich (PR 16-84)	überdurchschnittlich (PR > 84)	Bemerkungen
Orientierung und Altgedächtnis							
personale Orientierung					x		
zeitliche Orientierung					x		
situative Orientierung					x		
örtliche Orientierung					x		
autobiogr. Gedächtnis (Exploration)					x		bis Erkrankungsbeginn
Arbeitsgedächtnis							
verbale Spanne (VLMT, Dg. 1)	6.0	30			x		
numerische Spanne - vorwärts (WMS-R)	8.0	53			x		
numerische Spanne - rückwärts (WMS-R)	4.0	2	x				
visuelle Spanne - vorwärts (WMS-R)	9.0	71			x		
visuelle Spanne - rückwärts (WMS-R)	6.0	11		x			
Verbale Lern- und Merkfähigkeit							
Lernleistung (VLMT, Dg. 5)	7.0	4	x				
Lernleistung (VLMT, kum. Leistung Dg. 1-5)	34.0	4	x				
Abruf nach Interferenz (VLMT, Dg. 6)	2.0	4	x				
Verlust nach Interferenz (VLMT, Dg. 5 - Dg. 6)	5.0	4	x				
Erinnerungsleist. nach 30min (VLMT, Dg. 7)	0.0	4	x				
Verlust nach 30min (VLMT, Dg. 5 - Dg. 7)	7.0	4	x				
Wiedererkennen (VLMT, Dg. 8, W)	11.0	5	x				
figurale Lern- und Merkfähigkeit							
Lernleistung (DCS)	1.0	0	x				Abbr. nach 3. Dg.
Rey-Complex-Figure-Test (Rekog. nach 30 min.)	11.0	0	x				
Aufmerksamkeitsfunktionen							
kogn. Verarbeitungsgeschw. (TMT, Teil A)	40.0	10		x			
Exekutive Funktionen							
kogn. Umstellfähigkeit (Trail-Making Test, B)	80.0	10		x			
Phonematische Wortflüssigkeit (Buchst. P)	8.0	25			x		schriftlich
Semantische Wortflüssigkeit (Kat. Tiere)	13.0	9	x				mündlich
Antizipationsfähigkeit (Labyrinth-Zeit)	27.0				x		aus EpiTrack
Linguistische Funktionen							
Sprachproduktion (Verhaltensbeobachtung)					x		
Sprachverständnis (Verhaltensbeobachtung)					x		
Räumlich-konstruktives Vermögen							
komplexe Figur abzeichnen (Rey-Osterrieth-F.)	26.5		x				
Praxie							
ideomotorische Praxie (bukkofazial)					x		
ideomotorische Praxie (Gliedermaßen)				x			
Depressive Symptomatik							
Verhaltensbeobachtung (Exploration)					x		
depres. Symptomatik i.L. der letzten 7 Tage (BDI)	19.0				x		BDI-V

Autoimmunenzephalitis: „Entzündliches Liquorsyndrom“

1. Lymphozytäre Pleozytose: 5 - 50 Zellen/ μ l
2. Leichtgradige Einweißhöhung: 450 - 1000 mg/dl
3. Quantitativer oder qualitativer Nachweis einer intrathekalen IgG- (IgM-, IgA) Synthese
4. Häufig auch intrathekale Synthese anti-neuronaler Antikörper



Autoimmunenzephalitis: „Typische Tumoren“

Typische mit einer Autoimmunenzephalitis assoziierte Tumoren sind:

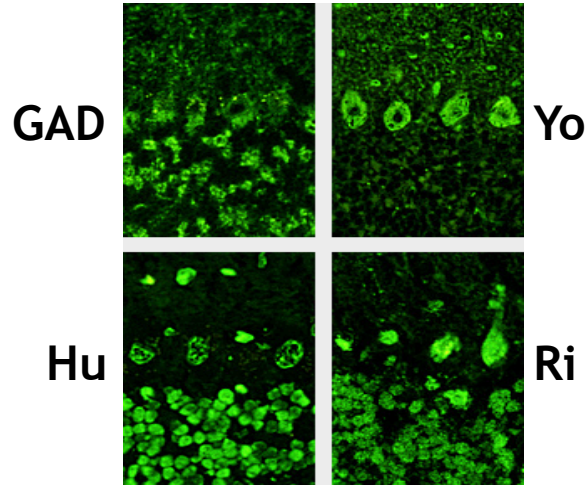
1. Keimzelltumoren (Seminom, Teratom), die neuronal differenziertes Gewebe enthalten.
2. Neuroendokrine Tumoren (kleinzelliges Bronchialkarzinom, Neuroblastom), die neuroendokrine Proteine exprimieren.
3. Tumoren in Organen mit immunregulatorischer Funktion (Thymom).

Die Tumoren bleiben aufgrund der ausgeprägten anti-tumoralen Immunreaktion häufig lange klein und metastasieren nicht!

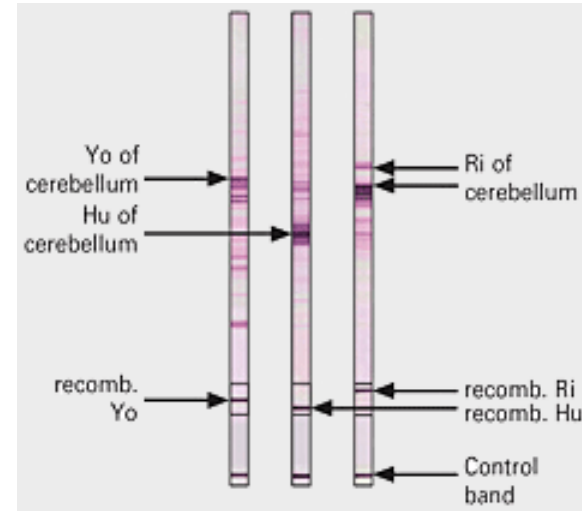
Autoimmunenkephalitis: Intrazelluläre Antigene - Antikörpernachweis

Nachweis von Antikörpern gegen intrazelluläre neuronale Antigene in Serum und Liquor

Inkubation von Serum & Liquor in permeabilisierten Nager-Hirnschnitten



Western-/Linienblot mit Primaten-Kleinhirnextrakt und/oder rekombinanten Proteinen



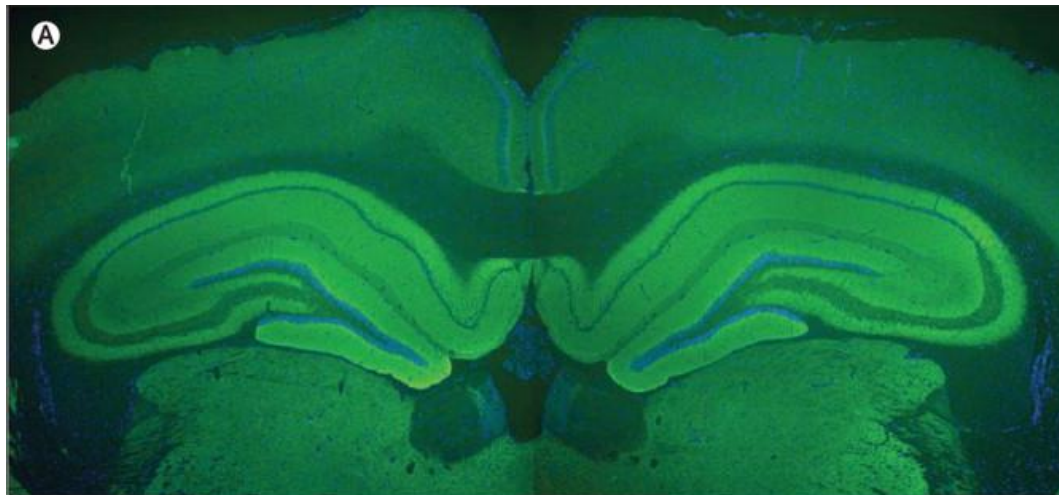
Moleküle mit einer Funktion in Genexpressionsregulation und Signaltransduktionsprozessen

ANNA1 (Hu), -2 (Ri), -3, AGNA (Sox1),
Ma1/2, CV2 (CRMP3), CRMP5,
PCA1 (Yo), -2, -Tr (DNER),
Amphiphysin, GAD 65

Autoimmunenkephalitis: Membranständige Antigene - Antikörpernachweis

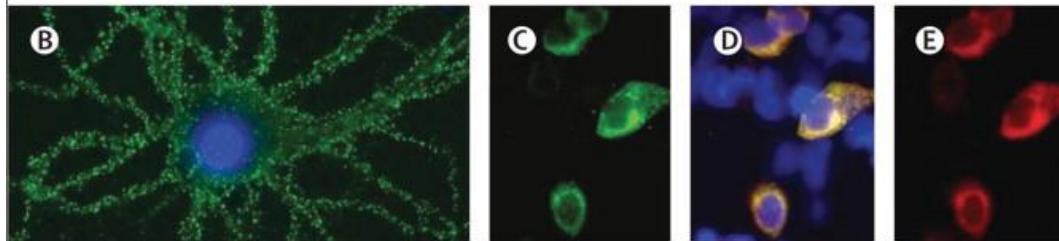
Nachweis von Antikörpern gegen membranständige neuronale Antigene in Serum und Liquor in 3 Assays:

Inkubation von Serum & Liquor in nicht-permeabilisierten Nager-Hirnschnitten



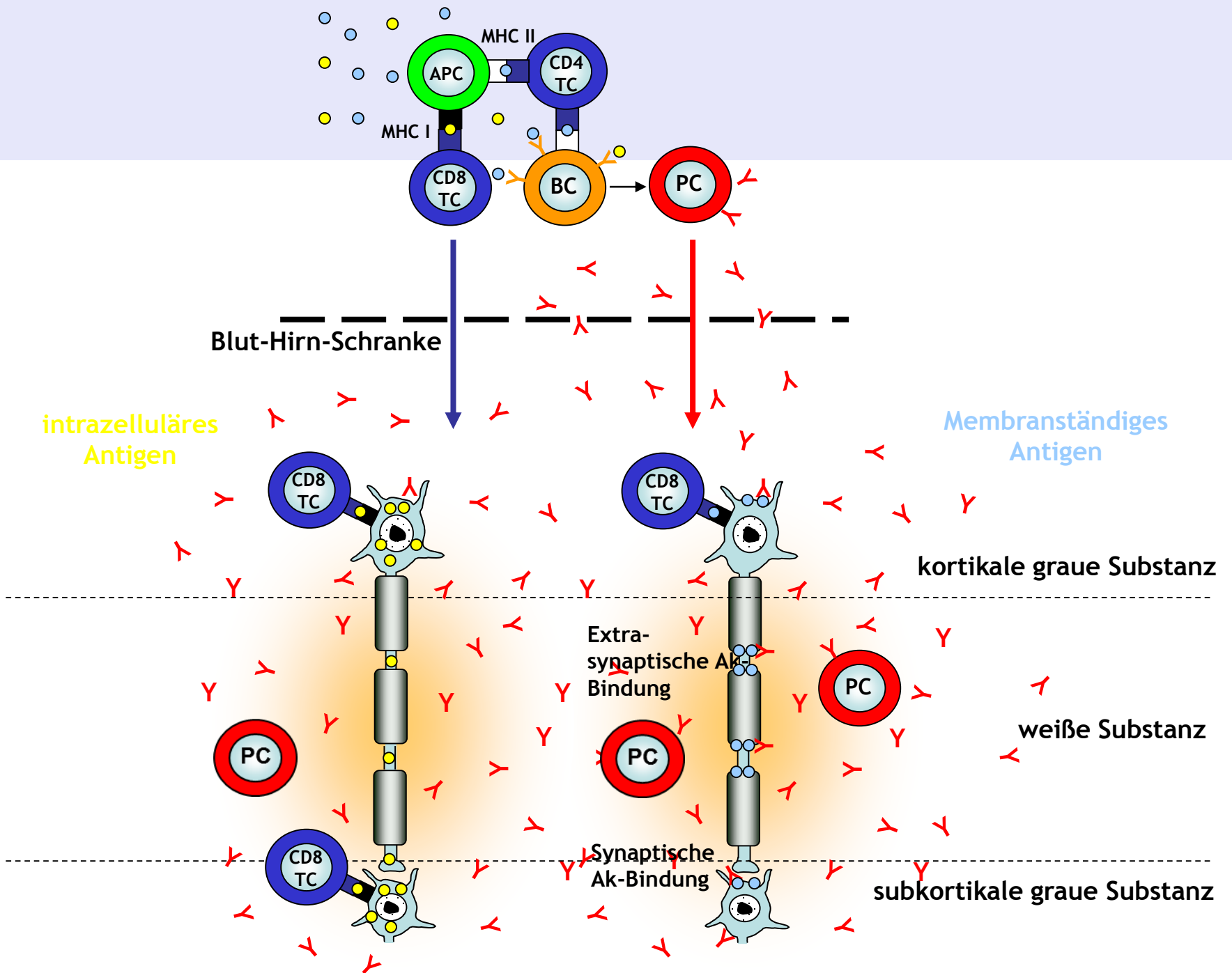
Ionotrope und metabotrope Neurotransmitterrezeptoren und assoziierte Moleküle

NMDA-R, AMPA-R,
VGKC & LGI1/CASPR2,
VGCC,
Gly-R, GABAB-R
mGluR1, mGluR5,
nAch-R

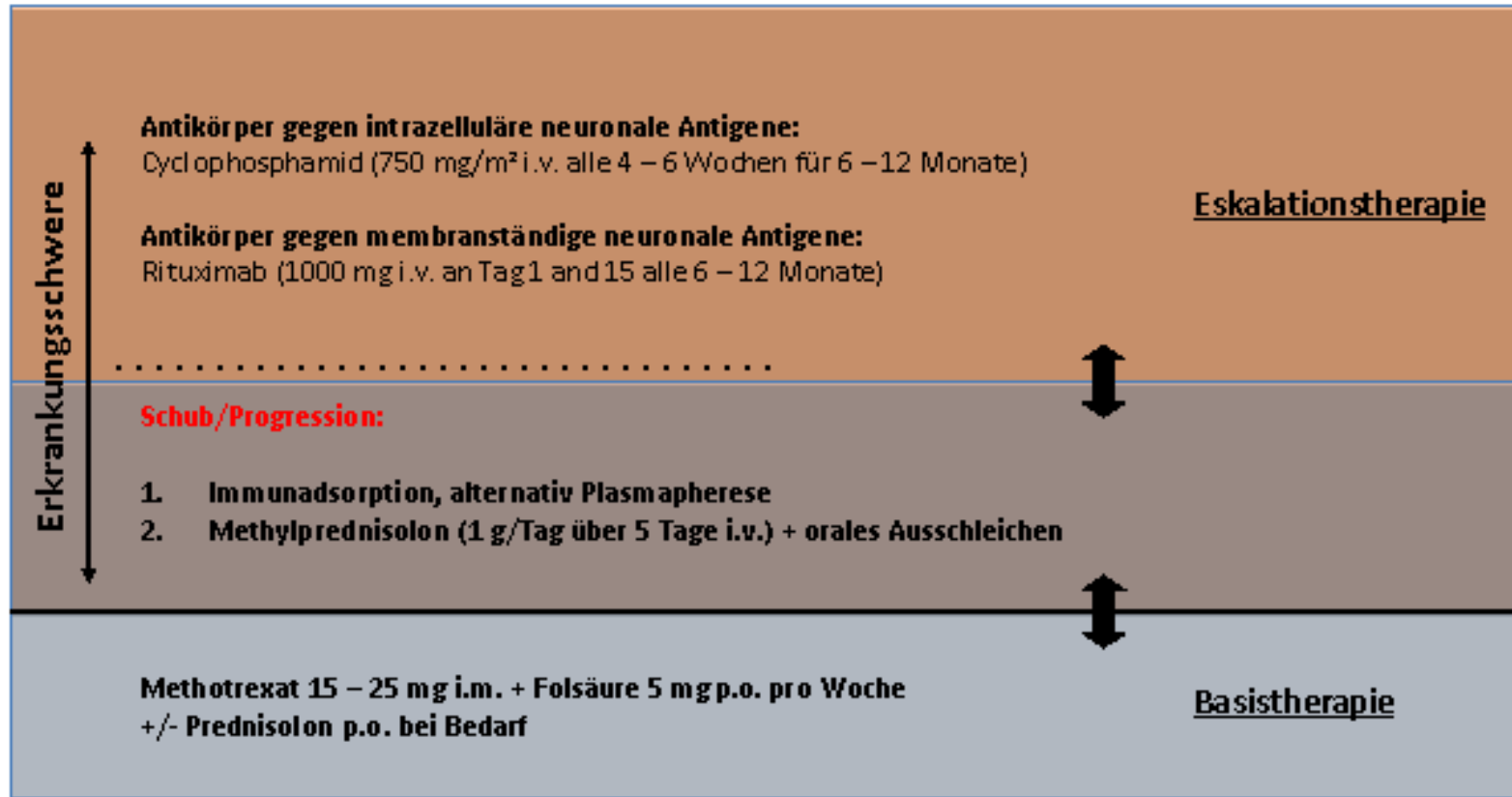


Inkubation von Serum & Liquor in nicht-permeabilisierten neuronalen Zellkulturen

Inkubation von Serum & Liquor in heterolog AG-exprimierenden HEK Zellen



Autoimmunenzephalitis: Therapie-Schema



Neuromyelitis optica (NMO)

Neuromyelitis optica (NMO): Klinische Leitsymptome

Leitsymptom Optikusneuritis: An eine NMO-assoziierte Optikusneuritis sollte gedacht werden bei:

1. bereits initial oder in kurzem zeitlichem Abstand beidseitiger Manifestation
2. ungewöhnlich schwerer Visusstörung mit schlechter Remission
3. wiederholter (insbesondere schwerer) Optikusneuritis
4. Optikusneuritis mit begleitender oder zurückliegender Myelitis

Leitsymptom Myelitis: Die klinischen Symptome reichen von milden Beschwerden bis hin zum kompletten Querschnittsyndrom mit Para- oder Tetraparese und entwickeln sich in der Regel subakut.

Neuromyelitis optica (Devic): Diagnose-Kriterien

Leitsymptome Optikusneuritis und Myelitis

Plus 2 der 3 folgenden Nebenkriterien:

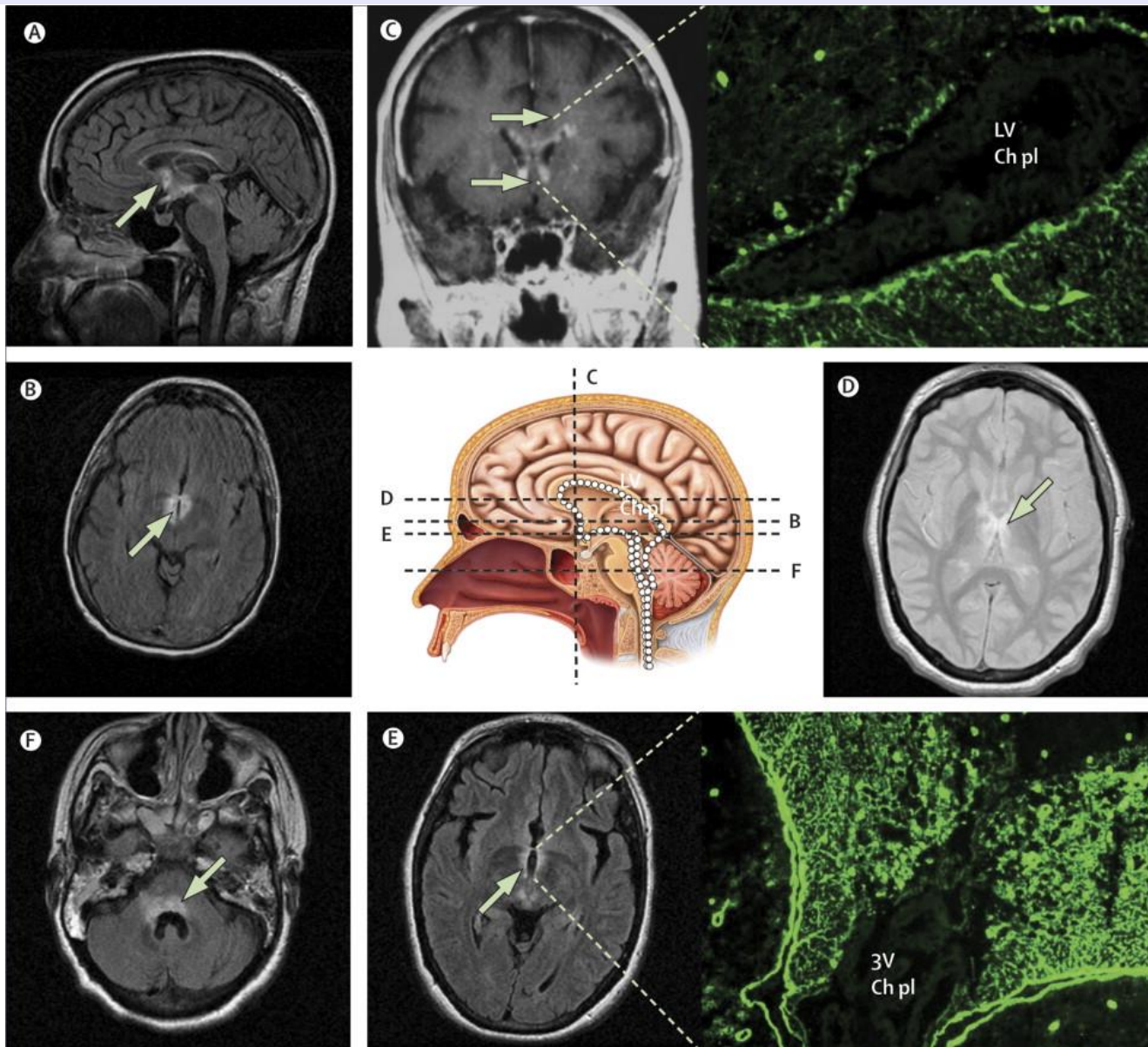
- 1. spinale MRT mit langstreckiger Myelonläsion (≥ 3 Wirbelkörpersegmente)**
- 2. für eine MS nicht typische kraniale MRT bei Erkrankungsbeginn bzw. Erstvorstellung**
- 3. Nachweis von NMO-IgG-Antikörpern im Serum**

Neuromyelitis optica (NMO): spinale MRT



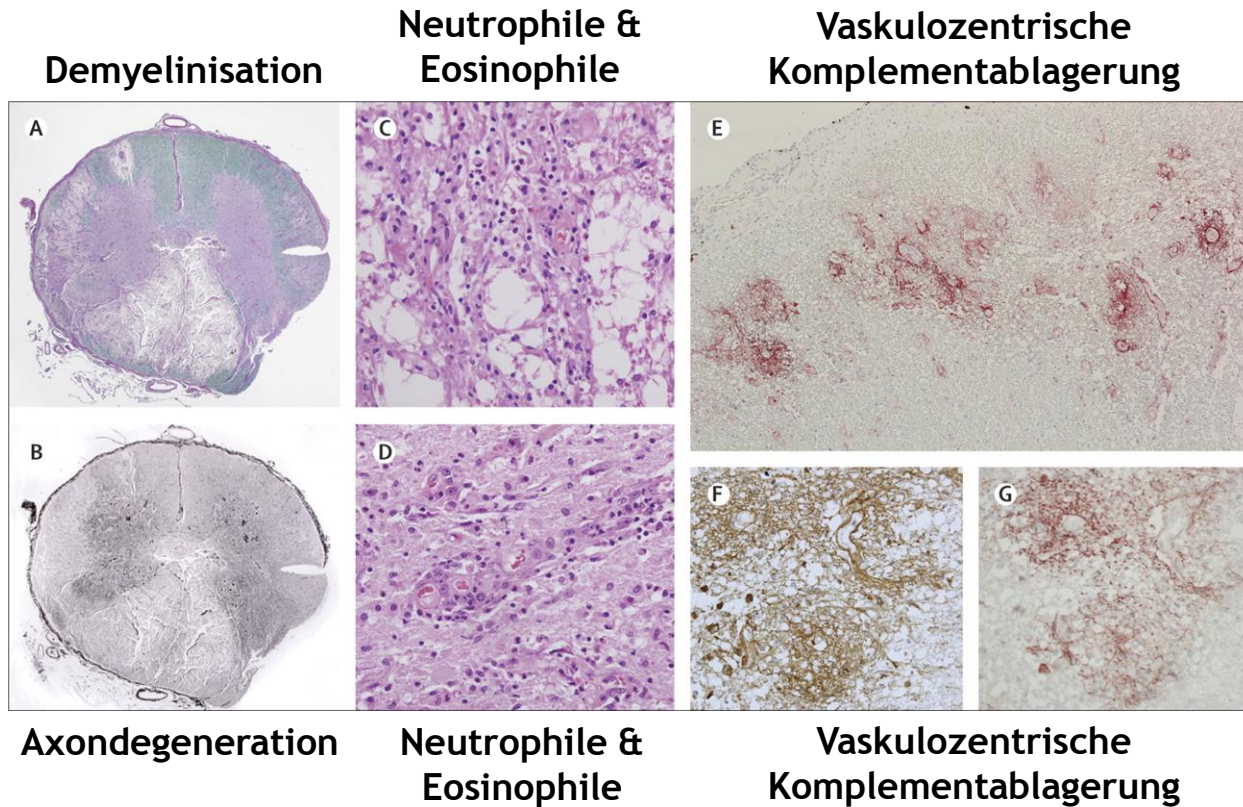
- A. MS-typische dorsale kurzstreckige T2 Signal-hyperintense Läsionen
- B. NMO-typische zentrale langstreckige T2 Signal-hyperintense Läsion
- C. NMO-typische zentrale langstreckige T1 Signal-hypointense Läsion mit irregulärer Gadolinium-Anreicherung

Neuromyelitis optica (NMO): zerebrales MRT

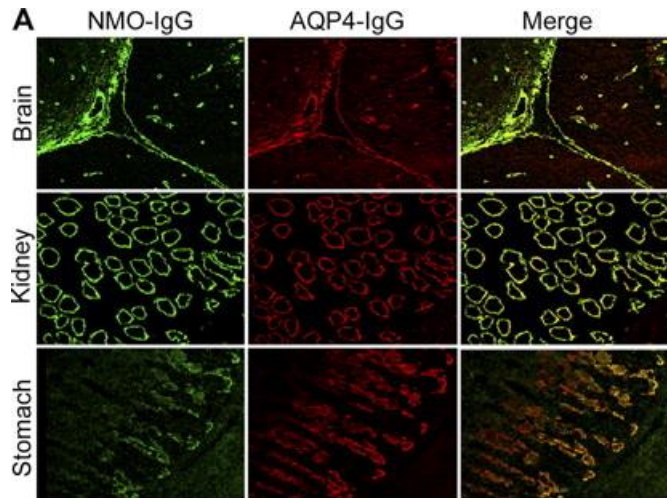


**NMO-typische zerebrale
Läsionen finden sich an
Orten ausgeprägter
Aquaporin 4 Expression**

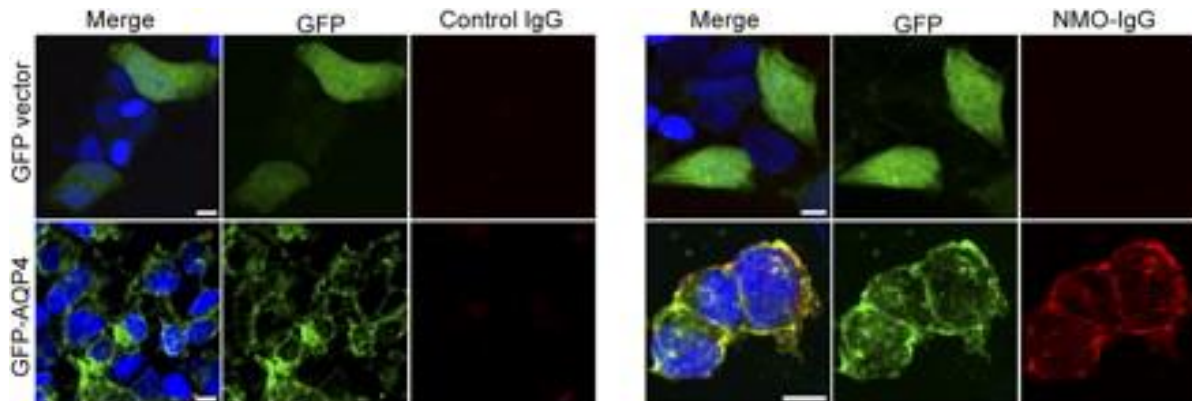
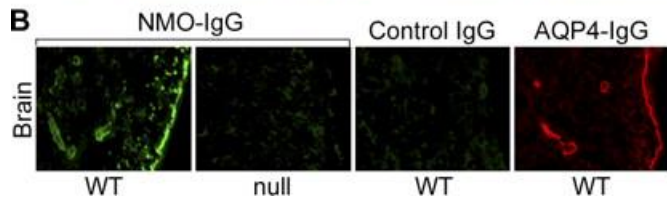
Neuromyelitis optica (NMO): Neuropathologie



Neuromyelitis optica (NMO): NMO IgG Antikörper binden an den astrozytären Wasserkanal Aquaporin4



NMO-IgG und Aquaporin4 IgG zeigen identisches Bindungsverhalten auf ZNS-, Nieren- und Magen-Gewebe



NMO-IgG bindet spezifisch Aquaporin4 exprimierende Zellen

Neuromyelitis optica (NMO): Paraneoplasie

ORIGINAL CONTRIBUTION

Aquaporin-4 Autoantibodies in a Paraneoplastic Context

Sean J. Pittock, MD; Vanda A. Lennon, MD, PhD

Background: The neuromyelitis optica IgG autoantibody (NMO-IgG) is a validated biomarker for NMO and an emerging spectrum of inflammatory central nervous system–demyelinating disorders. Its antigen is the astrocytic water channel aquaporin-4; NMO-IgG has not been described in a cancer context.

Objectives: To report (1) neurologic and oncologic correlates for patients incidentally identified as NMO-IgG seropositive in a blinded evaluation for paraneoplastic autoantibodies and (2) the frequency of cancer in NMO-IgG–seropositive patients.

Design: Observational, retrospective case series.

Setting: Neuroimmunology Laboratory and Neurology Clinical Practice, Mayo Clinic College of Medicine.

Patients and Methods: From 1998 to 2007, we detected NMO-IgG in 2 patient groups: (1) 31 patients (88% female) identified incidentally among 180 000 patients evaluated for paraneoplastic autoantibodies and (2) 141 patients identified through physician-requested serological evaluation for a suspected NMO-spectrum disorder.

Results: In the first group, clinical information was available for 28 patients (90%). An NMO-spectrum disorder was diagnosed in 26 patients (93%), of whom 6 had a neoplasm (5 carcinomas [2 breast, 1 lung, 1 thymic, and 1 uterine cervical] and 1 B-cell lymphoma) and 1 had monoclonal gammopathy. In 4 patients, NMO-related symptoms followed neoplasia detection (median, 14 [range 3–18] months), and in 2 patients, symptoms preceded neoplasia detection (by 5 and 3 months). Two patients had carcinoma (1 breast and 1 lung) without neurological evidence of an NMO-spectrum disorder. In the second group, neoplasms were recorded in 7 seropositive patients (5.0%) with a clinically diagnosed NMO-spectrum disorder: 3 carcinomas (all breast), 1 thyroid Hürthle cell, 1 carcinoid, 1 pituitary somatotropinoma, and 1 B-cell lymphoma. An eighth patient had monoclonal gammopathy.

Conclusions: Aquaporin-4–specific IgG in some cases of NMO may reflect a paraneoplastic immune response. The clinical utility of this autoantibody as a cancer marker warrants prospective investigation.

Arch Neurol. 2008;65(5):629–632

Anti-Aquaporin 4 Antikörper als Marker einer paraneoplastischen optikospinalen Entzündung: Assoziation mit Mamma-, Lungen-, Thymus- Uterus- und Cervix-Karzinomen, Lymphomen

Paraneoplastic Autoimmune Optic Neuritis with Retinitis Defined by CRMP-5-IgG

Shelley A. Cross, MD,¹ Diva R. Salomao, MD,² Joseph E. Parisi, MD,^{1,2} Thomas J. Kryzer, AS,^{2,3} Elizabeth A. Bradley, MD,⁴ Jonathan A. Mines, MD,⁵ Byron L. Lam, MD,⁶ and Vanda A. Lennon, MD, PhD^{1,2,3}

Autoantibodies have defined two paraneoplastic visual disorders related to small-cell lung carcinoma: retinopathy (“CAR”-IgG [23kDa, recoverin]) and optic neuritis (collapsin response-mediator protein-5 [CRMP]-IgG [62kDa]). Among 16 patients with CRMP-5-IgG and optic neuritis (aged 52–74 years; all smokers, 9 women), we documented coexisting retinitis in 5. None had CAR-IgG. Fifteen had subacute vision loss, swollen optic discs, and field defects. Vascular leakage was evident at and remote from the disc; 5/5 tested had abnormal electroretinograms. Nine had striking vitreous cells. Vitrectomy showed reactive lymphocytosis (4/4), predominantly CD4⁺ (1/1). Most patients had multifocal neurological accompaniments. Cerebrospinal fluid contained lymphocytes (7–32), elevated protein, multiple oligoclonal immunoglobulin bands, and CRMP-5-IgG. Three patients superficially resembled Devic’s disease at presentation. One autopsied patient had predominantly CD8⁺ T lymphocytes infiltrating optic nerve and spinal cord. Eleven patients had confirmed small-cell carcinoma; 1 had imaging evidence of lung cancer; 3 had renal or thyroid carcinoma. Full-length CRMP-5 protein was identified in normal retina and optic nerve by Western blot analyses. Photoreceptor cells, retinal ganglion cells, and nerve fibers exhibited CRMP-5–specific immunoreactivity. In summary, CRMP-5-IgG defines a paraneoplastic ophthalmological entity of combined optic neuritis and retinitis with vitreous inflammatory cells. Positive serology obviates the need for vitreous biopsy and expedites the search for cancer.

Ann Neurol 2003;54:38–50

Anti-CRMP5 Antikörper sind ebenfalls Marker einer paraneoplastischen Entzündung mit optiko-spinalem Schwerpunkt: Assoziation mit Thymus- und Lungenkarzinomen

Neuromyelitis optica (NMO): Therapie

Schwere der Symptomatik →

Schubtherapie

Steroid-Puls (MP 1 g i.v. 5 d) mit
oralem Ausschleichen oder
Plasmapherese (bei bereits
dokumentiert positivem Effekt in
der Vergangenheit)

fehlende Remission:
Plasmapherese

Intervalltherapie

Azathioprin (2,5 – 3 mg/kg
KG/d p.o.) + Prednisolon (1 mg/kg
KG/d p.o.) ausschleichend
bis Wirkungseintritt von
Azathioprin (2 – 3 Monate)

Rituximab (1000 mg i.v. 2 x
im Abstand von 2 Wo oder
375 mg/m² KOF i.v. 4 x im
Abstand von 1 Wo;
Wiederholung nach 6 – 12 Mo)

Second line: Mycophenolat-Mofetil, Mitoxantron, Cyclophosphamid

MP = Methylprednisolon

Stiff-Person Syndrom (SPS) und Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM)

Stiff-Person Syndrom (SPS) und Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM): Klinische Leitsymptome

Stiff-Person Syndrom & Stiff-Limb Syndrom (Minorvariante):

1. Steifigkeit und schmerzhaftes Spasmen der proximalen Extremitäten und autochtonen Rückenmuskulatur
2. Tonuserhöhung & Anhebung der Eigenreflexe der betroffenen Muskulatur ohne Pyramidenbahnzeichen
3. „Roboterartig“ steifer Gang & ausgeprägte Hyperlordose.
4. Angstattacken beim freien Gehen („task-specific phobia“) & gesteigerte Schreckreaktionen („startle“) auf externe Stimuli.
5. Autonome Dysregulation: Schwitzen, Tachykardie, Tachypnoe, Mydriasis, Hypertonie.

Stiff-Person Syndrom (SPS) und Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM): Klinische Leitsymptome

Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM, Majorvariante):

1. Symptome des SPS
2. Plus progrediente fokale neurologische Symptome

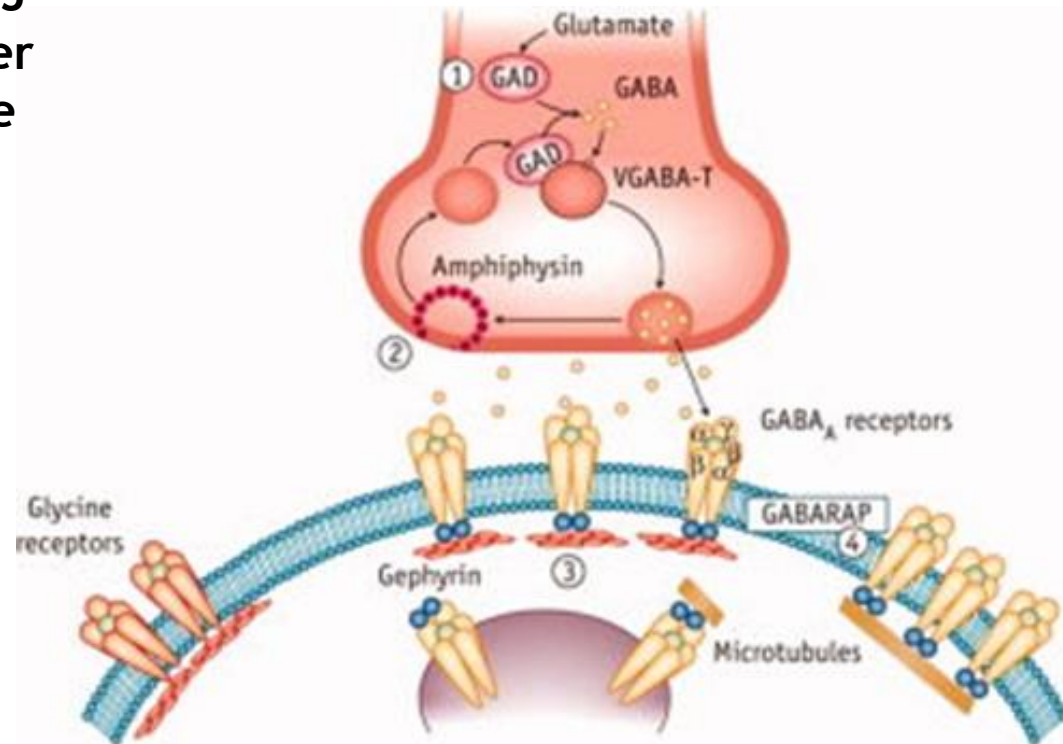
Häufig Progredienz SLS -> SPS -> PERM



Stiff-Person Syndrom (SPS) und Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM): Pathophysiologie

Autoantikörper-vermittelte Störung inhibitorischer Interneuron-Netzwerke auf Ebene des Myelons, des Hirnstammes und des Kortex:

1. Anti-Glutamat Decarboxylase 65 (GAD65) Antikörper: Störung der präsynaptischen GABA Synthese
2. Anti-Amphiphysin Antikörper: Störung der präsynaptischen Vesikel-Endozytose
3. Anti-Gephyrin Antikörper: Störung des postsynaptischen GABA-Rezeptor Clusterings
4. Anti-GABA-Rezeptor associated Protein (GABARAP) Antikörper: Störung des postsynaptischen GABA-Rezeptor Clusterings



Stiff-Person Syndrom (SPS) und Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM): Paraneoplasie

Brief Definitive Report

The Synaptic Vesicle-associated Protein Amphiphysin Is the 128-kD Autoantigen of Stiff-Man Syndrome with Breast Cancer

By Pietro De Camilli,*‡ Annette Thomas,*‡ Roxanne Cofell,*‡
Franco Folli,* Beate Lichte,§ Giovanni Piccolo,||
Hans-Michael Meinck,¶ Mario Austoni,** Giuliano Fassetta,‡‡
Gianfranco Bottazzo,§§ David Bates,||| Niall Cartlidge,|||
Michele Solimena,*‡ and Manfred W. Kilimann§

*From the *Department of Cell Biology and †Howard Hughes Medical Institute, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06510; the §Institut für Physiologische Chemie, D-W-4630 Bochum 1, Germany; the **Istituto Neurologico Mondino, Università di Pavia, 27100 Pavia, Italy; the ¶Neurologische Klinik, University of Heidelberg, D44780 Heidelberg, Germany; the **Istituto di Semeiotica Medica, University of Padova, 35100 Padova, Italy; the ‡‡Divisione Neurologica, Ospedale di Belluno, 32100 Belluno, Italy; the §§Department of Immunology, London Hospital Medical College, London E1, 2AD, United Kingdom; and the |||Department of Neurology, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne NE1, 4LP, United Kingdom*

Anti-Amphiphysin Antikörper als Marker eines paraneoplastischen SPS

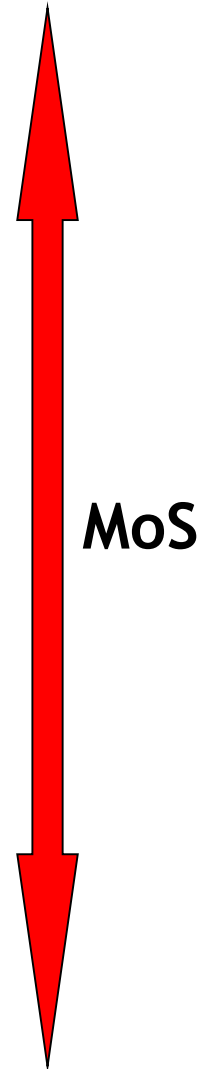
Stiff-Person Syndrom (SPS) und Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus (PERM): Therapie

1. Tumortherapie (ggf.)
2. Immuntherapie:
 - Antikörperentfernung mittels Plasmapherese
 - Intravenöse Immunglobuline (IVIg)
 - Kortikosteroide +/- steroid-sparende Immunsuppressiva
 - B-Zell-depletierende Therapie mit Rituximab
3. Symptomatische Therapie: Verstärkung GABAerger Inhibition mittels Benzodiazepinen (GABA_A-Rezeptoren) und Baclofen (GABA_B-Rezeptoren)

Morvan Syndrom (MoS) & Neuromyotonie (NM)

Morvan Syndrom (MoS) & Neuromyotonie (NM): Klinische Charakteristika

1. Spontane unwillkürliche kontinuierliche Muskelaktivität insbesondere der distalen Extremitätenmuskulatur mit Steifigkeit (Pseudomyotonie), Schwäche, Crampi, Faszikulationen und Myokymien.
2. Autonome Beteiligung mit Hyperhidrosis, Piloerektion, Hypersalivation, Hypertonie, Tachykardie und Herzrhythmusstörungen.
3. Neuropsychiatrische Störungen (Insomnie, Desorientierung, Amnesie, Halluzinationen).
4. Neuropathischer Schmerz.



Morvan Syndrom (MoS) & Neuromyotonie (NM): Anti-VGKC-Komplex Antikörper

Nachweis von Antikörpern gegen den Komplex aus spannungsabhängigen Kalium-Kanälen (VGKC) und assoziierten neuronalen Membranproteinen:

1. Contactin-associated Protein-2 (CASPR-2)
2. Tag-1/contactin-2
3. Leucine-rich, Glioma Inactivated 1 protein (LGI-1)

Antikörper-Effekte:

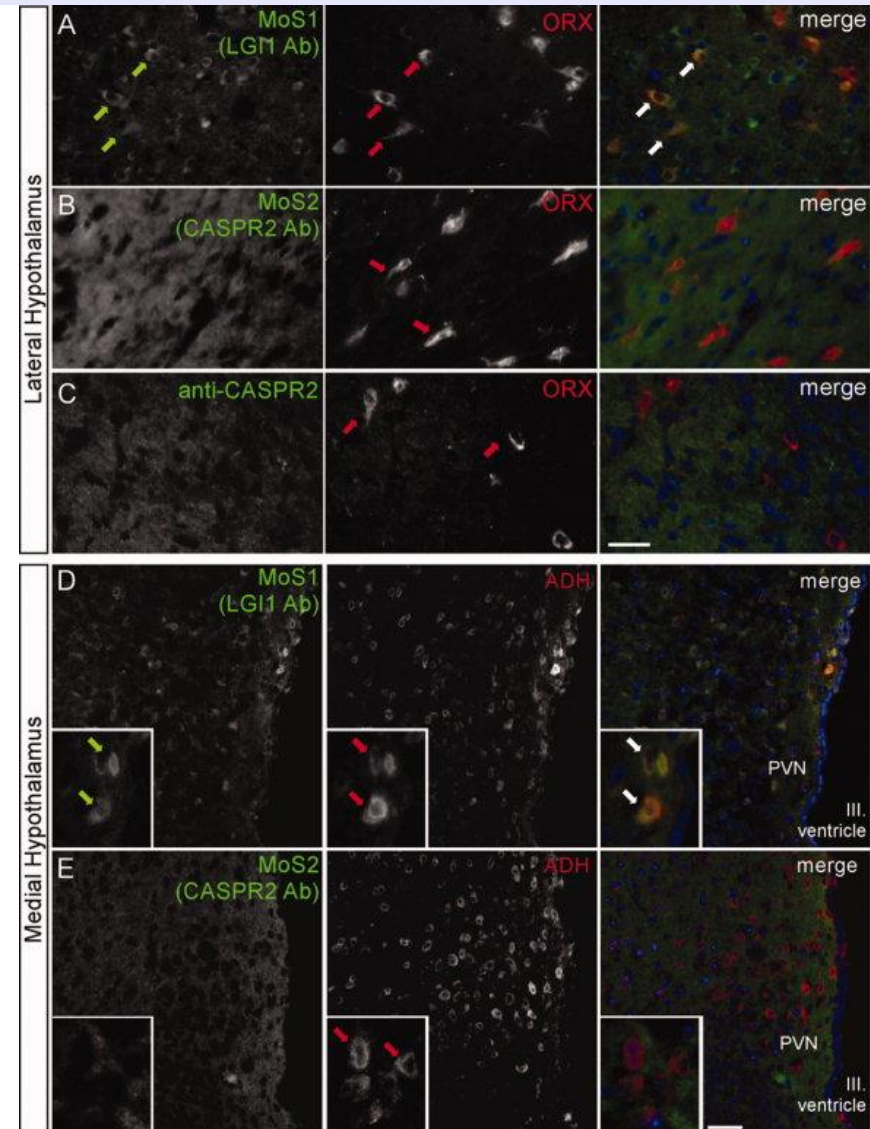
1. Blockade der VGKC oder Interaktion mit den assoziierten Membranproteinen und Störung des Clusterings der VGKC in der präsynaptischen Endigung oder der juxtapanodalen Region peripherer und zentraler Neurone
 - > Depolarisation des Membranpotentials und Verlängerung des Aktionspotentials aufgrund einer verzögerten Repolarisation
 - > Verstärkung des Calcium-Einstroms in die präsynaptische Endigung
 - > Vermehrte Freisetzung von Neurotransmitter-Vesikeln
2. Neurodegeneration durch Komplementaktivierung und antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität

Morvan Syndrom (MoS) & Neuromyotonie (NM): Anti-VGKC-Komplex Antikörper

Neuronale Bindung der anti-VGKC-Komplex Antikörper:

1. Hypothalamus, Raphe und Locus coeruleus
2. Mesialer Temporallappen
3. Cerebellum
4. Peripherer Nerv

-> Erhöhte neuronale Erregbarkeit dieser Strukturen führt zu klinischen Symptomen

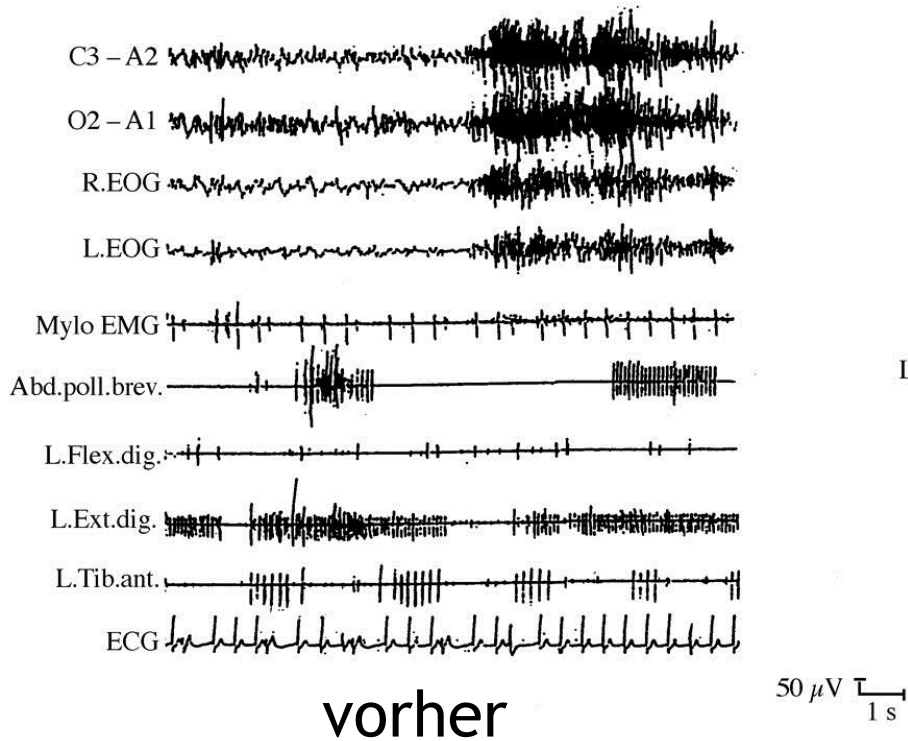


Morvan Syndrom (MoS) & Neuromyotonie (NM): Therapie

1. Tumortherapie (ggf.)
2. Immuntherapie:
 - Antikörperentfernung mittels Plasmapherese
 - Intravenöse Immunglobuline (IVIg)
 - Kortikosteroide +/- steroid-sparende Immunsuppressiva
 - B-Zell-depletierende Therapie mit Rituximab
3. Symptomatische Therapie: Carbamazepin

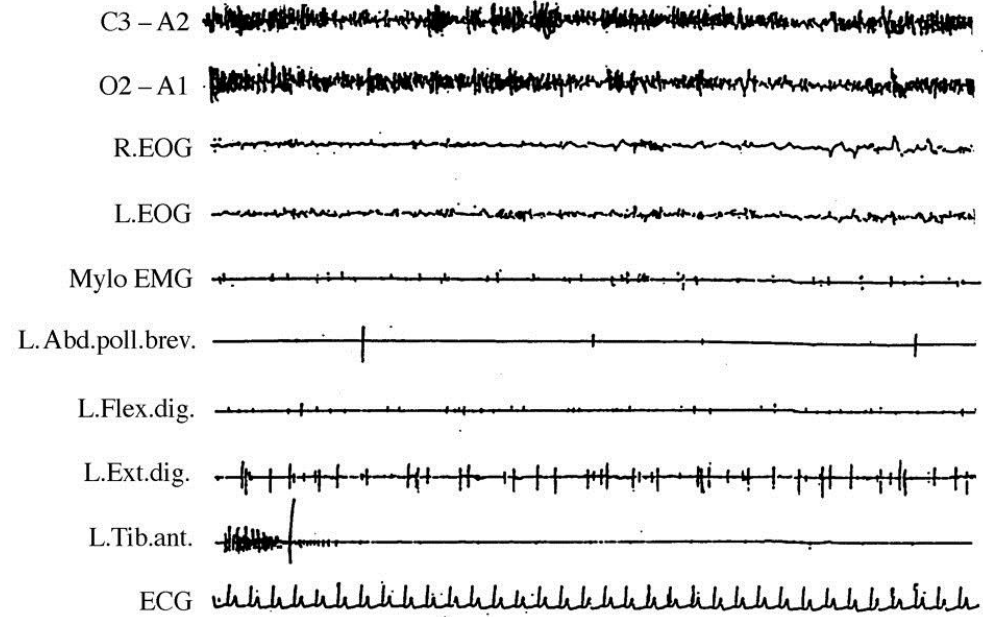
Morvan Syndrom & Neuromyotonie (NM): Effekt der Antikörper-Depletion mittels Plasmapherese

(A)



vorher

(B)



nachher

EEG: Theta-Aktivität mit intermitt. Beta-Bursts
EMG: ausgeprägte spontane kontinuierliche Aktivität
EKG: Häufung von Extrasystolen

EEG: Alpha-Aktivität
EMG: reduzierte spontane kontinuierliche Aktivität
EKG: keine Extrasystolen

Myasthenia gravis (MG)

Myasthenia gravis (MG): Klinische Leitsymptome

Generalisierte Myasthenie: Proximal-betonte belastungsabhängige Schwäche meist mit Beteiligung der bulbären und der okulären Muskulatur.

Okuläre Myasthenie: Belastungsabhängige Schwäche nur der okulären Muskulatur

Myasthenia gravis (MG): Klinische Testung der belastungsabhängigen Schwäche der okulären Muskulatur

Myasthenia – Fatigue and Recovery Test 'Simpson plus'



0 sec



+ 10 sec upward gaze (Simpson)



+ 30 sec upward gaze (Simpson)



Maximal lid closure 10 sec



Lid open

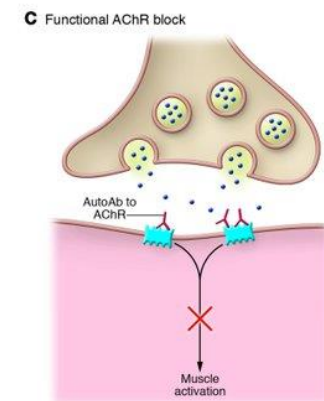
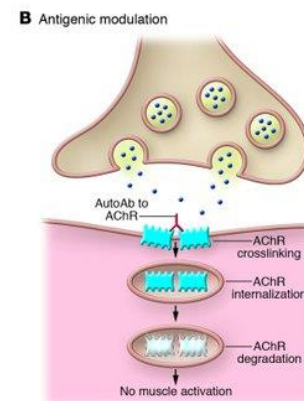
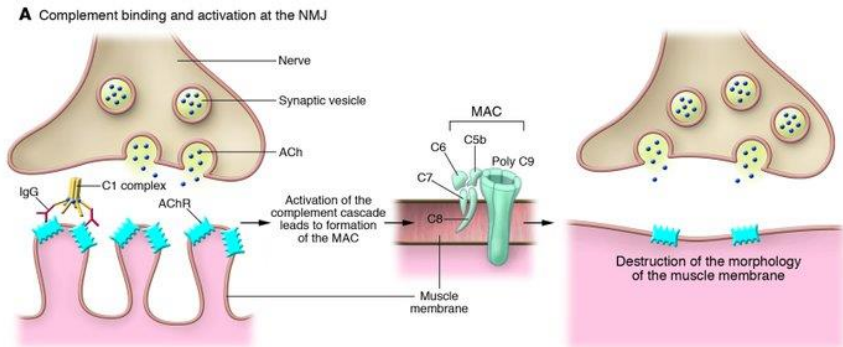
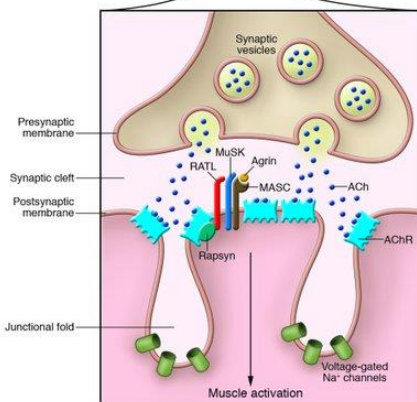
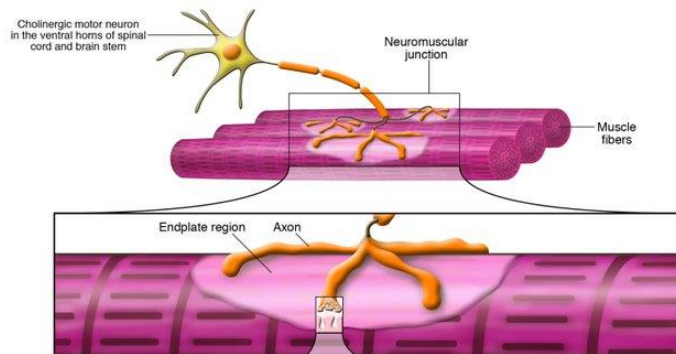


+ 10 sec upward gaze

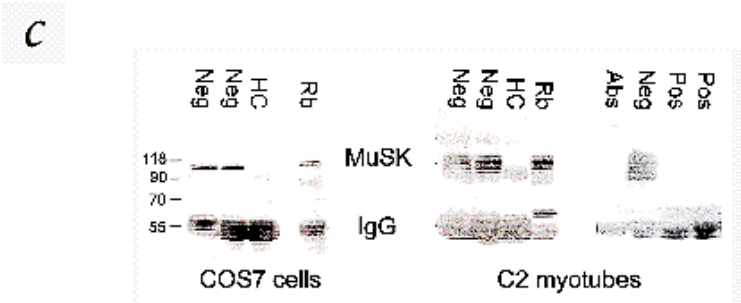
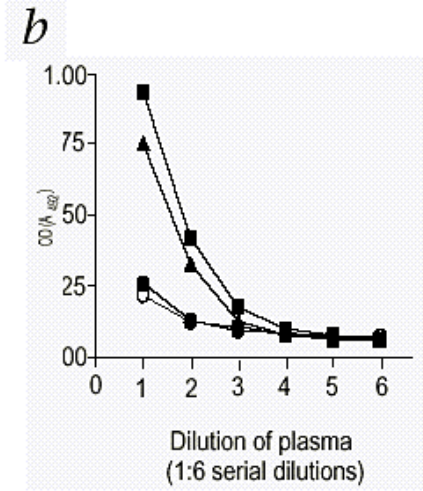
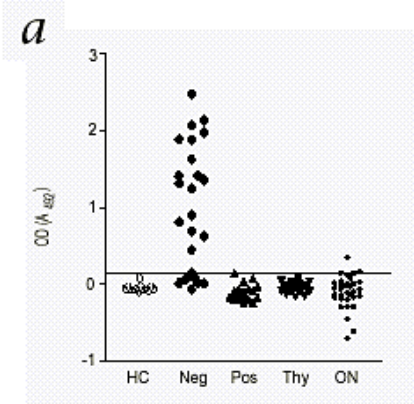
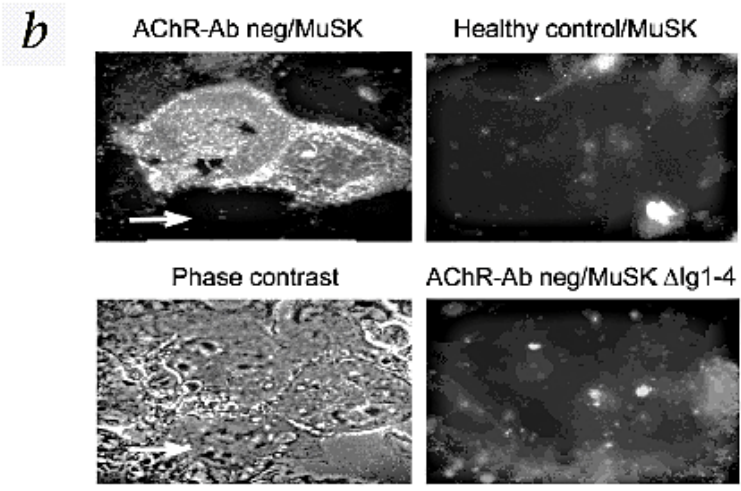
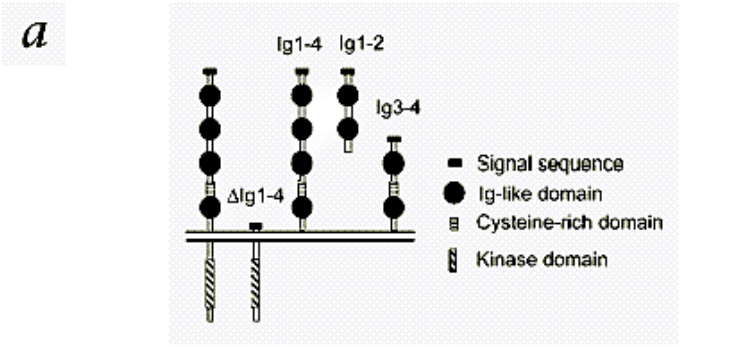
Myasthenia gravis (MG): Anti-nACh-Rezeptor Antikörper - Pathophysiologie

Anti-nACh-Rezeptor Antikörper führen zu:

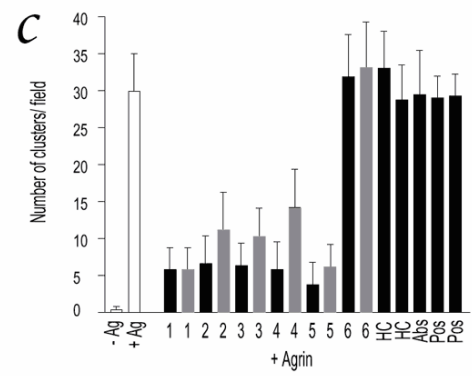
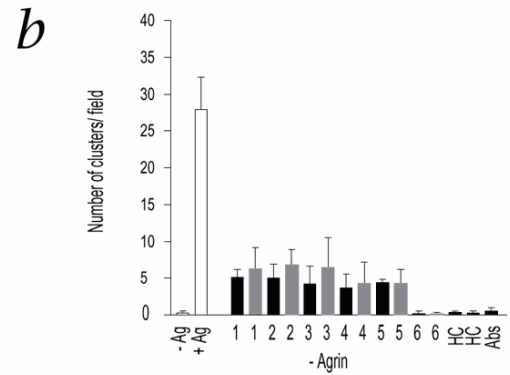
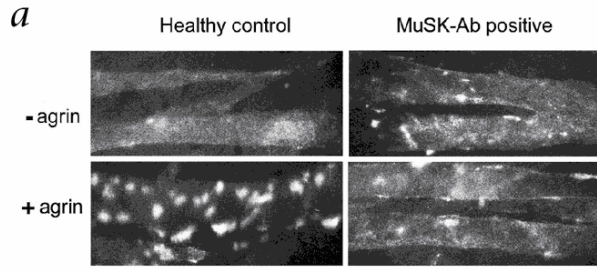
1. einer komplement-vermittelten Destruktion der postsynaptischen Membran mit Erweiterung des synaptischen Spaltes,
2. einem Cross-Linking mit nachfolgender Internalisierung und Degradation der nAChR,
3. einer kompetitiven Inhibition der Bindung des freigesetzten Acetylcholins an den Rezeptor.



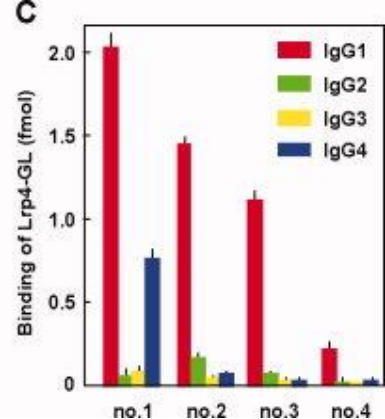
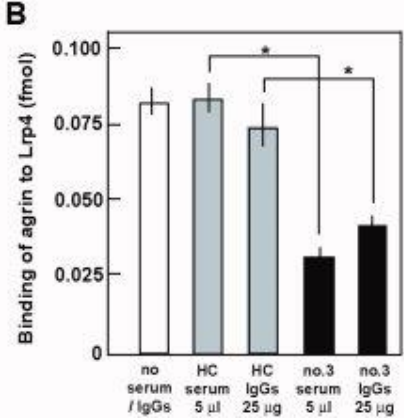
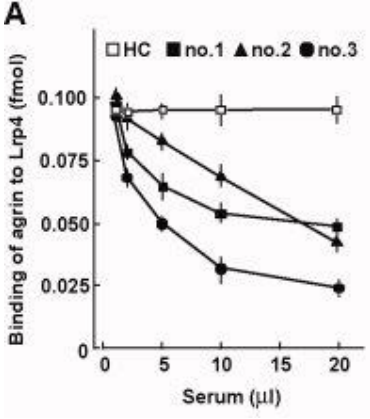
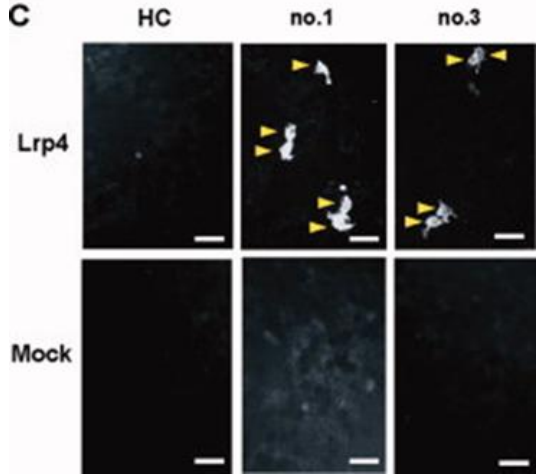
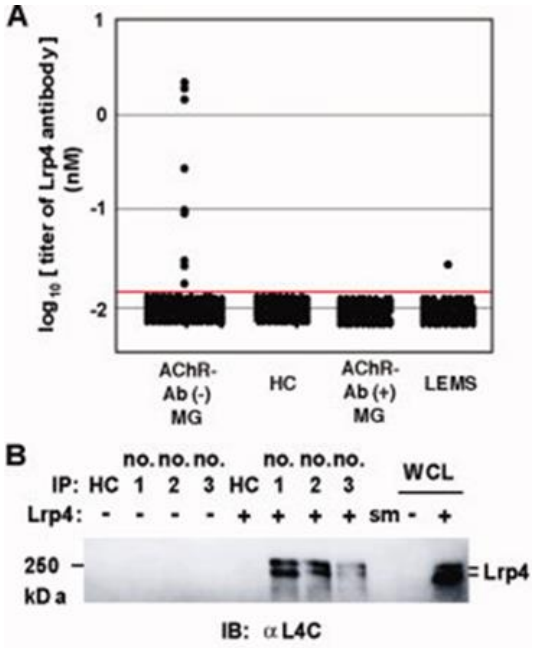
Myasthenia gravis (MG): Anti-muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) Antikörper in seronegativer MG



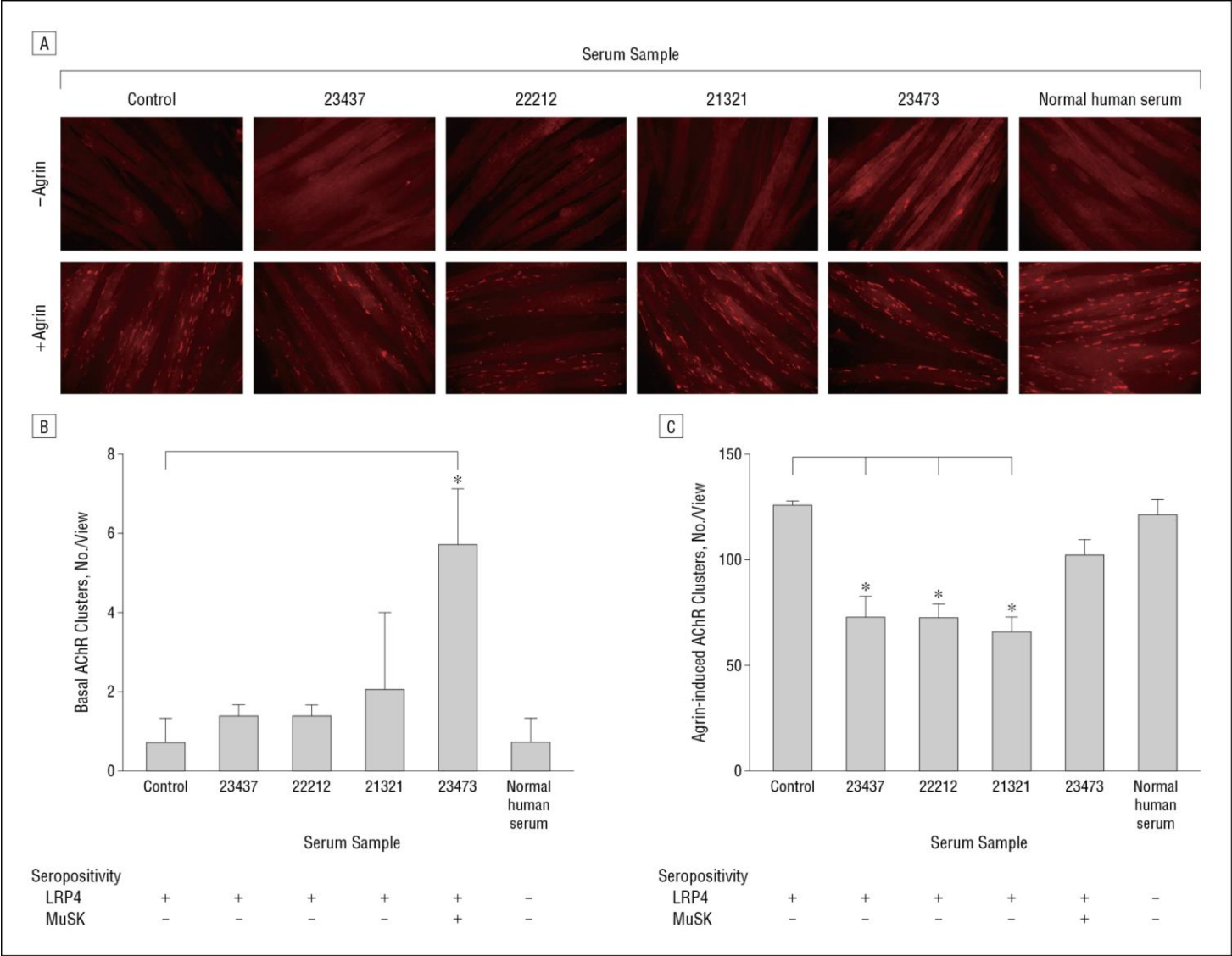
Myasthenia gravis (MG): Anti-MuSK Antikörper inhibieren das Agrin-induzierte Clustering von muskulären nACh-Rezeptoren



Myasthenia gravis (MG): Anti-low density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) Antikörper in seronegativer MG



Myasthenia gravis (MG): anti-LRP4 Antikörper inhibieren das Agrin-induzierte Clustering von muskulären nACh-Rezeptoren



Myasthenia gravis (MG): Paraneoplasie

Paraneoplastic myasthenia gravis: Detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor

Article abstract—It has been suggested that antibodies against non-acetylcholine receptor proteins of striated muscle are markers of the presence of a thymic epithelial tumor in patients with myasthenia gravis (MG). These antibodies may be measured using an immunofluorescence assay against striated muscle (anti-STR) or an ELISA with a recombinant 30-kd titin fragment (anti-MGT30). To directly compare anti-STR with anti-MGT30, we examined the sera of 276 consecutive patients with known or suspected MG. Definite diagnoses and thymic histology, if available, were correlated with the antibody assays. Of the 276 patients, 164 had MG. Thymic histology was obtained in 44 patients: 18 had lymphofollicular hyperplasia, 13 thymic epithelial tumors, 8 atrophy, and 5 were normal. When compared with anti-STR, anti-MGT30 showed a sensitivity of 69% (STR 77%), specificity of 100% (STR 56%, $p = 0.026$), negative predictive value of 82% (STR 77%), and positive predictive value of 100% (STR 56%, $p = 0.003$) for the identification of a thymic epithelial tumor versus thymic hyperplasia. We conclude that the anti-MGT30 ELISA is better than the anti-STR immunofluorescence assay for the diagnosis of paraneoplastic MG.

NEUROLOGY 1997;49:1454-1457

R.D. Voltz, MD; W.C. Albrich, MD; A. Nägele, MD; F. Schumm, MD; M. Wick, MD; A. Freiburg, MD; M. Gautel, PhD; H.T. Thaler, PhD; J. Aarli, MD, PhD; Th. Kirchner, MD; and R. Hohlfeld, MD

Anti-Titin Antikörper als Marker einer paraneoplastischen MG:

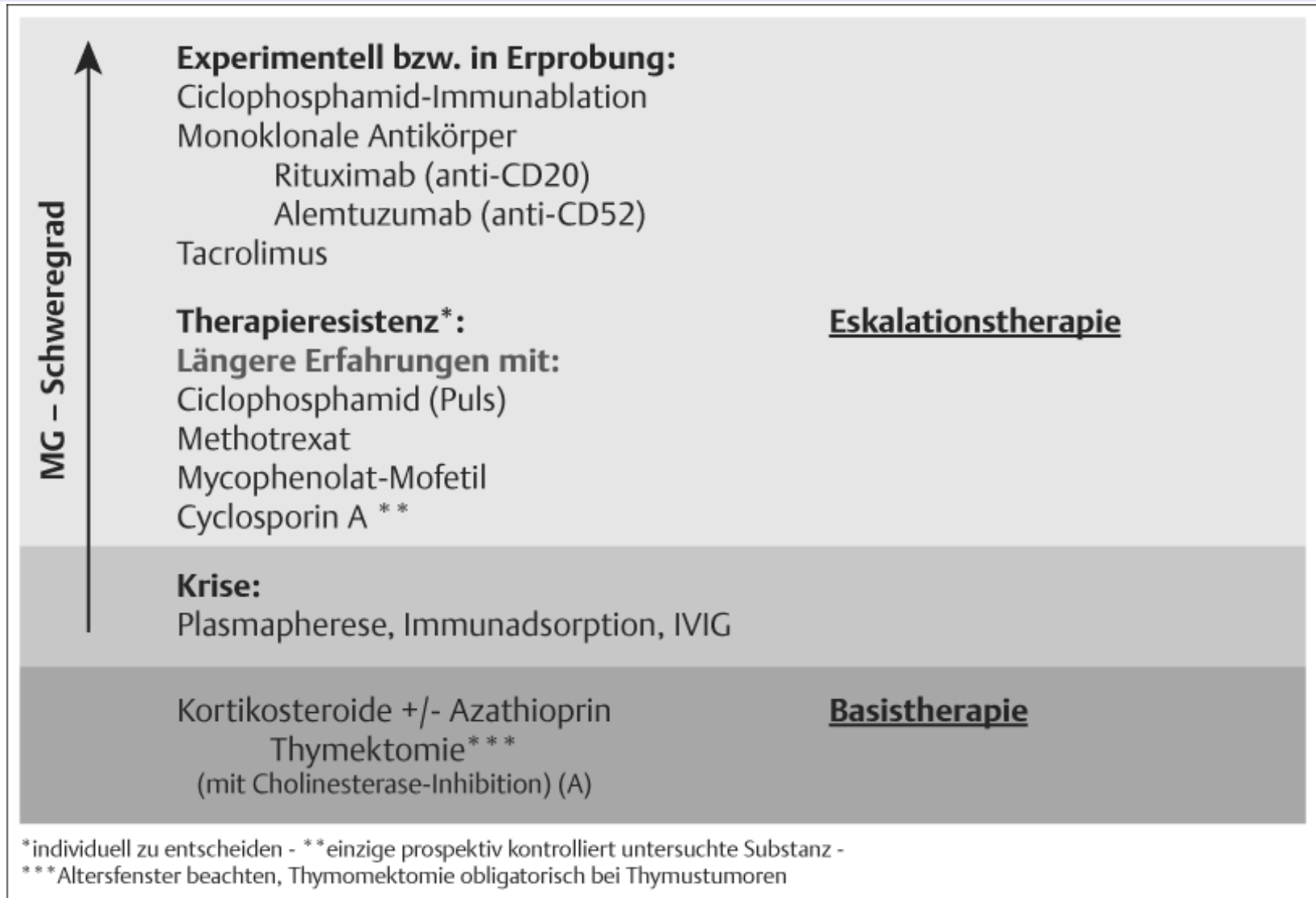
- Sensitivität von etwa 70%
- Spezifität von 100%

für die Detektion eines Thymoms oder Thymuskarzinoms

Myasthenia gravis (MG): Therapie

1. Absetzen aller myasthenie-verstärkenden Medikamente
2. Immuntherapie: Basistherapie: Glukokortikoide und Azathioprin, Eskalationstherapie: Cyclosporin A, MMF, MTX, Cyclophosphamid
3. Therapie der myasthenen Krise: Plasmapherese, Immunadsorption, intravenöse Immunglobuline
4. Symptomatische Therapie mit nicht ZNS-gängigen Ach-Esterase Inhibitoren Pyridostigmin, Neostigmin
5. Thymektomie: bei Nachweis eines Thymoms in jedem Lebensalter, ohne Nachweis eines Thymoms zwischen dem 15. und 50. Lebensjahr

Myasthenia gravis (MG): Therapie



Lambert-Eaton myasthenes Syndrom (LEMS)

Lambert-Eaton myasthenes Syndrom (LEMS): Klinische Leitsymptome

Trias aus

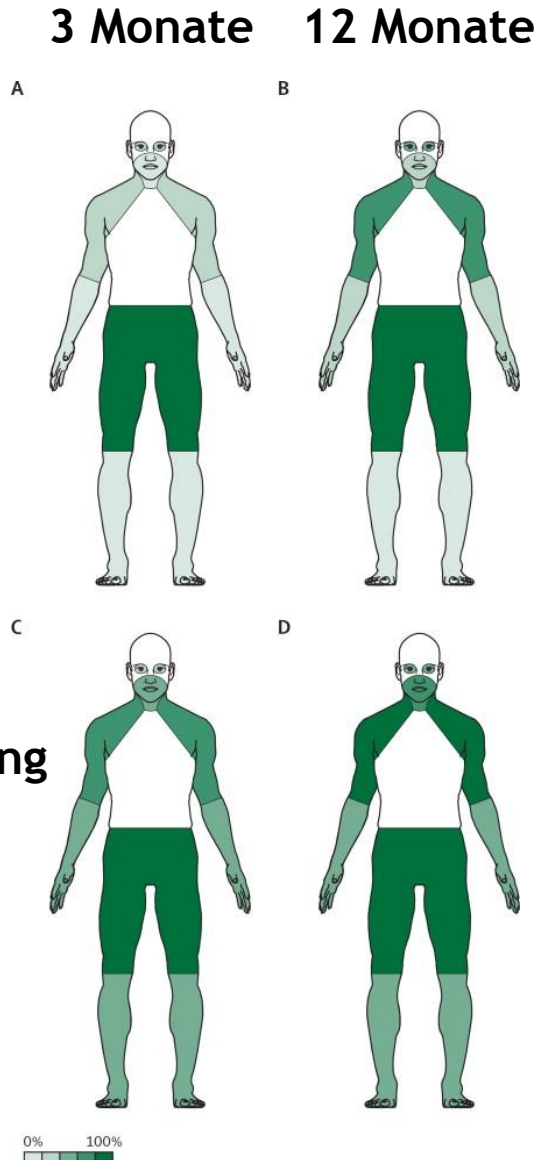
- 1. proximal-betonter belastungsabhängiger Schwäche (meist ohne Beteiligung der okulären und bulbären Muskulatur)**
- 2. Hyporeflexie**
- 3. acholinerger autonomen Störungen.**

Die Schwäche und Hyporeflexie breiten sich typischerweise im Verlauf von kaudal (Beine) nach kranial (Arme) aus und können sich nach maximaler Willkürinnervation vorübergehend bessern (Fazilitation).

Lambert-Eaton myasthenes Syndrom (LEMS): Nicht-paraneoplastische vs. paraneoplastische Genese

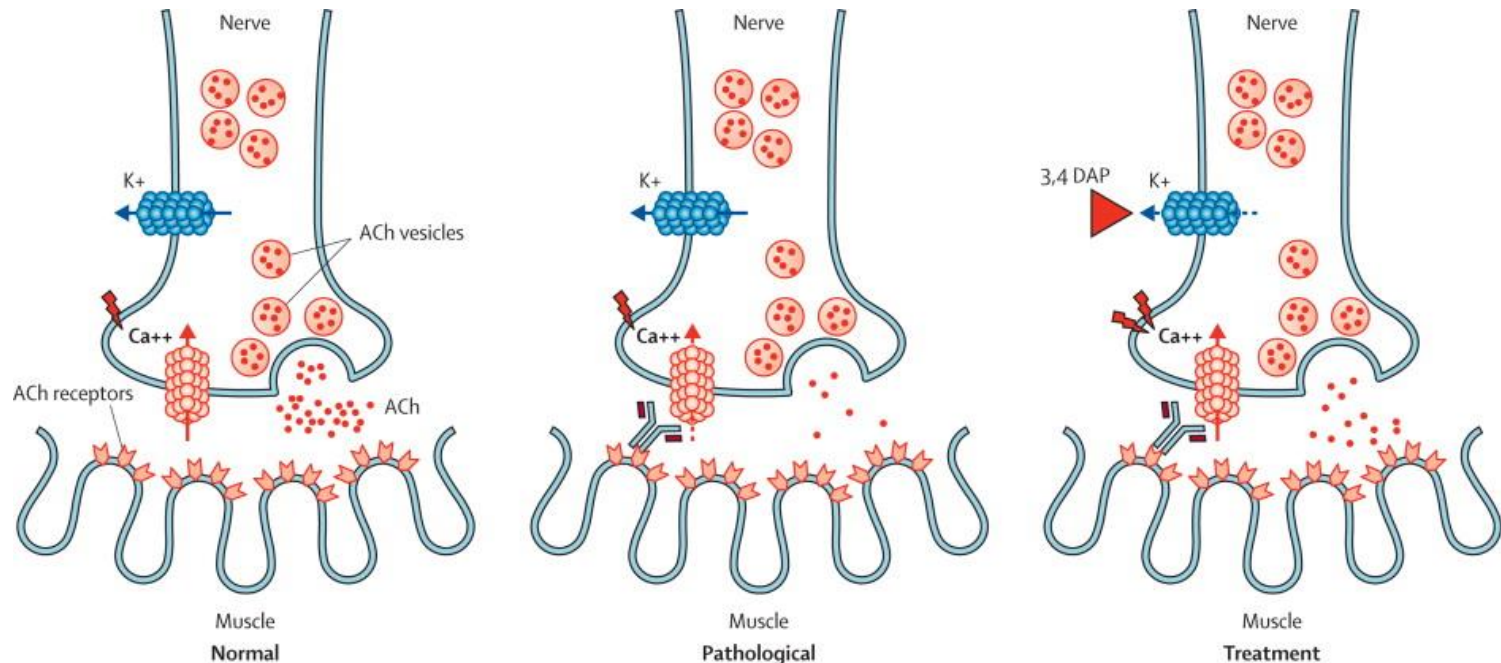
Nicht-paraneoplastisches LEMS
- geringe bulbäre Beteiligung

Paraneoplastisches LEMS
- ausgeprägte bulbäre Beteiligung



Lambert-Eaton myasthenes Syndrom (LEMS): Anti-VGCC Antikörper - Pathophysiologie

1. **VGCC vom P/Q-Typ** vermitteln infolge eines Aktionspotentials den Calcium-Einstrom, der zu einer Freisetzung von Neurotransmitter-Vesikeln aus präsynaptischen Endigungen peripherer motorischer und autonomer Neurone führt
2. **Anti-P/Q-Typ VGCC Antikörper:** Reduktion der VGCC in der Membran der präsynaptischen Endigung -> Störung der synaptischen Übertragung an neuromuskulären und autonomen Synapsen.
3. **3,4 Diaminopyridin:** Blockade von präsynaptischen VGKC -> Verzögerung der Repolarisation des präsynaptischen Aktionspotentials -> Verstärkung des präsynaptischen Calcium-Einstroms -> Verstärkung der Freisetzung von Neurotransmitter-Vesikeln aus den präsynaptischen Endigungen peripherer motorischer aber auch autonomer Neurone.



Lambert-Eaton myasthenes Syndrom (LEMS): Paraneoplasie

SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert–Eaton myasthenic syndrome



L. Sabater, PhD
M. Titulaer, MD
A. Saiz, MD
J. Verschuuren, MD
A.O. Güre, MD
F. Graus, MD

Address correspondence and reprint requests to Dr. F. Graus, Servei de Neurologia, Hospital Clinic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain
fgraus@clinic.uib.es

ABSTRACT

Background/Objective: We reported that 43% of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) and small cell lung cancer (SCLC) had an antibody called anti-glial nuclear antibody (AGNA), defined by the immunoreaction with the nuclei of the Bergmann glia of the cerebellum. This study was undertaken to identify the antigen recognized by AGNA and to confirm the association with paraneoplastic LEMS in a larger series.

Methods: We probed a fetal brain cDNA library with AGNA-positive sera. The presence of antibodies against the isolated antigen was detected by immunoblot of phage plaques from two positive clones. We studied 105 patients with LEMS (55 with SCLC), 50 with paraneoplastic neurologic syndromes, SCLC, and Hu antibodies, and 50 with only SCLC.

Results: Probing of the fetal brain expression library with AGNA sera resulted in the isolation of SOX1, a highly immunogenic tumor antigen in SCLC. IgG eluted from SOX1 clones produced the same cerebellar immunoreactivity as of AGNA sera. SOX1 antibodies were present in 64% of patients with LEMS and SCLC but in none of the 50 with idiopathic LEMS ($p < 0.0001$). Compared with paraneoplastic LEMS, the frequency of SOX1 antibodies was significantly lower in patients with Hu antibodies (32%, $p = 0.002$) and in those with only SCLC (22%).

Conclusions: SOX1 is the antigen recognized by anti-glial nuclear antibody-positive sera. The detection of SOX1 antibodies in patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) predicts the presence of small cell lung cancer and may be used to follow more closely those LEMS patients with no evidence of cancer at the initial workup. *Neurology*® 2008;70:924–928

Anti-SOX1 Antikörper:

- paraneoplastisches LEMS: 65% der Patienten
- nicht-paraneoplastisches LEMS: nur 5% der Patienten

Lambert-Eaton myasthenes Syndrom (LEMS): Therapie

1. Tumortherapie (ggf.)
2. Immuntherapie:
 - Antikörperentfernung mittels Plasmapherese
 - Intravenöse Immunglobuline (IVIg)
 - Kortikosteroide +/- steroid-sparende Immunsuppressiva
3. Symptomatische Therapie: 3,4 Diaminopyridin, ggf. Pyridostigmin

Zusammenfassung

- 1. Antikörper-vermittelte Autoimmunität im zentralen wie peripheren Nervensystem richtet sich vornehmlich gegen membranständige rezeptor- oder liganden-gesteuerte Ionenkanäle und damit assoziierte Proteine.**
- 2. Antikörper gegen intrazelluläre Antigene weisen häufig auf eine paraneoplastische Genese der Autoimmunreaktion hin.**
- 3. Entfernung der Antikörper mittels Plasmapherese oder Immunadsorption stellt in Kombination mit einer immunmodulatorischen/-suppressiven Therapie die Therapie der Wahl dar.**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



nico.melzer@ukmuenster.de