



Amphiphysin 1-Autoantikörper

Indikationen

- ▶ V. a. paraneoplastisches Stiff-man-Syndrom, subakute sensible Polyneuritis (Neuropathie), Enzephalomyelitis. Der Antikörperrnachweis dient vorwiegend der Erkennung eines okkulten Karzinoms bei einer entsprechenden neurologischen Symptomatik.

Siehe auch

- ▶ [Autoantikörper bei paraneoplastischen Neuropathien](#)
- ▶ [Autoantikörper bei peripheren Neuropathien](#)

Immunpathologie

Antikörper gegen Amphiphysin 1 wurden erstmals 1993 bei Patienten mit paraneoplastischem Stiff-man-Syndrom / Stiff-person-Syndrom (SMS) im Gefolge eines Mamma- und Colonkarzinoms sowie bei Morbus Hodgkin beschrieben. Amphiphysin 1 (M_r 76,2 kDa; Chromosom 7p13) ist ein Phosphoprotein, das in hohem Maße in Neuronen exprimiert wird und mit präsynaptischen Vesikeln assoziiert ist. Seine elektrophoretische Mobilität entspricht einem M_r von 128 kDa. Das hydrophile Protein (pI 4,4) besitzt keine hydrophoben Domänen, was darauf hindeuten könnte, dass es sich nicht um ein integrales Membranprotein der synaptischen Vesikel handelt. Histochemisch lässt sich Amphiphysin 1 im Neuropil von Frontalhirn, Hippocampus, Cerebellum und Rückenmark nachweisen. Amphiphysin-mRNA wird auch in Nebennieren, Hypophysenvorder- und -hinterlappen, Testis (Sertolizellen) sowie in chromaffinen Zellen der Nebenniere (PC12-Zellen) und α - und β -Zellen des Pankreas (α -TC9 und β -TC9-Zellen) exprimiert.

Proteine der Amphiphysin 1 Familie haben pleiotrope Funktionen (Endozytose, Interaktionen mit Zytoskelettproteinen, Zellwachstumskontrolle). Amphiphysin 1 ist an der Endozytose synaptischer Vesikel und am Wachstum des Neuriten beteiligt. Es enthält mehrere Phosphorylierungsstellen für Proteinkinasen sowie die Src-Homologiedomäne 3 (SH3), mit der es an prolinreiche Regionen anderer Proteine bindet, wie zum Beispiel an die zytoplasmatische GTPase Dynamamin, welche an der Abtrennung der invaginierten endozytotischen Vesikel von der Plasmamembran beteiligt ist. Proteine der Src-Familie (von Rous Sarkom) haben eine gleichartige Domänenorganisation, wobei jede Domäne als Src-Homologie (SH) -Region bezeichnet wird. Im N-Terminus liegt die SH4-Domäne, zum C-Terminus hin folgen die SH3-, SH2- und SH1- (katalytische) Domäne. SH2- und SH3-Domänen vermitteln Protein-Proteininteraktionen in zellulären Signalübertragungskaskaden und werden bei vielen Proteinen außerhalb der Src-Familie gefunden.

Nach der Exozytose der Neurotransmitter aus den synaptischen Vesikeln werden diese rezykliert, in das Zytoplasma zurückverlagert und mit neu synthetisierten Transmittern gefüllt. Die an diesem Vorgang beteiligten Proteine Dynamamin und Synaptojanin binden Amphiphysin. Die Bedeutung von Amphiphysin 1 für diese Prozesse lässt sich daraus ableiten, dass Mutationen in den Amphiphysin 1-homologen (konservierte N-terminale Region) Hefeproteinen rvs161 und rvs167 (reduced viability to nutrient starvation) zu Endozytose-Defekten führen.

Amphiphysin 1 codierende mRNA und Amphiphysin 1-Protein sowie möglicherweise auch alternative gespleißte Transkripte werden in den mit SMS assoziierten Tumoren, wie kleinzelligem Lungenkarzinom und Mammakarzinom exprimiert. Möglicherweise geht von solchen ektopt exprimierten Antigenen der Stimulus zur Autoantikörpersynthese aus. Die extraneuronale Expression der Antigene ist möglicherweise der entscheidende Schritt für die Aufhebung der Immuntoleranz gegenüber dem neuronalen Protein, in dessen Gefolge immunpathogene T- und B-Zellreaktionen zur Schädigung der Neuronen und zur Synthese antineuronaler Antikörper führen. Ob die Autoantikörper für die neurologischen Symptome verantwortlich sind, ist fraglich. Aufgrund der Assoziationen des Amphiphysin 1 mit synaptischen Vesikeln liegt es jedoch nahe, den Autoantikörpern eine Funktion bei der Pathogenese eines mit einer gestörten Synapsenfunktion einhergehenden Krankheitsbildes zuzuschreiben. Amphiphysin 1 ist als in-



Amphiphysin 1-Autoantikörper

trazelluläres Protein aber nicht ohne Weiteres für Antikörper akzessibel, sodass direkte pathogene Immunreaktionen zwischen Amphiphysin 1 und Amphiphysin 1-Autoantikörpern im Bereich der Vesikel unwahrscheinlich sind. Es wird diskutiert, dass die Antikörper möglicherweise das Tumorstadium eindämmen (Kasuistik eines fünf Jahre stationären Tumors).

Autoantikörper

Die der IgG-Klasse angehörenden Amphiphysin 1-Antikörper richteten sich in allen bisher untersuchten Fällen gegen Epitope, die auf dem C-Terminus des Moleküls liegen. Antikörper gegen andere Epitope können in niedrigeren Konzentrationen ebenfalls vorkommen. Möglicherweise reagiert ein Teil der Antikörper auch mit Konformationsepitopen, da sich die Antikörper mit einem in *E. coli* exprimierten rekombinanten Antigen, das keine Konformationsepitope enthält, nicht vollständig aus dem Serum der Patienten absorbieren lassen.

Amphiphysin 1-Antikörper treten nicht nur im Plasma, sondern regelmäßig auch im Liquor cerebrospinalis auf. Die Konzentration ist im Liquor, bezogen auf den IgG-Gehalt, relativ höher als im Plasma, was auf eine intrathekale Synthese schließen lässt.

Vorkommen

Paraneoplastisches Stiff-man-Syndrom im Gefolge von Mamma- und kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC), Ovarial-, Colon- und Tuberkarzinom, Thymom oder Morbus Hodgkin. Das SMS ist ein fast ausschließlich bei Erwachsenen auftretendes, allmählich beginnendes, aber über Wochen und Monate progredientes Krankheitsbild mit zunehmender Steifigkeit der autochthonen Rücken- und proximalen Extremitätenmuskulatur, schmerzhaften, durch aktive oder passive Bewegungen sowie durch sensible und emotionale Reize provozierbaren Spasmen, die sogar zu Muskelrissen und Knochenbrüchen führen können. Oft entwickeln sich Gelenkdeformitäten und Kontrakturen (breitharte Verspannung der Muskulatur). Das meist bei Frauen vorkommende SMS ähnelt einer chronischen Form des Tetanus (kein Trismus). Das Elektromyogramm zeigt eine kontinuierliche, von der Willküraktivität nicht zu unterscheidende Aktivität in Ruhe (Kokontraktion von Agonisten und Antagonisten). Es besteht eine Dauerinnervation der α -Motorneurone, die nur unzureichend über GABA / Glycin-vermittelte Impulse inhibitorischer Interneuronen gehemmt werden.

Das SMS kann mit Autoantikörpern sowohl gegen prä- (Amphiphysin 1, Glutamatdecarboxylase) als auch gegen postsynaptische Komponenten (Gephyrin) inhibitorischer Neuronen einhergehen. Es wird eine paraneoplastische, eine autoimmune und eine idiopathische Variante unterschieden. Das paraneoplastische SMS findet sich vorwiegend bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom oder Mammakarzinom (5 % der SMS-Patienten). Diagnostisch richtungsweisend sind die Amphiphysin 1-Autoantikörper, die in seltenen Fällen auch ohne klinische Manifestation eines SMS bei kleinzelligen Lungenkarzinomen in Verbindung mit einer Enzephalomyelitis, einer subakuten sensiblen Polyneuropathie, einer limbischen Enzephalitis oder einem Lambert-Eaton-Syndrom vorkommen können. Vereinzelt konnte die Expression von Amphiphysin 1 in Bronchial- und Mammakarzinomen von Patienten nachgewiesen werden, die keine Amphiphysin 1-Autoantikörper bildeten und auch keine neurologischen Symptome boten. Bei dem paraneoplastischen SMS kann die Entfernung des Tumors oder eine Immuntherapie zu einer signifikanten Besserung der neurologischen Symptome führen.

Die bei der nicht mit Tumoren assoziierten autoimmunen Variante des SMS (60 % der SMS-Patienten; Diabetes mellitus Typ 1, Thyroiditis, Vitiligo, perniziöse Anämie) auftretenden Autoantikörper sind gegen Glutamatdecarboxylase (GAD) gerichtet. Die neurologischen Symptome anti-GAD- und anti-Amphiphysin 1-positiver SMS-Patienten unterscheiden sich nicht wesentlich. Bei der idiopathischen Variante des SMS lassen sich keine Autoantikörper nachweisen.

Symptomatik

Die neurologische Symptomatik manifestiert sich bei anti-Amphiphysin-positiven Patienten nicht ausschließlich als SMS, es wurden auch sensible Neuropathien beschrieben. Amphiphysin-Antikörper können mit anderen anti-neuronalen Antikörpern vergesellschaftet sein (anti-



Amphiphysin 1-Autoantikörper

HuD). Nach den bisherigen Verlaufsbeobachtungen können die anfänglich oft sehr hohen anti-Amphiphysin-Titer ($1 : > 10.000$) im Gefolge einer immunsuppressiven Therapie zwar abfallen, ob dies aber in einem kausalen Zusammenhang mit der weiteren Entwicklung der neurologischen Symptome steht, ist zweifelhaft. Sowohl Remissionen als auch mit einem Abfall des Antikörpertiters einhergehende Progressionen der neurologischen Symptome wurden nach Tumorexstirpation und immunsuppressiver Therapie beobachtet. Da Amphiphysin 1-Antikörper zu Beginn der neurologischen Symptomatik und gegebenenfalls vor der Diagnose eines Karzinoms nachweisbar werden, sollte ein positives Testergebnis eine intensive Tumorsuche veranlassen.

Verlässliche Aussagen über die diagnostische Sensitivität der Amphiphysin 1-Autoantikörper bei paraneoplastischer SMS sind wegen der geringen Anzahl von Patienten mit positiven Antikörpern derzeit noch nicht möglich. Die Spezifität für ein paraneoplastisches Syndrom ist wahrscheinlich hoch, da bisher keine Antikörper bei nicht paraneoplastischen neurologischen Erkrankungen beschrieben wurden. Amphiphysin 1-Antikörper sind jedoch nicht für das SMS spezifisch, da sie auch bei paraneoplastischer Enzephalomyelitis sowie bei 4 % der Patienten mit anderen paraneoplastischen neurologischen Syndromen, in seltenen Fällen sogar bei fehlender neurologischer Symptomatik in Assoziation mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom vorkommen. Amphiphysin 1-Antikörper markieren keinen bestimmten Tumortyp und kein bestimmtes neurologisches Syndrom. Sie können zusammen mit anderen onconeuralen Autoantikörpern (anti-HuD, anti-Gephyrin) auftreten.