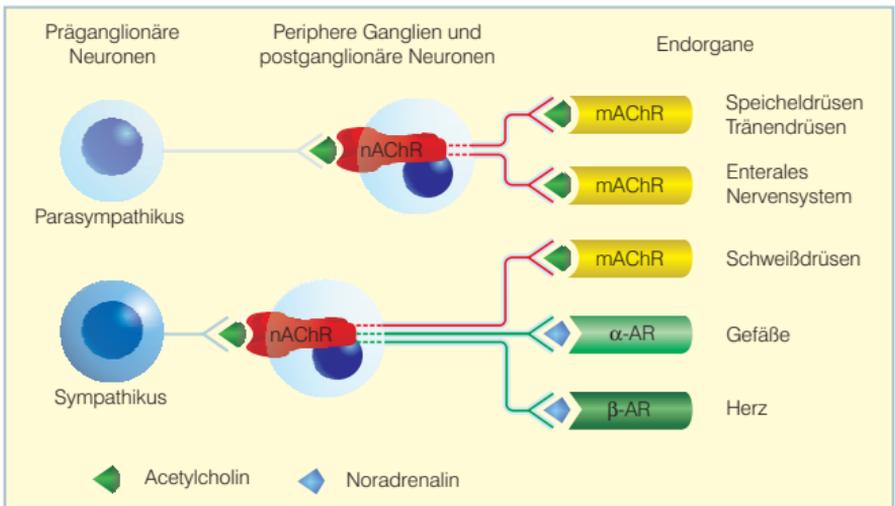


## Autoantikörper gegen Ganglionäre Acetylcholinrezeptoren bei Autoimmuner Autonomer Gangliopathie

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



Prä- und postganglionäre Neuronen des Parasympathikus und Sympathikus. Die Signalübertragung von prä- auf postganglionäre Neuronen wird durch Acetylcholin an ionotropen, nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) in den peripheren autonomen Ganglien vermittelt. Die parasympathische Signalübertragung an den Endorganen geschieht durch Acetylcholin an metabotropen, muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (mAChR), die sympathische durch Noradrenalin an  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenergen Rezeptoren ( $\alpha$ -AR,  $\beta$ -AR) mit Ausnahme der Schweißdrüsen.



Medizinisches Versorgungszentrum  
Labor Prof. Seelig

Kriegsstraße 99 · 76133 Karlsruhe  
Telefon: 0721 850000 · [www.laborseelig.de](http://www.laborseelig.de)

Dysautonomien mit vasomotorischen Beschwerden, orthostatischer Hypotonie, Störungen des Magen-Darm- und Urogenitaltrakts gehören zum Alltag der ärztlichen Praxis. Sie sind der Grund zahlreicher Arztbesuche und eines erheblichen Medikamentenkonsums. Dysautonomien können als eigenständige Erkrankungen des vegetativen Nervensystems (reine Pandysautonomie; YOUNG et al. 1969) oder zusammen mit zentralnervösen Störungen und/oder somatischen Neuropathien auftreten und akut/subakut oder chronisch progredient verlaufen. Primäre subakute autonome Neuropathien gehen oft mit schwer verlaufenden sympathischen und parasympathischen Defekten einher, chronisch progrediente zeigen über Jahre anhaltende, zuerst limitierte Störungen, die später an Umfang und Schwere der Symptome auch zunehmen. Autonome Neuropathien können im Gefolge zahlreicher Erkrankungen auftreten. Zu den häufigsten zählt in den westlichen Ländern der Diabetes mellitus. Andere prädisponierende Erkrankungen und Ursachen sind Amyloidosen, chronische Leber- und Niereninsuffizienz, Vitamin B12-Mangel, Kollagenosen, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Infektionserkrankungen (HIV), maligne Tumoren, Gendefekte (hereditäre sensorische und autonome Neuropathien; HSNA<sub>1-5</sub>, Riley-Day-Syndrom, HSNA<sub>3</sub>), Medikamente (z. B. Vincristin, trizyklische Antidepressiva) und Alkoholmissbrauch.

Unter den zahlreichen, der für die Entstehung von Dysautonomien als relevant angesehenen pathogenetischen Faktoren finden sich regelmäßig auch immunpathologische Prozesse. Als Hinweise hierfür gelten vorausgegangene Virusinfektionen, erhöhte Proteinkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis, therapeutische Effekte von Immunglobulingaben (IVIG), die Assoziation von Dysautonomien mit „Autoimmunerkrankungen“ (Guillain-Barré-Syndrom, Lambert-Eaton-Syndrom, Neuromyotonie) oder paraneoplastische Neuropathien, die mit Autoantikörpern gegen onkoneurale Antigene einhergehen. Als ein Meilenstein in der Aufklärung der Immunpathogenese idiopathischer autonomer Neuropathien kann der Nachweis von Autoantikörpern gegen ganglionäre nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR) bei Patienten mit subakuten autoimmunen autonomen Gangliopathien (AAG) angesehen werden. Sie ermöglichen nicht nur die differentialdiagnostische Abgrenzung der AAG von anderen immunologischen (paraneoplastischen) oder von degenerativen Dysautonomien, sondern auch den gezielten Einsatz immunmodulierender Therapieformen bei den körperlich oft schwerbehinderten Patienten.

## **Ganglionäre nikotische Acetylcholinrezeptoren**

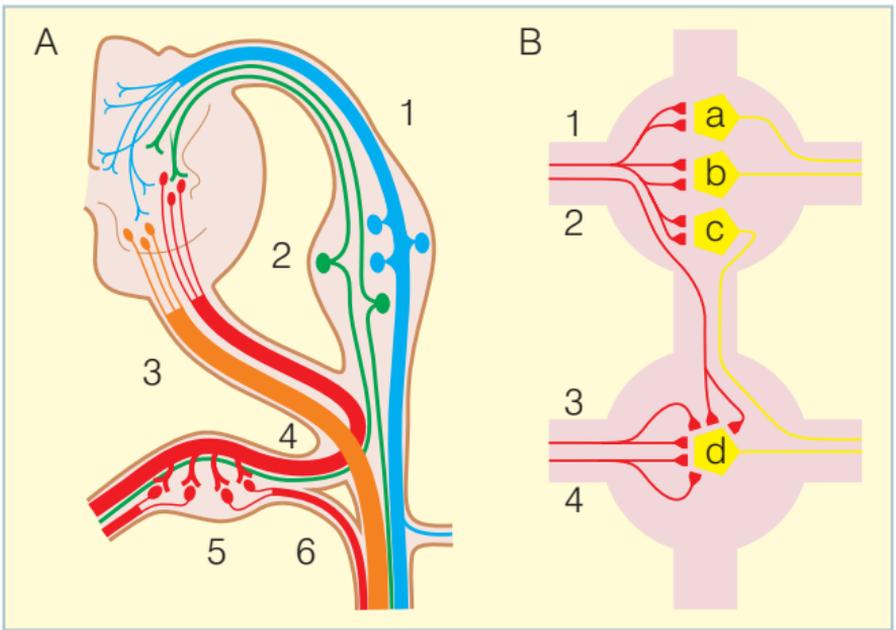
Autonome Ganglien bestehen aus multipolaren Neuronen, mit einer Vielzahl interneuroner Synapsen, die sich in dieser Form außerhalb des Gehirns und Rückenmarks nur in den sympathischen, parasympathischen und enteralen Ganglien finden. Ein ganglionäres Neuron kann Impulse aus verschiedenen präganglionären Nervenfasern erhalten (Konvergenz) und ein präganglionäres Neuron kann Impulse auf mehrere ganglionäre Neuronen (Divergenz) aussenden (Abbildung 1). Die schnelle synaptische Transmission der Erregung von den präganglionären Nervenendigungen auf die (post)ganglionären Neuronen erfolgt durch Acetylcholin (ACh) an neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR). Die postganglionären Signale werden auf die Endorgane entweder durch Acetylcholin (Parasympathikus, muskarinische Acetylcholinrezeptoren, mAChR) oder durch Noradrenalin (Sympathikus,  $\alpha$ - oder  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren, mAChR in Schweißdrüsen) übertragen (Titelbild).

Die neuronalen Acetylcholinrezeptoren sind wie die muskulären AChR an der motorischen Endplatte aus fünf um einen zentralen Ionenkanal angeordneten Untereinheiten aufgebaut. Bekannt sind acht homologe neuronale  $\alpha$ -Untereinheiten ( $\alpha_{2-7}$ ;  $\alpha_{9,10}$ ) und drei homologe neuronale  $\beta$ -Untereinheiten ( $\beta_{2-4}$ ), die multiple Rezeptortypen mit unterschiedlichen pharmakologischen und funktionellen Eigenschaften bilden können. Jeder Rezeptor enthält mindestens zwei für die ACh-Bindung notwendige  $\alpha$ -Untereinheiten. Die Rezeptoren in autonomen Ganglien der Mammalia sind vorwiegend aus zwei  $\alpha_3$ - und drei  $\beta_4$ -Untereinheiten ( $\alpha_3\beta_4$ ) aufgebaut. Die  $\alpha_3$ -Untereinheiten besitzen eine hohe Affinität gegenüber Epibatidin, einem aus den Hautdrüsen des Pfeilgiftfrosches *Epipedobates tricolor* stammenden Alkaloids. Transgene Mäuse mit homozygoter Nullmutante des  $\alpha_3$ -Gens bilden keine ganglionären AChR. Sie versterben an schweren autonomen Funktionsstörungen.

## **Autoantikörper gegen ganglionäre nikotische Acetylcholinrezeptoren**

Antikörper gegen die  $\alpha_3$ -Untereinheit ganglionärer nAChR wurden erstmals bei Patienten mit subakuter autonomer Neuropathie nachgewiesen. Als Antigen dienten mit  $^{125}\text{I}$ -Epibatidin markierte  $\alpha_3\beta_4$ -Rezeptoren aus Membranextrakten humaner Neuroblastomzellen (IMR-32). Die mittels Radioimmunopräzipitationsassay gemessene Antikörperkonzentration wird in nmol/L Serum präzipitierte  $^{125}\text{I}$ -Epibatidin-AChR-Bindungsstellen angegeben. Der Referenzbereich bei Gesunden liegt bei  $<0,05$  nmol/L.

Die immunpathogenen Eigenschaften der Antikörper wurden in tierexperimentellen und elektrophysiologischen Untersuchungen nachgewiesen. Mit N-terminalen  $\alpha_3$ -Untereinheiten immunisierte Kaninchen bilden nicht nur Antikörper gegen ganglionäre nAChR, sie entwickeln auch eine schwere, mit der menschlichen AAG vergleichbare, experimentelle autoimmune autonome Gangliopathie (EAAG; reduzierte Nahrungsaufnahme, gastrointestinale Hypomotilität, intestinaler Pseudoobstruktion, Megazystis), die mit



**Abbildung 1**

A. Autonome (Sympathikus) motorische und sensible Leitungsbahnen im Spinalnervensystem. Autonome efferente Nervenfasern rot, efferente somatische (motorische) Nervenfasern orange, afferente autonome (viscerale) grün, afferente somatische (sensible) blau.

(1) Hinterwurzel des Rückenmarksnervs. (2) Spinalganglion. Die Somata der afferenten autonomen Bahnen (Viszerosensibilität) liegen im Spinalganglion und treten mit der hinteren Wurzel des Rückenmarksnervs in das Rückenmark ein. (3) Vorderwurzel des Rückenmarksnervs. Autonome motorische und sekretorische Bahnen verlassen das Rückenmark mit der vorderen Wurzel des Rückenmarksnervs. (4) Weißer, markreicher Verbindungsast. Er bringt die präganglionären Sympathikusfasern vom Stamm des Rückenmarksnervs zum Grenzstängganglion (5). Von dort kehren die postganglionären sympathischen Nervenfasern für die Schweißdrüsen, die Gefäßwand- und Haarbalgmuskeln über den grauen, markarmen Verbindungsast (6) zum Rückenmarksnerv zurück.

B. Divergenz: Präganglionäres Axon 1 auf postganglionäre Neuronen a, b, c. Konvergenz: Präganglionäre Axone 2, 3, 4 auf postganglionäres Neuron d.

einem selektiven Verlust ganglionärer nAChR einhergeht und deren Schwere mit der Höhe der Antikörperspiegel korreliert. Eine experimentelle AAG kann durch passiven Transfer von Kaninchenantikörpern oder antikörperhaltigen Humanseren bei Mäusen ausgelöst werden. Die Tiere entwickeln innerhalb von 3 - 5 Tagen typische autonome Symptome wie Harnverhalten, gastrointestinale Hypomotilität und gestörte Pupillenreflexe. Die über mehrere Tage verzögerte Entwicklung der Symptome wird dahingehend gedeutet, dass dem synaptischen Transmissionsdefekt eine Rezeptormodulierung zugrunde liegt. Dabei bedingt die antikörpervermittelte Quervernetzung der Rezeptoren deren vermehrte Endozytose und Degradation, ein Prozess, wie er auch bei der Myasthenia gravis oder bei dem Lambert-Eaton-Syndrom beobachtet wird. Funktionelle Störungen können auch durch blockierende Antikörper ausgelöst werden, die infolge der allosterischen Interferenz mit der Acetylcholinbindungsstelle des Rezeptors einen sofortigen Transmissionsdefekt induzieren. Blockierende Antikörper kommen beim Menschen

zwar vor, sind aber seltener als die bindenden (modulierenden). Bei elektrophysiologischen Untersuchungen zeigte sich sowohl mit humanen als auch mit Kaninchenantikörpern eine dosisabhängige Hemmung der Signalübertragung in nAChR mit  $\alpha_3$ -Untereinheiten sowie eine Inhibition der synaptischen Transmission in isolierten autonomen Ganglien.

### **Autoimmune autonome Gangliopathie (AAG)**

Die autoimmune autonome Gangliopathie ist eine erworbene Neuropathie mit diffusen autonomen Funktionsstörungen. Das Krankheitsbild, anfänglich als subakute autonome Neuropathie oder akute Pandysautonomie bezeichnet, wurde nach der Entdeckung der Autoantikörper gegen die  $\alpha_3$ -Untereinheit ganglionärer nAChR als idiopathische autoimmune Neuropathie, autoimmune autonome Neuropathie oder neuerdings als autoimmune autonome Gangliopathie bezeichnet. Es handelt sich in erster Linie um eine Funktionsstörung der autonomen Ganglien, d. h., um eine Kanalopathie und nicht um eine Schädigung prä- oder postganglionärer Fasern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 50 und 60 Jahren, das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt 3:2. In der Regel sind Sympathikus, Parasympathikus und enterales Nervensystem gleichzeitig befallen, seltener sind selektive cholinerge, adrenerge oder gastrointestinale Störungen. Innerhalb von wenigen Tagen bis wenigen Wochen kommt es bei 70 - 80 % der Patienten zu Störungen der sympathischen Funktionen mit orthostatischer Hypotonie (Benommenheit oder Präsynkopen und Synkopen nach Aufstehen aus liegender Position) und Anhidrose (Hitzeintoleranz, trockene Haut). Parasympathische Defekte manifestieren sich als reduzierte Sekretionsleistung von Tränen- und Speicheldrüsen (Xerophthalmie, Xerostomie), Störungen der Sexualfunktion (Impotenz), Blasenatonie mit Harnverhalten, gestörte Pupillenlichtreflexe und eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität. Gastrointestinale Motilitätsstörungen sind ebenfalls häufig (70 - 80 %) und führen zu verschiedenen Kombinationen von Anorexie, Gastroparese, vorzeitigem Sättigungsgefühl, postprandialen Abdominalschmerzen, Vomitus, Diarrhoen oder Obstipation, Ileus bis hin zur intestinalen Pseudoobstruktion. Die Krankheit verläuft in der Regel monophasisch mit langsamer und unvollständiger spontaner Genesung. Mögliche krankheitsauslösende Faktoren werden in vorausgegangenen Viruserkrankungen, Impfungen oder chirurgischen Eingriffen vermutet. Spezifische Erreger ließen sich bisher nicht identifizieren.

Autoantikörper gegen die extrazelluläre N-terminale Domäne der  $\alpha_3$ -Untereinheit ganglionärer nAChR lassen sich bei etwa der Hälfte der Patienten nachweisen (Tabelle 1). Die Serumspiegel der Antikörper liegen in der Regel über 0,5 nmol/L und können bis zu über 40 nmol/L erreichen. Sie korrelieren mit dem Schweregrad und der Ausdehnung der Symptome sowie mit dem Ausmaß der pathologischen Befunde in Funktionstesten (Valsalva-Quotient, Expiration/Inspiration-Quotient). Es besteht eine sigmoidale Be-

**Tabelle 1**

**Prävalenzen [%] und Konzentrationen [nmol/L] von Autoantikörpern gegen ganglionäre nAChR**

Krankheitsbilder	nmol/L	%
Subakute AAG <sup>(1, 3,4,9)</sup> (*2)	0,50 - 41,00	50 (72 <sup>9</sup> )
Paraneoplastische AAG <sup>(4)</sup>	0,20 - 20,00	10 - 20
Chronische AAG <sup>(2)</sup> (*1)	0,20 - 1,00	30 - 40
Posturales Tachykardie-Syndrom (POTS) <sup>(4,5)</sup>	0,07 - 0,28	16,6 (25 <sup>13</sup> )
Reine autonome Insuffizienz <sup>(6)</sup>	0,25	50
Idiopathische gastrointestinale Dysmotilität <sup>(7)</sup>	<0,50	5 - 10
Autoimmune gastrointestinale Dysmotilität <sup>(11)</sup>	<0,40	
Chronische idiopathische intestinale Pseudoobstruktion, CIIP <sup>(13, 14)</sup>	0,18	Kasuistik
Distale small fiber Neuropathie <sup>(13)</sup>	0,05	Kasuistik
Chronische idiopathische Anhidrose <sup>(13)</sup>	0,03	Kasuistik
Sjögren-Syndrom <sup>(8)</sup>	0,30	Kasuistik
Lambert Eaton-Syndrom <sup>(4, 10)</sup>	0,06 - 0,40	5 - 10
Myasthenia gravis (ohne Thymom) <sup>(9)</sup>	<0,25	3
Thymom, Thymuskarzinom <sup>(10)</sup>	<0,24	bis 19
Paraneoplasien (mit SCLC*2) <sup>(1, 10)</sup>		3 - 5
Neuromyotonie (Isaac-Syndrom) <sup>(3)</sup>	0,06 - 2,00	50*1
Diabetische autoimmune Neuropathie <sup>(1, 4)</sup>	<10	
SLE mit Sicca-Symptomatik <sup>(12)</sup>	0,05 - 1,00	Kasuistik
Gesunde Personen	<0,05	0

(1) Vernino (2009); (2) Klein et al. (2003); (3) Vernino et al. (1998); (4) Vernino et al. (2000); (5) Theben et al. (2007); (6) Klein et al. (2003), nur 4 Fälle untersucht; (7) Vernino (2009); (8) Kondo et al. (2009); (9) Vernino et al. 2008; (10) Vernino und Lennon (2004); (11) DHAMIJA et al. (2009), 11/24 Patienten mit gastrointestinaler Dysautonomie und neuropathieassoziierten Antikörpern waren seropositiv; (12) Briani et al. (2008), bei 5 von 11 Patienten bestand ein Karzinom oder der Verdacht auf ein Karzinom. (13) Sandroni et al. (2009); (14) Pande et al. (1999).

\*1 Genaue Prävalenz nicht bekannt, da Antikörperstatus die Falldefinition beeinflussen kann.

\*2 Neben anti- $\alpha_3$ -AChR fanden sich anti- $\alpha_2\beta_4$ - (13%) und anti- $\alpha_7$ -nAChR (22%) in sehr niedrigen Konzentrationen. Im Verlauf einer anti- $\alpha_3$ -seropositiven AAG traten zusammen mit der Manifestation einer Enzephalopathie anti- $\alpha_4$  und anti- $\alpha_7$ -nAChR auf. Anti- $\alpha_7$ -nAChR wurden in 2 Fällen bei Rassmussen-Enzephalitis gefunden.

ziehung zwischen der Antikörperkonzentration und der Höhe des orthostatischen Blutdruckabfalls, der bis zu über 100 mm Hg betragen kann. Nach einer Absenkung des Antikörperspiegels durch Plasmaaustausch auf unter 1,0 nmol/L wird eine deutliche Verbesserung der autonomen Funktionen beobachtet.

Etwa die Hälfte der Patienten mit subakuter Panautonomie sind seronegativ. Sie bieten im Vergleich zu seropositiven eine geringgradig abweichende Symptomatik mit weniger ausgeprägten cholinergen Störungen (Pupillenmotorik, gastrointestinale Hypomotilität, Harnblasenstörungen). Wegen des teils positiven Effektes immunmodulatorischer Therapien wird vermutet, dass bei diesen Patienten die Krankheit ebenfalls durch Autoimmunprozesse verursacht wird, möglicherweise durch Antikörper gegen andere Rezeptorkomponenten. Soweit in einigen Fällen untersucht, ließen sich bei seronegativen Patienten bisher allerdings keine Antikörper gegen andere nAChR-Untereinheiten ( $\alpha_2\beta_4$ ,  $\alpha_5$ ,  $\alpha_7$ ) nachweisen (Tabelle 1).

Die gleichen klinischen Symptome wie bei der subakuten AAG können bei paraneoplastischen autonomen Neuropathien auftreten (z. B. bei anti-HuD- oder anti-CRMP5-positiven Patienten mit meist kleinzelligen Lungenkarzinomen). Diese paraneoplastischen Dysautonomien können sich als subakute Form (typisch), limitierte Form (z. B. paraneoplastische enterale Neuropathie) oder zusammen mit somatischen Neuropathien und zentralnervösen Störungen (sensorische Neuropathie, Hirnstammenzephalitis, Lambert-Eaton-Syndrom, Morvan-Syndrom etc.) manifestieren. Antikörper gegen ganglionäre nAChR werden gelegentlich bei Patienten beobachtet, die an einer mit Lungenkarzinom oder Thymom assoziierten Paraneoplasie leiden (Tabelle 1). Man sollte differentialdiagnostisch eine paraneoplastische Neuropathie erwägen, wenn sich zu den autonomen noch somatische Neuropathien und zentralnervöse Störungen gesellen (z. B. eine Limbusenzephalitis). Klarheit herrscht dann, wenn ein Karzinom diagnostiziert werden kann.

Autoantikörper gegen ganglionäre nAChR lassen sich ferner bei solchen Dysautonomieformen nachweisen, die sich klinisch nicht von degenerativen autonomen Neuropathien wie z. B. der reinen autonomen Insuffizienz (pure autonomic failure, PAF, Bradbury-Eggleston-Syndrom), einer Lewy-Körperchen-Erkrankung mit Verlust sympathischer noradrenerger Nerven und niederen Plasmakatecholaminen, unterscheiden. Sie finden sich auch bei chronisch progredienten und limitierten Dysautonomien mit isolierter gastrointestinaler Dysmotilität, diabetischer autonomer Neuropathie, posturalem Tachykardiesyndrom, chronischer idiopathischer Anhidrose, distaler small fiber Neuropathie (DSFN) oder chronischer intestinalen Pseudoobstruktion und Paraneoplasien bei Thymomen oder kleinzelligen Lungenkarzinomen (Tabelle 1). Bei diesen Krankheitsformen sind die Antikörperspiegel im Blut jedoch wesentlich niedriger (0,05 bis 0,20 nmol/L; Tabelle 1) als bei der klassischen subakuten AAG. Allerdings finden sich bei chronisch progredienten Verläufen mit ausgedehnteren autonomen Funktionsausfällen, wie z. B. bei der Kombination von Sicca-Komplex, Pupillen- und Blasen-

störungen und schweren gastrointestinalen Störungen, ebenfalls hohe Autoantikörperspiegel. Es besteht offenbar ein Zusammenhang zwischen einem Übergreifen der Symptome auf bisher nicht befallene Organe mit Verschlechterung der Funktionstests und einer ansteigenden Antikörperkonzentration. Offensichtlich korreliert der Antikörperspiegel mehr mit der Ausdehnung des Organbefalls als mit dem zeitlichen Ablauf der Erkrankung. Dessen ungeachtet besteht jedoch bei hohen Antikörperkonzentrationen im Serum eine größere Tendenz zu der subakuten Verlaufsform. Ob den bei den oben aufgezählten Dysautonomien in niederen Konzentrationen vorkommenden Autoantikörpern noch eine pathogenetische Relevanz zukommt und ob es berechtigt ist, in diesen Fällen schon von autoimmunen Formen der heterogenen Krankheitsbilder zu sprechen, lässt sich derzeit noch nicht entscheiden.

Trotz der bemerkenswerten Strukturhomologien der  $\alpha$ -Untereinheiten von ganglionären und muskulären nAChR bestehen keine Kreuzreaktionen zwischen den bei der Myasthenia gravis und der AAG vorkommenden Autoantikörpern gegen nikotinische Acetylcholinrezeptoren. Es finden sich in der Regel auch keine Überlappungen von klinischen Symptomen. Nur bei einem von 30 Myastheniepatienten (3 %) fanden sich Antikörper gegen ganglionäre nAChR in sehr niedriger Konzentration.

Die symptomatische Behandlung der AAG besteht in Blutdruckunterstützung, Aktivierung der Darmmotilität, Salz- und Flüssigkeitssubstitution, Gabe von Mineralocorticoiden und Acetylcholinesteraseinhibitoren wie Pyridostigmin. Die bisherigen Erfahrungen mit immunmodulierenden Therapien beschränken sich auf Einzelfälle, kontrollierte Studien liegen noch nicht vor. Diese therapeutischen Bemühungen umfassen IVIG-Applikationen, Plasmaaustausch und Immunsuppressiva wie Corticosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamide. Mykophenolat-Mofetyl und Rituximab waren bei einigen Patienten effektiv.

### **Untersuchungsmethode, Untersuchungsmaterial**

Der Nachweis von Autoantikörpern gegen ganglionäre Acetylcholinrezeptoren erfolgt mittels Radioimmunpräzipitationsassay unter Verwendung von  $^{125}\text{I}$ -Epibatidin-markierten ganglionären nAChR ( $\alpha_3\beta_4$ -AChR) aus humanen Neuroblastomzellen (IMR-32). Die Antikörperspiegel werden in nmol präzipitierter  $^{125}\text{I}$ -Epibatidin-AChR-Bindungsstellen pro Liter Serum (nmol/L) angegeben. Der Referenzbereich für gesunde Personen liegt bei  $<0,05$  nmol/L.

Als Untersuchungsmaterial werden 5,0 mL Vollblut oder 2,0 mL Serum benötigt. Bei Transportzeiten von mehr als 48 Stunden empfiehlt es sich die Proben zu kühlen (4 - 8 °C), bei Transport- oder Lagerzeiten von über 7 Tagen sollte das Serum bei mindestens -18 °C eingefroren werden.