



## Gangliosid-Autoantikörper

### Indikationen

- ▶ Paraproteinämische Neuropathien, entzündliche sensorische und/oder motorische Polyneuropathien, Gullian-Barré Syndrom, Miller-Fisher Syndrom.
- ▶ Die Bestimmung der Gangliosid-Autoantikörper ist für die Diagnose bestimmter Formen einer peripheren Neuropathie nicht erforderlich, da die neurologischen Untersuchungsmethoden in der Regel hierzu genügen.
- ▶ Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Ganglioside kann die Diagnose einer multifokalen Motoneuropathie, eines Gullian-Barré Syndrom oder Miller-Fisher Syndroms bestätigen. Er ermöglicht eine Subklassifizierung IgM-paraproteinämischer Neuropathien nach den Epitopspezifitäten der Antikörper.

### Siehe auch

- ▶ [Autoantikörper bei peripheren Neuropathien](#)

### Immunpathologie

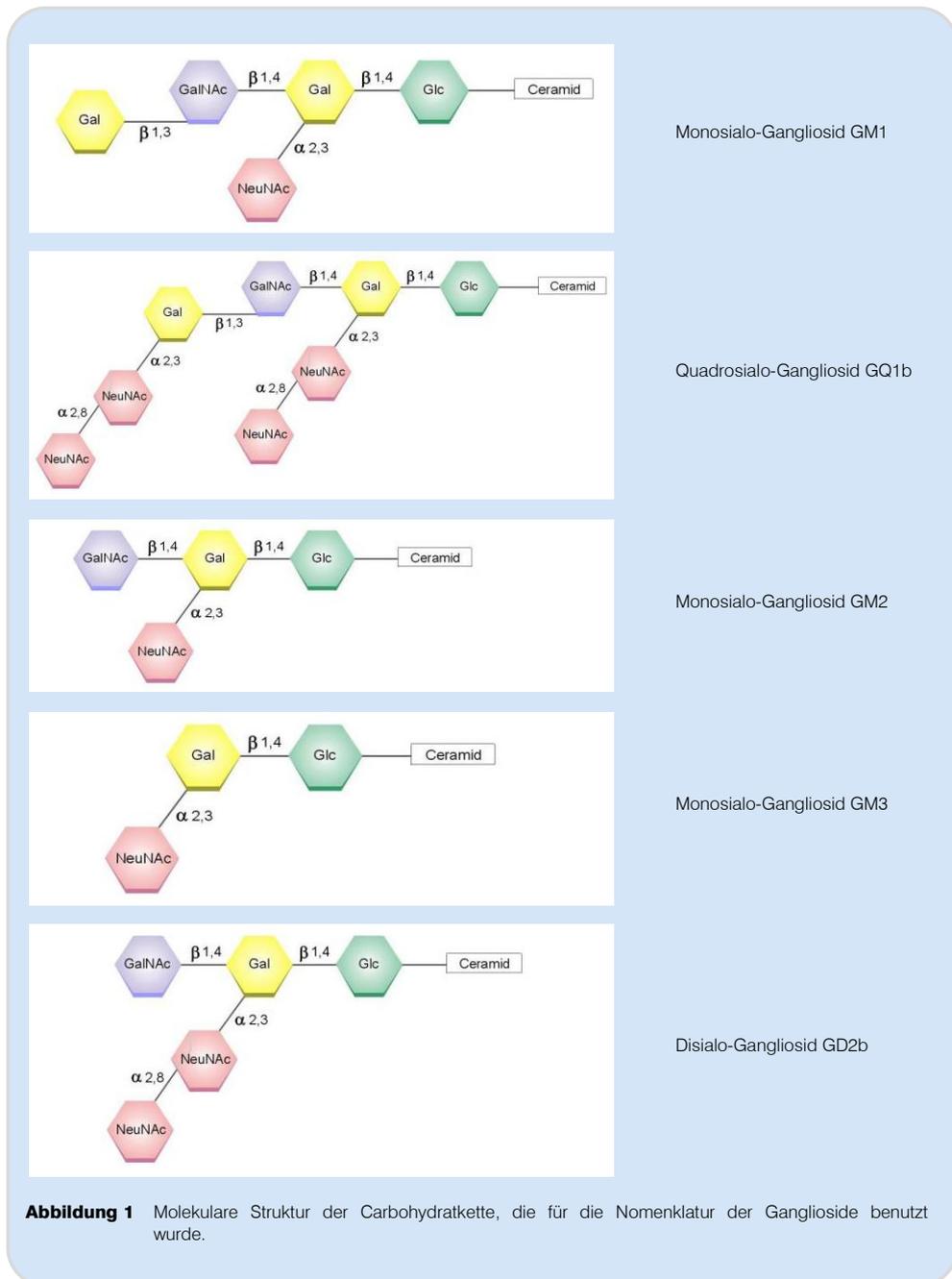
Ganglioside gehören in die Gruppe der Sphingolipide, die sich von den N-acylierten Derivaten der C18-Aminoalkohole Sphingosin und Dihydr sphingosin, den Ceramiden, ableiten. Ganglioside sind saure, Sialinsäure (N-Acetylneuraminsäure, Neu5Ac)-enthaltende Ceramid-Polysaccharide mit ein bis zu fünf Carbohydraten, von denen zumindest eines N-Acetylneuraminsäure darstellt. Die Nomenklatur der Ganglioside beschreibt die molekulare Struktur ihrer Carbohydratkette (Abbildung 1). Das Präfix G bedeutet Gangliosid, M, D, T und Q beziehen sich auf die Anzahl der Neu5Ac-Reste (M = monosialo, D = disialo, T = trisialo, Q = quadrosialo). Die arabischen Ziffern und Kleinbuchstaben kennzeichnen die dünnschichtchromatographische Wanderungsgeschwindigkeit. Hochmolekulare Ganglioside besitzen längere Oligosaccharidketten, mehr Neu5Ac-Reste und wandern langsamer als niedermolekulare. GM1 mit einem Carbohydratkern aus vier Zuckern wandert langsamer als GM2, das nur drei Carbohydratreste enthält. Der Ceramidrest der Ganglioside ist in der Lipidmembran der Zellen verankert, die Carbohydrate werden auf der Oberfläche exprimiert und sind so auch für Autoantikörper akzessibel. Ganglioside finden sich angereichert in den Membranen der Neuronen, insbesondere an den Synapsen, und in den Myelinscheiden.

Ganglioside beteiligen sich an wichtigen biologischen Funktionen wie der Zell-Zell- und Zell-Matrixadhäsion, interagieren mit Wachstumsfaktor-Rezeptoren und Ionenkanälen, besitzen Rezeptoreigenschaften und dienen der Signalübertragung (Gangliosid GM1 ist z. B. der Rezeptor für das Cholera toxin). Sie beeinflussen und steuern die Zelldifferenzierung, Synaptogenese, Synapsentransmission und das Auswachsen der Neuriten. Die Gangliosid-Zusammensetzung peripherer Nerven unterscheidet sich von der des Zentralnervensystems (ZNS). Das Monosialogangliosid GM1 hat den größten Anteil an den Gangliosiden im Myelin peripherer Nerven (15%). Es findet sich im Myelin motorischer und sensorischer Nerven, in den Membranen der Neuronen in Spinalganglien und Rückenmark. Es verankert das Myelin-basische Glykoprotein in den Myelinmembranen des peripheren und zentralen Nervensystems und ist so für die Bildung und den Erhalt myelinhaltiger Axone von Bedeutung.

Die bei neuropathologischen Syndromen auftretenden **Gangliosid-Autoantikörper** richten sich gegen die Carbohydratanteile der Ganglioside. Da in verschiedenen Gangliosiden und auch in bakteriellen Polysacchariden gleiche Carbohydratstrukturen vorkommen können, bestehen vielseitige Möglichkeiten von Kreuzreaktionen. Das Gal( $\beta$ 1-3)GalNAc-Epitop findet sich nicht nur auf GM1, sondern auch auf Asialo-GM1 und GD1b und in den Lipopolysacchariden (LPS) bestimmter *Campylobacter jejuni*-Stämme. Das Epitop Gal( $\alpha$ 2-3)Neu5Ac ( $\alpha$ 2-8)Neu5Ac ist in den Gangliosiden GD3, GD1b, GT1b und GQ1b vertreten. Weitere für einzelne Ganglioside spezifische Epitope werden von verschiedenen Struktur determinanten der Carbohydratkern gebildet.



## Gangliosid-Autoantikörper



Gangliosid-Antikörper vom **Isotyp IgM** werden nicht selten in niedrigen Konzentrationen auch bei gesunden Personen angetroffen. Es handelt sich wahrscheinlich um natürlich vorkommende, polyreaktive IgM-Autoantikörper niedriger Affinität, die von Immunglobulin-Genen der Keimbahnkonfiguration kodiert werden. Ihnen kommen möglicherweise Regulatorfunktionen bei der Ausreifung der Immunantwort oder natürliche Abwehrfunktionen gegen eindringende Mikroorganismen zu. Repetitive Carbohydratsequenzen mikrobieller Antigene wie LPS können antigenspezifisch durch eine Vernetzung der Immunglobulinrezeptoren von B-Zellen (Ly1/CD5)



## Gangliosid-Autoantikörper

oder T-Zell unabhängig durch eine polyklonale Aktivierung die B-Zellen zur Antikörpersekretion stimulieren. Es wäre denkbar, dass die niederaffinen Gangliosid-Autoantikörper vom Isotyp IgM durch solche T-Zell-unabhängigen Mechanismen entstehen, da die Affinitätsreifung von Antikörpern, die Isotypen-Rekombination und die Entstehung von Memory-B-Zellen ein ausgereiftes Immunsystem und T-Zell-abhängige Prozesse benötigen. In Genomen, die Glykolipid-Antikörper vom Isotyp IgM kodierten, wurden jedoch auch ausgeprägte somatische Mutationen gefunden, was darauf hindeutet, dass die Antikörperbildung durch antigenabhängige Mechanismen, möglicherweise durch kreuzreagierende bakterielle Lipopolysaccharide, stimuliert wurde.

Es gibt bisher keinen Hinweis darauf, dass Ganglioside durch antigenpräsentierende Zellen verarbeitet werden können. Beim Guillain-Barré Syndrom (siehe unten) finden sich allerdings auch hochaffine Gangliosid-Antikörper vom Isotyp IgG, was auf eine in ihrem Pathomechanismus noch unbekannt T-Zell-abhängige Immunantwort hinweist. Ein molekulares Mimikry von C. jejuni-LPS und Gangliosid-Antikörpern (anti-GM1, -GD1a, -GT1a, -GD3 und -GQ1b) wurde beschrieben. Die bei Patienten mit Guillain-Barré oder Miller-Fisher Syndrom nach C. jejuni-Enteritiden aufgetretenen GM1- und GQ1b-Antikörper reagierten auch mit den LPS-Fractionen der infizierenden Bakterien.

### Pathogenität

Hinsichtlich der pathogenen Bedeutung der Gangliosid-Autoantikörper bestehen kontroverse Ansichten. GM1-Antikörper konnten in humanen Nervenbiopsien an den Ranvier'schen Schnürringen und an den Nervenendigungen im Bereich der Synapsen nachgewiesen werden. Nach Injektion von GM1-Antikörpern in den N. ischiadicus von Ratten fanden sich partielle Leitungsblöcke des Nerven. Mit GM1 immunisierte Kaninchen zeigten Immunglobulin-Ablagerungen an den Ranvier'schen Schnürringen und Leitungsblöcke. An Nerv-Zwerchfellpräparaten von Mäusen wurden elektrophysiologische Störungen nach passivem Transfer von GM1-Antikörpern nachgewiesen. GM1-Antikörper konnten auch Natriumkanäle blockieren, in anderen Studien konnten solche elektrophysiologischen Effekte trotz einer Ablagerungen von Antikörpern an den Ranvier'schen Schnürringen jedoch nicht nachgewiesen werden. Das Vorkommen von Gangliosid-Antikörpern auch bei Personen mit fehlenden neurologischen Syndromen verdeutlichen die noch lückenhaften Kenntnisse über die möglichen Pathomechanismen.

### Vorkommen

Autoantikörper gegen Ganglioside können bei bestimmten akuten oder chronischen Neuropathien mit Neuronen- oder Axon-Degenerationen, Demyelinisierungen oder einer Kombination beider Läsionen auftreten. Oft finden sich simultan sensorische und motorische Ausfälle mit Überwiegen der einen oder anderen Defizienz, aber auch reine motorische oder sensorische Manifestationen kommen vor. Die sensorischen Störungen manifestieren sich je nach der Beschaffenheit der betroffenen Nerven (kleinkalibrige nicht myelinisierte oder großkalibrige myelinisierte Nerven) als teils sehr schmerzhaften Dysästhesien, sensible Störungen der Haut, Dysautonomien oder bei Beteiligung großkalibriger Fasern als sensorische Ataxien, auch Mischformen werden gefunden. Die Schädigung der Motoneuronen durch Degeneration oder Demyelinisierung äußert sich in einer Schwächung der versorgten Muskulatur, die sich bis zur Paralyse steigern kann.

Einer der Gründe für die Vielfalt dieser klinischen Manifestationen könnte in der unterschiedlichen räumlichen Verteilung und in den spezifischen Funktionen der einzelnen Ganglioside innerhalb des Nervensystems liegen. Je nach der anatomischen Lage, der Akzessibilität, dem molekularen Umfeld und der Zusammensetzung der Antigene können Antikörper gleicher Antigenpezifität unterschiedlich starke Affinitäten entwickeln und dadurch unterschiedlich schwere immunpathologische Reaktionen auslösen. GQ1b ist in den Nerven der Augenmuskeln angereichert, was die bevorzugten okularen Manifestationen bei dem mit GQ1b-Autoantikörpern



## Gangliosid-Autoantikörper

einhergehenden Miller-Fisher Syndrom erklären könnte. GM1 liegt in den Myelinscheiden motorischer Nerven in höherer Konzentration vor als in sensorischen Nerven. Antikörper gegen GM1 sollen häufiger mit motorischen als mit sensorischen Polyneuropathien vergesellschaftet sein. Die Antigenexpression der Ganglioside in biologischen Membranen unterscheidet sich nicht unerheblich von derjenigen der festkörpergebundenen Ganglioside (Polystyrol oder Kieselgel) in den Testsystemen, sodass von der Reaktion eines Antikörpers *in vitro* nicht ohne weiteres auch auf eine gleichartige Reaktion *in vivo* geschlossen werden kann.

**Tabelle 1** Prävalenz von Autoantikörpern gegen Ganglioside

Krankheiten		aGM1	GM1	GM2	GM3	GD1a	GD1b	GD3	GQ1b	GT1a	GT1b	Sulf	LM1	SPGP	SPLGP	MAG	Po
		Guillain-Barré. Akute entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, AIDP	IgG	●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●	
	IgM	●	●	●		●	●		●	●	●	●	●	●			
Akute Motor-Axon-Neuropathie, AMAN	IgG	●	●	●		●						●					
	IgM					●						●					
Akute Motor-Sensor Axon-Neuropathie, AMSAN	IgG		●				●							●			
	IgM		●														
Miller-Fisher Syndrom	IgG	●					●		●	●	●						
	IgM								●		●						
Paraproteinämische Neuropathie	IgG																
	IgM		●	●				●							●	●	
Multifokale Motorneuropathie Lewis-Sumner Syndrom mit und ohne Gammopathie	IgG																
	IgM	●	●	●		●	●					●					
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, CIDP	IgG		●			●						●					
	IgM		●		●	●	●	●	●		●	●	●	●		●	
Chronische sensorische ataktische Neuropathie (large fiber)	IgG								●								
	IgM			●			●	●	●	●	●	●					
Chronische sensorische axonale Neuropathie	IgG												●	●			
	IgM																
Chronische senso-motorische demyelinisierende Neuropathie	IgG																
	IgM							●				●		●	●	●	●
Motorneuronerkrankungen	IgG	●	●			●	●										
	IgM		●						●								
Bickerstaff Hirnstamm-enzephalitis	IgG									●							
	IgM																
Chronische Motorneuropathie	IgG																
	IgM																



## Gangliosid-Autoantikörper

Einige neurologische Krankheitsbilder und die bei ihnen vorkommenden Gangliosid-Antikörper sind in Tabelle 1 aufgeführt. Gangliosid-Antikörper wurden darüber hinaus auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen beschrieben u. a. bei Diabetes mellitus Typ 1, Morbus Basedow, chronischem Erschöpfungssyndrom, Mykoplasma- und anderen Infektionen, Morbus Gaucher, Leukämien, Lymphomen, Nieren-, Leber-, Zervix- und Mammakarzinom, Schizophrenie, Chagas-Kardiomyopathie, multipler Sklerose, Schädel-Hirntrauma, Schlaganfall, Multiinfarkt-Demenz, Epilepsie, systemischem Lupus erythematodes, Sjögren Syndrom und rheumatoider Arthritis.

Bei den sog. paraproteinämischen Neuropathien sind die Antikörper monoklonaler Natur, bei den entzündlichen Neuropathien ohne begleitende Paraproteinämie finden sich polyklonale Antikörper vom Isotyp IgG und IgM.

Gangliosid-Autoantikörper wurden zuerst bei **paraproteinämischen Neuropathien** mit Gammopathien vom Isotyp IgM (Morbus Waldenström) nachgewiesen, bei denen auch Antikörper gegen das Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG), gegen SGPG und SGLPG (sulfatiertes Glukuronyl-Lactosaminy-Paraglobosid) vorkommen. Die chronische sensorisch-motorische demyelinisierende paraproteinämische Neuropathie manifestiert sich oft erst im späteren Krankheitsverlauf. Bei der Hälfte dieser Patienten finden sich Antikörper gegen das MAG, bei dem Rest Antikörper gegen andere Glykolipide und/oder Ganglioside. Paraproteinämische Neuropathien manifestieren sich nicht selten als chronische sensorische ataktischen Neuropathie großkalibriger myelinhaltiger Fasern ( $A\alpha\beta$ ). Das IgM-Paraprotein richtet sich gegen Ganglioside, die eine Neu5Ac( $\alpha$ 2-8)Neu5Ac-Disialosylgruppe tragen (GD3, GD1b, GT1a, GT1b und GQ1b). Die Antikörper können auch Eigenschaften von Kälteagglutininen zeigen, da sie mit sialysierten Glykoproteinen der Erythrozytenmembran kreuzreagieren können. Auch eine Ophthalmopathie kann sich wie beim Miller-Fisher Syndrom (anti-GQ1b) entwickeln.

Anti-GM1-Antikörper wurden auch bei **Motor-Neuropathien** nachgewiesen. Bei der multifokalen Motor-Neuropathie (MMN) mit demyelinisierendem Leitungsblock wurden IgM-Antikörper gegen GM1 in bis zu 90 % der Fälle gefunden. Viele Patienten mit MMN und anti-GM1 bieten das Bild eines chronischen asymmetrischen Motor-Syndroms, das gewöhnlich distal an den oberen Gliedmaßen beginnt. Atypische Fälle können auch ohne fokalen Leitungsblock auftreten, sodass sie dem Phänotyp der chronischen spinalen Muskelatrophie gleichen. GM1-Antikörper scheinen vorwiegend ein Marker für Motor-Neuron Syndrome darzustellen.

Bei der am häufigsten mit Autoimmunphänomenen vergesellschafteten Neuropathie, dem **Guillain-Barré Syndrom**, finden sich häufig GM1-Antikörper (> 60 %) aber auch Antikörper gegen andere Ganglioside (IgG und/oder IgM) und Paragloboside (Isotypen IgG und IgM). Das Guillain-Barré Syndrom ist mit Campylobacter jejuni-Infektionen assoziiert. Einige C. jejuni-Stämme besitzen eine dem GM1 ähnliche Lipopolysaccharidstruktur. Es wird daher vermutet, dass der Keim die Immunantwort gegen GM1 in Gang setzt. Der Beweis für eine solche Hypothese konnte bisher allerdings nicht erbracht werden. Das Guillain-Barré Syndrom (akute entzündliche demyelinisierende Polyradiculoneuritis, AIDP) kann sich in verschiedenen Formen manifestieren. In der westlichen Hemisphäre präsentiert es sich meist als AIDP, in China häufig als akute Motor-Axon-Neuropathie (AMAN, chinese paralytic syndrome), bei einer Beteiligung auch sensorischer Nerven verläuft es als akute Motor-Sensor-Axon-Neuropathie und bei vorwiegend okulomotorischen Störungen als Miller-Fisher Syndrom. Möglicherweise binden die Gangliosid-Autoantikörper im Bereich der Ranvier'schen Schnürringe an das Axolemm, aktivieren Komplement und begünstigen dadurch die Infiltration von Makrophagen. Die Antikörpertiter gehen oft nach der akuten Phase der Erkrankung zurück. GM1-Antikörper sollen häufiger mit schwereren Axon-Läsionen und mit vorausgehenden Campylobacter jejuni-Infektionen assoziiert sein.



## Gangliosid-Autoantikörper

Die Antikörper erkennen unterschiedliche Epitope auf den Glykolipiden (GM1, GD1a, GD1b, GT1b, Asialo-GM1, LM1). Einige besitzen jedoch auch ein gemeinsames Epitop, wie zum Beispiel den Gal( $\beta$ 1-3)Gal-Neu5Ac-Kohlenhydratrest.

Anti-GQ1b und anti-GT1a (polyklonal IgG, IgA, IgM) werden bei dem **Miller-Fisher Syndrom** (90 %) angetroffen. Die Antikörper zeigen auch Kreuzreaktionen mit GD1b und/oder GD3. Sie erreichen ihr Titermaximum auf dem Höhepunkt der klinischen Symptomatik und können nach deren Besserung wieder verschwinden. Vorübergehende IgG-Antikörper finden sich bei der akuten rekurrenden Form und dauernd erhöhte IgM-Paraproteine mit Antikörperaktivität bei der chronischen Form des Miller-Fisher Syndroms.