

Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua

Autoren: Takahashi Y, Mori H, Mishina M, Watanabe M, Fujiwara T, Shimomura J, Aiba H, Miyajima T, Saito Y, Nezu A, Nishida H, Imai K, Sakaguchi N, Kondo N
Neurology 2003;61:891-896; 876



gute experimentelle oder klinische Arbeit

Priv.-Doz. Dr. P.M. Faustmann, Bochum

Zusammenfassung:

Fragestellung:

Die Autoren richten ihren Forschungsfokus auf immunologische Aspekte der Epileptogenese. Sie gehen der Frage nach, ob sich erhöhte Konzentrationen von Autoantikörpern (-AK) gegen die NMDA Glutamat Rezeptor (GluR) $\hat{A}2$ Untereinheit im Serum und Liquor von Patienten mit Epilepsia partialis continua nachweisen lassen.

Hintergrund:

Als pathogenetischer Mechanismus der Rasmussen Enzephalitis wird ein AK- und zytotoxisch T-Zell-mediierter Autoimmunprozess diskutiert.

Patienten und Methodik:

Die Konzentrationen von Auto-AK gegen die NMDA Glutamat Rezeptor (GluR) $\hat{A}2$ Untereinheit im Serum und Liquor wurden in einer kontrollierten Querschnittstudie bei Patienten mit chronischer Epilepsia partialis continua (EPC) (n=15, davon n=3 histologisch gesicherte Rasmussen Enzephalitis, n=7 klinische Rasmussen Enzephalitis, n=3 akute Enzephalitis/Enzephalopathy, n=2 nicht progressive EPC), mit West-Syndrom (n=17), mit Lennox-Gastaut-Syndrom (n=10) und 11 gesunden Kontrollpersonen untersucht.

Ergebnisse:

Bei 13/15 Patienten mit EPC ließen sich im Serum IgG-, bei 8 zusätzlich IgM-, bei keinem Patienten IgA-Auto-AK gegen die NMDA Glutamat Rezeptor (GluR) $\hat{A}2$ Untereinheit nachweisen, nicht aber bei den klinischen und gesunden Kontrollen. Kasuistisch wird zudem über den klinischen Effekt einer hochdosierten \hat{A} -globulin Infusionstherapie berichtet, die mit einer Reduktion der Auto-AK bis unter die Nachweisgrenze einherging. Bei vier Patienten konnte im Längsschnitt (>2 Jahre) ein Abfall der IgM-Auto-AK bis unter die Nachweisgrenze erfasst werden. Als Vergleichsbefund waren spezifische Auto-AK gegen Purkinje-Zellen des Kleinhirns (GluR A2) bei allen 11 untersuchten Patienten mit EPC nicht nachweisbar, ebenso nicht bei den klinischen und gesunden Kontrollen. Im Liquor konnten Auto-AK gegen GluR $\hat{A}2$ in 3/3 (IgG) und 2/3 (IgM) bei Patienten mit EPC, in 0/14 der klinischen Kontrollen nachgewiesen werden. Epitopenalysen zeigten eine Präferenz der Auto-AK gegen C-terminale Epitope, selten gegen das N-terminale Epitop, mit einer Inkonsistenz im Verlauf der Erkrankung, deutlicherer Ausprägung im Liquor und insgesamt Anstieg der Epitopenzahl im Krankheitsprogress bei einigen Patienten. Schlussfolgerungen: Der Nachweis von Auto-AK gegen NMDA GluR $\hat{A}2$ bei der Rasmussen Enzephalitis stützt das Konzept einer Autoimmunpathogenese, ist aber kein spezifisches Merkmal der Erkrankung. In der Diskussion wird auf den Nachweis verschiedener anderer Auto-AK bei Rasmussen Enzephalitis (GluR3, Acetylcholin Rezeptor $\cdot 7$, munc-18) und auf die geringe Spezifität z.B. von GluR3 (25%) sowie den Nachweis von Auto-AK gegen GluR3 bei anderen neurologischen Erkrankungen hingewiesen. Die in der vorliegenden Studie erfassten Veränderungen der Epitoperkennung durch die Auto-AK gegen GluR $\hat{A}2$ im Verlauf der Erkrankung sprechen für ein „epitope spreading“ als Hinweis auf einen T-Zell medierten Autoimmunprozess.

Kommentar: Die vorliegende Arbeit ist ein weiterer wichtiger Baustein in den Untersuchungen immunologischer Aspekte der Epileptogenese. Wünschenswert wären gewesen: 1. die Untersuchung einer größeren Anzahl (>3) von Liquorproben von Patienten mit EPC, 2. der parallele Nachweis verschiedener Auto-AK am untersuchten Patientengut und 3. eine klinische Kontrollgruppe von Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen. Zum Nachweis des pathogenetischen Konzeptes fehlt bisher der experimentelle Nachweis im Tiermodell. In diesem Zusammenhang sei auf die kritische Anmerkung der Autoren in ihrer Diskussion verwiesen, dass mit GluR3B-Peptid immunisierte Mäuse AK produzieren, jedoch keine Epilepsie generieren, selbst dann nicht, wenn der Eintritt der AK in das ZNS ermöglicht wurde (Farrel et al., 1995).

Literatur:

- 1) Farrel MA, Droogan O, Secor DL, Poukens V, Quinn B, Vinters HV: Chronic encephalitis associated with epilepsy: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Neuropathol* 1995;89:313-321
- 2) Wiendl H, Bien CG, Bernasconi P, Fleckenstein B, Elger CE, Dichgans J, Mantegazza R, Melms A: GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2001;57:1511-1514
- 3) Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, Schramm J, Elger CE, Lassmann H: Destruction of neurons by cytotoxic T cells: a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 2002;51:311-318