



Andreas Lutterotti¹

Sinnvolle Biomarker zur Diagnose und Verlaufskontrolle von autoimmunen Zentralnervensystem-Erkrankungen

Neue Biomarker bei autoimmunen Zentralnervensystem-(ZNS-)Erkrankungen haben in den letzten Jahren nicht nur die frühzeitige Diagnose von unterschiedlichen Krankheitsentitäten ermöglicht, sondern auch wesentlich zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Krankheitsprozesse beigetragen. In den nächsten Jahren werden weitere neue Biomarker helfen, Krankheitsaktivität und Prognose von autoimmunen ZNS-Erkrankungen besser einzustufen.

In den letzten Jahren sind eine Reihe von neuen Biomarkern beschrieben worden, die in der differentialdiagnostischen Zuordnung von autoimmunen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) entscheidende Informationen liefern. Dies hat in verschiedenen Entitäten dieser Krankheitsgruppe eine frühere Diagnose und letztlich den schnelleren Beginn einer adäquaten Therapie ermöglicht. Vor allem die Autoantikörper-Diagnostik hat durch neue Zielantigene aber auch immunologische Testmethoden, wie Zell-basierte Assays, diese Entwicklung ermöglicht und letztlich dazu beigetragen, ein besseres Verständnis über die

der Differentialdiagnose und Verlaufsbeobachtung von ZNS-Erkrankungen ist, muss der Nachweis einer Entzündung im ZNS über die Liquordiagnostik bzw. andere Biomarker erfolgen. Insbesondere können mit der Liquordiagnostik akut entzündliche Prozesse von chronischen Krankheitsprozessen unterschieden werden. Im Weiteren werden die Biomarker hinsichtlich der wichtigen Krankheitsentitäten besprochen und wird am Ende ein Ausblick über zukünftige Entwicklungen gegeben.

Biomarker für die Diagnose von entzündlichen ZNS-Erkrankungen
Entzündlich-demyelinisierende Erkrankungen: Die MS ist eine chronische entzündliche demyelinisierende Erkrankung des ZNS und die weitaus häufigste Krankheit in dieser Gruppe. Der Nachweis einer intrathekalen Immunglobulin-G(IgG)-Synthese mittels isoelektrischer Fokussierung ist der wichtigste Biomarker für die Diagnose der MS. Der Nachweis von drei oder mehr oligoklonalen Banden im Liquor hat eine hohe Sensitivität (>85%) und Spezifität (>90%) für eine MS mit einem entsprechend hohen negativ-prädiktiven Wert [>90%; Bourahoui et al. Eur J Neurol 2004]. Bei Patienten mit der Erstmanifestation einer Opticusneuritis oder einer Myelitis ist jedoch klinisch und bildgebend nicht sicher von anderen Krankheitsentitäten wie der NMOSE zu unterscheiden. Als zuverlässige Biomarker in der Diagnose von NMOSE haben sich die Antikörper gegen Aquaporin-4 (AQP-4) oder Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) etabliert.

Die NMO ist eine immunvermittelte, demyelinisierende Erkrankung des

ZNS, welche vorwiegend das Rückenmark (langstreckige Myelitis) oder den Sehnerv (Opticusneuritis) betrifft. Erst durch die Entdeckung von spezifischen Antikörpern gegen AQP-4, einen Wasserkanal auf Astrozyten, wurde die NMO als eigene Entität von der MS abgegrenzt. Serum-AQP-4-Antikörper lassen sich bei 70–80% der Patienten mit NMO nachweisen (Sensitivität 91%) und lassen eine Unterscheidung zu MS, bei der sie nicht vorkommen, zu. AQP4-Antikörper sind Bestandteil der diagnostischen Kriterien von NMO-Spektrum-Erkrankungen [Wingerchuk et al. Neurology 2015].

MOG-Antikörper werden gehäuft bei Kindern mit einer akut demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM) nachgewiesen. Bei Erwachsenen können sie bei einer Gruppe von Patienten mit NMOSE, die AQP-4-Antikörper negativ sind, nachgewiesen werden. Dabei charakterisieren sie eine von der MS und der AQP4 positiven NMO abzugrenzende Krankheitsentität mit vorwiegenden Manifestationen im Sehnerv (Opticusneuritis) und Rückenmark (Myelitis) [Jarius et al. J Neuroinflammation 2016]. Der Nachweis von MOG-Antikörpern erfolgt im Serum über einen zellbasierten Assay.

Immun-vermittelte limbische Enzephalitiden und Enzephalopathien: Seit der Erstbeschreibung einer limbischen Enzephalitis mit Antikörpern gegen den NMDA-Rezeptor wurde dieser Krankheitsgruppe in den letzten Jahren klinisch und wissenschaftlich mehr Beachtung geschenkt. Mittlerweile sind mehrere Entitäten beschrieben, die sich zum Teil durch distinkte klinische Präsentation, aber vor al-

In der Diagnose von autoimmunen ZNS-Erkrankung ist die Liquordiagnostik ein zentraler Bestandteil.

immunologischen Mechanismen und die Pathogenese von manchen dieser Erkrankungen zu bekommen.

Im Folgenden werden aus der Gruppe der autoimmunen ZNS-Erkrankungen die entzündlich-demyelinisierenden Erkrankungen wie die Multiple Sklerose (MS) und die Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSE) und die autoimmunen Enzephalitiden behandelt.

In der Diagnose von autoimmunen ZNS-Erkrankungen ist die Liquordiagnostik ein zentraler Bestandteil. Auch wenn die zerebrale Bildgebung mittels MRT ein wichtiger Parameter in

¹ Prof. Andreas Lutterotti, Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich

lem durch spezifische Antikörper gegen neuronale Antigene charakterisieren [Gastaldi et al., Neurotherapeutics 2015]. Dazu gehören Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor, NMDAR), solche gegen den spannungsabhängigen Kaliumkanal (VGKC) und deren assoziierte Proteine LGI1 (Leucine-rich glioma-inactivated 1) oder CASPR2 (contactin-associated protein-like 2), Antikörper gegen den GABA-Rezeptor (γ -aminobutyric acid class B receptor) und AMPA-Rezeptor (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor). Weitere Antikörper wurden in wenigen Patienten beschrieben, u.a. gegen den metabotropen Glutamatrezeptor (mGluR1 und 5), DPPL6 (dipeptidylpeptidase-like protein-6), IgLON5 und andere. Die Antikörper erweitern das Spektrum der bekannten paraneoplastischen neuronalen Antikörper, können aber auch ohne assoziierten Tumor vorkommen. Es wurden Patienten beschrieben, die einen ausschliesslich intrathekalen Nachweis von spezifischen Autoantikörpern hatten, und es wird daher empfohlen, bei klinischem Verdacht auf eine limbische Enzephalitis sowohl Liquor als auch Serum auf die Antikörper zu testen.

Biomarker zur Prognose von entzündlichen ZNS-Erkrankungen

Biomarker, die sich zur Prognose von entzündlichen ZNS-Erkrankungen eignen, sind bisher nicht etabliert. Bei der MS wurden einige potentielle Marker untersucht, die meisten davon konnten aber bisher nicht Eingang in die klinische Routine finden. Der Serumwert von 25-Hydroxyvitamin-D3 war in einer Studie an >450 Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom prädiktiv für die weitere Krankheitsaktivität [Ascherio et al. JAMA Neurol 2014]. Dieser Befund ist relevant, da eine Intervention über die Substitution von Vitamin D möglich ist und gezeigt wurde, dass ein Anstieg von 25 ng/ml 25-OH-Vitamin D mit einer >50%igen Reduktion der Krankheitsaktivität korreliert.

Neuere Biomarker in Entwicklung sind das Chitinase-3-like-Protein, welches im Liquor von MS-Patienten gemessen werden kann und mit einem erhöhten

Risiko für eine Krankheitsprogression assoziiert ist [Canto et al., Brain 2015]. Ebenso korreliert Neurofilament (NFL) bei MS Patienten eindrücklich mit der Krankheitsaktivität [Kuhle et al., Neurology 2017]. Es kann im Serum und im Liquor gemessen werden.

Biomarker zur Verlaufskontrolle von Therapieansprechen bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen

Biomarker sind geeignet, das Therapieansprechen zu bewerten. Der zunehmende Einsatz von biologischen Therapien ist mit einem erhöhten Risiko für therapiespezifische neutralisierende Antikörper verbunden. Treten diese bei MS-Patienten z.B. unter Interferon- β -Therapie auf, ist das mit einem höheren Risiko für Krankheitsaktivität verbunden. In diesem Sinne gilt das auch für Antikörper gegen Natalizumab (Tysabri[®]) und andere Bio-

Biomarqueurs pertinents pour le diagnostic et le contrôle de suivi des maladies auto-immunes du système nerveux central

Dans le cadre des maladies auto-immunes du système nerveux central (SNC), de nouveaux biomarqueurs utilisés au cours des 10 dernières années ont non seulement permis la pose précoce du diagnostic de différentes entités pathologiques, mais ont également largement contribué à une meilleure compréhension des processus pathologiques sous-jacents. Dans les années à venir, d'autres nouveaux biomarqueurs aideront à mieux classer l'activité pathologique et le pronostic des maladies auto-immunes du SNC.

logika. Am Beispiel Natalizumab hat sich die JC-Virus-Serologie als wichtiger Biomarker zur Risikostratifizierung für die therapieassoziierte progressive multifokale Leukenzephalopathie etabliert.

Korrespondenz:
Andreas.Lutterotti@usz.ch



TRASFUSIONE CRS SVIZZERA ITALIANA

Die Stiftung Blutspendedienst SRK der italienischen Schweiz sucht einen

Abteilungsleiter fürs Laboratorium (M/W)

Beschäftigungsgrad zwischen 50 % und 100 %

Funktionsbeschreibung:

- Technische und wissenschaftliche Leitung des akkreditierten Labors Immunhämatologie und Infektionskrankheiten vom ST CRS SI in Lugano
- Technische Verantwortung für die Laboruntersuchungen von Blutspendern und Patienten
- Planung und Durchführung von Projekten, Validierungen und Laborentwicklungsaktivitäten

Funktionsprofil:

- Studium in Naturwissenschaft (Biologie, Pharmazie oder äquivalent) oder Medizin
- Spezialisierung FAMH multidisziplinär oder Hämatologie, abgeschlossen oder in Weiterbildung
- Gute Kenntnisse einer Landessprache und Kenntnisse der italienischen Sprache

Eintrittsdatum: zu vereinbaren

Die Bewerbungen mit den vollständigen Unterlagen sind zu richten an:

Servizio Trasfusionale CRS della Svizzera Italiana
Alla c.a. Sig. Giovanni Comotti
Via Tesserete 50
6900 Lugano

Weitere Informationen unter www.donatori.ch

Bewerbungen die nicht dem gefragten Profil entsprechen können nicht berücksichtigt werden.