



Calcium-Kanal-Autoantikörper in der Diagnostik des Lambert-Eaton-Syndroms

DLD Gesellschaft für Diagnostika und medizinische Geräte mbH
Adlerhorst 15 • 22459 Hamburg • Telefon: 040/ 555 87 10 • Fax: 040/ 555 87 111

Oktober 1996

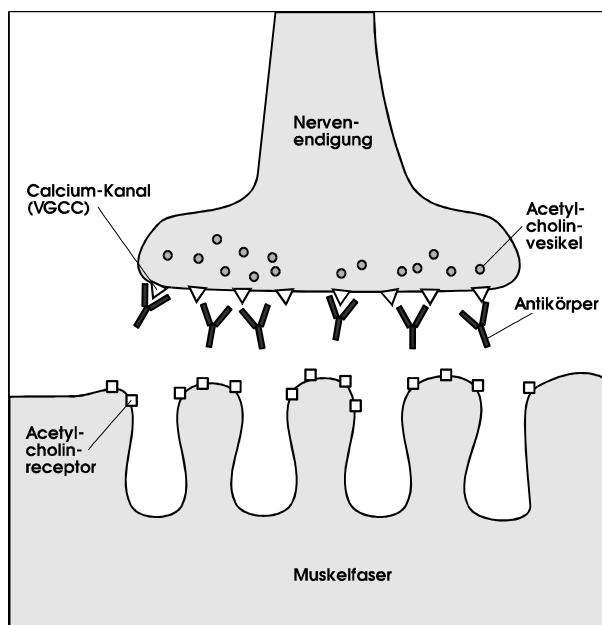
Pathophysiologie

Die primäre physiologische Störung beim Lambert-Eaton Syndrom (in der Literatur abgekürzt als LEMS = **L**ambert-**E**aton **M**ya**s**thetic **S**yndrom) liegt in einer verminderten Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin aus den Nervenendigungen in den synaptischen Spalt.

Ursache für diesen präsynaptischen Defekt sind Autoantikörper gegen ein Membranprotein der Nervenzelle, nämlich den spannungsabhängigen Calcium-Kanal (in der Literatur abgekürzt als VGCC = **v**oltage **g**ated **c**alcium **c**hannel). Diese Kanäle werden auch als aktive Zone der präsynaptischen Membran bezeichnet.

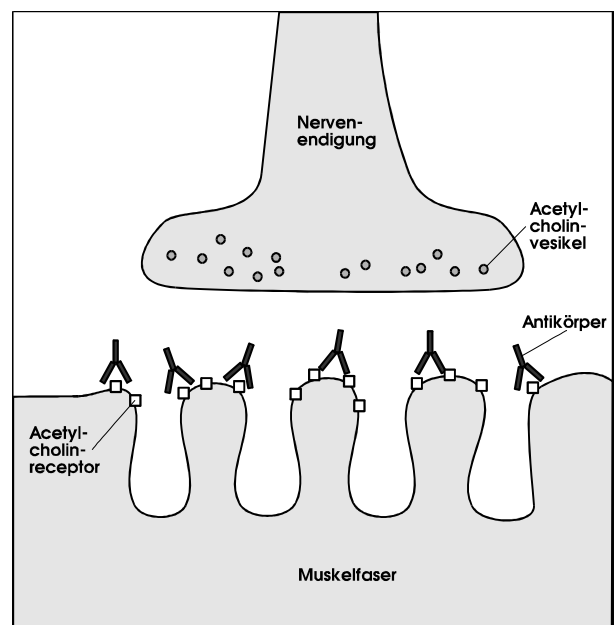
Bei einer Depolarisation der präsynaptischen Membran strömt Calcium durch diese Kanäle in die Nervenzelle ein und bewirkt dort die Freisetzung von Acetylcholin aus den Vesikeln. Die Autoantikörper beim LEMS führen zu einer Quervernetzung der Kanäle mit anschließender Internalisierung und Degradation. Dadurch vermindert sich die Zahl dieser Kanäle und damit auch die Ausschüttung von Acetylcholin. Die Folge ist eine Unterbrechung des Nervenimpulses an die neuromuskuläre Endplatte der Muskelzelle, was schließlich zu den typischen myasthenen Syndromen führt.

Im Gegensatz zur MG, bei der **postsynaptisch** der Acetylcholin-Rezeptor auf der Muskelzelle durch Autoantikörper blockiert und unter Aktivierung von Komplement auch zerstört wird, findet der Autoimmunprozess beim LEMS auf **präsynaptischer** Ebene statt. Die folgende Abbildung zeigt schematisch den Unterschied zwischen diesen beiden neuromuskulären Autoimmunerkrankungen.



Lambert-Eaton Syndrom

Autoantikörper gegen die präsynaptischen spannungsabhängigen Calcium-Kanäle



Myasthenia gravis

Autoantikörper gegen den postsynaptischen Acetylcholin-Rezeptor

Klinik

Beim Lambert-Eaton Syndrom entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine rasche Ermüdbarkeit bei körperlicher Belastung verbunden mit einer Schwäche vor allem der Oberschenkel- und Beckenmuskulatur. Die Folgen sind Schwierigkeiten initial beim Treppensteigen, Behinderungen beim Gehen oder Aufstehen aus einer sitzenden Position. Die oberen Extremitäten sind meist weniger betroffen. Manchmal findet sich eine milde Ptose. Die Schlund/Rachenmuskulatur ist in der Regel nicht, die Atemmuskulatur nur gelegentlich betroffen. Weitere Beschwerden können autonome Störungen wie Sehstörungen infolge von Akkomodationsbeeinträchtigung, Mundtrockenheit, verminderte Schweiß- und Tränensekretion, Verstopfung und Impotenz sein.

Charakteristisch für das LEMS ist bei der körperlichen Untersuchung eine Zunahme der Muskelkraft während der ersten Sekunden einer Belastung gefolgt von einer raschen Ermüdungsreaktion. Die Muskeleigenreflexe sind fast immer abgeschwächt oder nicht mehr auslösbar, zeigen aber nach maximaler Willkürinnervation für einige Sekunden eine deutliche Verstärkung.

Die typischen Symptome des LEMS ähneln sehr stark den generalisierten Symptomen der Myasthenia gravis, so daß häufig das LEMS zunächst als MG fehldiagnostiziert wird. Die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale beider Erkrankungen zeigt die nachfolgende Tabelle

	Lambert-Eaton Syndrom	Myasthenia gravis
Muskelkraft	maximale Kraftentwicklung verzögert	mit Dauer der Belastung abnehmend
Augenmuskelparese	selten	charakteristisch
Vegetativum	anticholinerges Syndrom	unauffällig
Muskeleigenreflexe	abgeschwächt mit post-tetanischer Fazilitation	normal
Nervenstimulation mit Einzelreizen	erniedrigte Amplitude	normale Amplitude
Serienstimulation	zusätzlich Inkrement bei 20-Hz-Stimulation	Dekrement bei 3-Hz-Stimulation
Acetylcholin-Rezeptor Autoantikörper	negativ	positiv
Calcium-Kanal Autoantikörper	positiv	negativ

Das LEMS ist häufig als paraneoplastisches Syndrom mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom assoziiert (s.u.). Es kann aber auch idiopathisch ohne eine maligne Erkrankung auftreten.

Das Alter der Patienten liegt meist zwischen 50 und 70 Jahren. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Ein Drittel der Patienten weist entweder selbst oder innerhalb der Familie eine weitere organspezifische Autoimmunerkrankung auf. Beobachtet werden insbesondere autoimmunbedingte Schilddrüsenerkrankungen, perniziöse Anämie, Zöliakie und juveniler Diabetes.

Lambert-Eaton Syndrom und kleinzelliges Bronchialkarzinom

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit Lambert-Eaton Syndrom (ca. zwei Drittel) ist ein kleinzelliges Bronchialkarzinom assoziiert.

Die Assoziation zwischen LEMS und kleinzelligem Bronchialkarzinom (in der Literatur abgekürzt als SCLC = **s**mall **l**ung **c**ell **c**arcinoma) ist offenbar sehr spezifisch. Andere Tumore treten allenfalls zufällig auf. Der Grund für diese Assoziation liegt wohl darin, daß das Bronchialkarzinom neuroektodermalen Ursprungs ist und deshalb bestimmte antigene Determinanten mit dem Zentralnervensystem gemeinsam hat. So können im kleinzelligen Bronchialkarzinom funktionsfähige Calcium-Kanäle exprimiert werden. Durch die Immunreaktion des Patienten gegen das Karzinom werden auch Antikörper gegen diese Calcium-Kanäle gebildet. Diese Antikörper gegen das Karzinom greifen dann durch eine Kreuzreaktion auch die Calcium-Kanäle der körpereigenen Nervenzellen an. Auf diese Weise kommt es zum Abbau der präsynaptischen Calcium-Kanäle und das Lambert-Eaton Syndrom wird ausgelöst. Diese immunologische Reaktion findet offensichtlich schon in einem sehr frühen Stadium der Tumorentwicklung statt, in dem das Karzinom selbst noch nicht nachweisbar ist.

Die für die Praxis wichtige Konsequenz ist, daß die Diagnose des LEMS in der Regel der klinischen Manifestation des Tumors vorausgeht. Meist ist das Karzinom innerhalb von 2 Jahren, manchmal auch erst nach 5 und mehr Jahren nach der Diagnose eines LEMS radiologisch nachweisbar. Daher kann das LEMS schon sehr früh einen entscheidenden Hinweis auf diese maligne Erkrankung geben.

Lambert-Eaton-Patienten sollten in den ersten drei Monaten nach Symptombeginn regelmäßig pulmonologisch kontrolliert werden. Röntgenuntersuchungen des Thorax in dreimonatigen und Bronchoskopien in sechsmonatigen Abständen werden empfohlen.

Messung von Autoantikörpern gegen den Calcium-Kanal

Zur Diagnose des Lambert-Eaton Syndroms kann neben den oben erwähnten Verfahren wie Prüfung der Muskeleigenreflexe und repetitive Nervenstimulation auch die radioimmunologische Messung der Antikörper gegen die spannungsabhängigen Calcium-Kanäle eingesetzt werden.

Das Meßprinzip ist ähnlich dem des ACHRAB[®]-Assays zur Bestimmung von Antikörpern gegen den Acetylcholin-Rezeptor.

Für den Test werden mit ¹²⁵Iod radioaktiv markierte Calcium-Kanal Proteine eingesetzt. Für die radioaktive Markierung nutzt man die Tatsache aus, daß dieses Membranprotein eine hohe Affinität zu Conotoxin hat. Conotoxin ist das Gift von Meeresschnecken und bindet fast irreversibel an die VGCCs.

Die Calcium-Kanal Proteine lassen sich anhand ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften in mehrere Untergruppen einteilen, die jeweils unterschiedliche Conotoxine binden. Die VGCCs vom P/Q-Subtyp kontrollieren offenbar die Neurotransmitter-Freisetzung an der neuromuskulären Verbindung und sind wahrscheinlich das Zielantigen der Autoantikörper. Dieser Subtyp bindet das ω -Conotoxin MVIIC aus der Meeresschnecke *Conus magus*.

Durch den Einsatz der mit ω -Conotoxin MVIIC-markierten P/Q-Typ VGCCs erreicht man eine hohe Sensitivität und Spezifität.

So werden bei Patienten mit Lambert-Eaton Syndrom und kleinzelligem Bronchialkarzinom 90% bis 100% aller Proben positiv gefunden. Bei LEMS-Patienten ohne kleinzelliges Bronchialkarzinom sind 80% - 90% der Proben positiv. Bezüglich der Spezifität findet man bei gesunden Normalpersonen und Patienten mit Myasthenia gravis, anderen neurologischen Erkrankungen und anderen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder SLE nur in seltenen Fällen niedrig positive Werte.

Für den Test wird das ω -Conotoxin MVIIC mit ¹²⁵I markiert und anschließend mit den vorgereinigten VGCCs gemischt. Auf diese Weise werden die Calcium-Kanäle vom P/Q-Subtyp selektiv indirekt markiert. Das so markierte Protein wird mit Patientenserum inkubiert. Dabei binden die vorhandenen Antikörper an das Protein. Im zweiten Schritt werden die Immunkomplexe mit Hilfe eines anti-human IgG ausgefällt. Die Radioaktivität im Niederschlag ist direkt proportional zur Menge an Antikörpern im Patientenserum. Die Konzentrationen der Proben werden mit Hilfe der bekannten spezifischen Aktivität des Conotoxins unter Berücksichtigung der unspezifischen Bindung der individuellen Patientenprobe berechnet und in pmol/l angegeben.

Wie bei der MG scheint die absolute Konzentration der Antikörper nicht mit der Schwere der Krankheit zu korrelieren. Bei individuellen Verläufen zeigt sich jedoch eine Korrelation zwischen der Zu- oder Abnahme der Antikörperkonzentration und dem klinischen Verlauf der Krankheit.

Therapie

Beim Lambert-Eaton Syndrom, das mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom assoziiert ist, steht die Therapie des Primärtumors im Vordergrund. Die operative Entfernung des Tumors führt oft zu einer zumindest passageren Besserung des neurologischen Befundes. Immunsuppressiva sind relativ kontraindiziert.

Das Mittel der Wahl beim LEMS ist derzeit 4-Aminopyridin (evtl. in Kombination mit Pyridostigmin), das zu einer Steigerung der Acetylcholin-Ausschüttung aus den prä-synaptischen Nervenendigungen führt. Früher wurde hierfür auch 3,4-Diaminopyridin verwendet. Bei unzureichendem Therapieeffekt ist vor allem in Fällen, bei denen kein Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms besteht, eine Immunsuppression mit Prednisolon und/oder Azathioprin angezeigt, die gewöhnlich zu einer klinischen Besserung führt. In Einzelfällen kann es zu einer Remission kommen. Schwere Symptome lassen sich durch Plasmapherese rasch bessern.

Literatur

U. Dendorfer, G. Rieder, C. Garner, T.N. Witt, M. Blumenstein

Generalisierte Muskelschwäche, Atemnot und hiläre Raumforderung bei einer 65jährigen Patientin (Kasuistik).

Internist 1991;**32**:292-296

G.M. Elrington, N.M.F. Murray, S.G. Spiro, J. Newsom-Davis

Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1991;**54**:764-767

B. Lang, J. Newsom-Davis

Immunopathology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome.

Springer Seminars in Immunopathology 1995;**17**:3-15

V.A. Lennon, Th.J. Kryzer, G.E. Griesmann, P.E. O'Suilleabhain, A.J. Windebank, A. Woppmann, G.P. Miljanich, E.H. Lambert

Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes.

N. Engl. J. Med. 1995;**332**:1467-1474

M. Motomura, I. Johnston, B. Lang, A. Vincent, J. Newsom-Davis

An improved diagnostic assay for Lambert-Eaton myasthenic syndrome.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1995;**58**:85-87

J.H. O'Neill, N.M.F. Murray, J. Newsom-Davis

The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases.

Brain 1988;**111**:577-596

O.D. Uchitel, D.A. Protti, V. Sanchez, B.D. Cherskey, M. Sugimori, R. Llinas

P-type voltage-dependent calcium channel mediates presynaptic calcium influx and transmitter release in mammalian synapses.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992;**89**:3330

Weitere Literatur auf Anfrage