



## Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper (muskuläre AChR)

### Indikationen

- ▶ Verdacht auf Myasthenia gravis
- ▶ Therapieüberwachung bei Myasthenia gravis
- ▶ Störungen der neuromuskulären Transmission

### Siehe auch

- ▶ [Autoantikörper bei Erkrankungen der neuromuskulären Transmission](#)
- ▶ [Autoantikörper bei paraneoplastischen Neuropathien](#)
- ▶ [Autoantikörper bei peripheren Neuropathien](#)
- ▶ [Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper \(ganglionäre AChR\)](#)

### Immunpathologie

AChR-Autoantikörper reagieren mit multiplen Epitopen auf den extra- und intrazellulären Domänen der AChR-Untereinheiten  $\alpha$  ( $M_r$  54,4 kDa; Chromosom 2q24-q32; vgl. [Tabelle 1](#)),  $\beta$  ( $M_r$  56,6 kDa; Chromosom 17p13.1),  $\delta$  ( $M_r$  58,8 kDa; Chromosom 2q33-q34),  $\epsilon$  ( $M_r$  54,6 kDa; Chromosom 17p13-p12),  $\gamma$  ( $M_r$  57,8 kDa; Chromosom 2q33-q34). Das Hauptepitop MIR (main immunogenic region), gegen das 50 - 60 % der Patienten mit Myasthenia gravis Antikörper bilden, liegt auf der extrazellulären N-terminalen Domäne der  $\alpha_1$ -Untereinheit. Da die Konformation der MIR auch von anderen Regionen der  $\alpha_1$ -Untereinheit sowie von den benachbarten  $\gamma/\epsilon$ - und  $\delta$ -Untereinheiten mitbestimmt wird, können bestimmte AChR-Autoantikörper ausschließlich oder besser mit fetalen als mit adulten Rezeptoren reagieren. Auf der  $\alpha_1$ -Untereinheit liegt auch die Acetylcholin-Bindungsstelle. In dieser Region bindet ebenfalls das zur Markierung der Rezeptoren verwendete Neurotoxin  $\alpha$ -BuTx ( $\alpha$ -Bungarotoxin).

Die  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - und  $\epsilon$ -Untereinheiten werden auch im Thymusepithel exprimiert, die  $\alpha$ -Untereinheit etwa 20-mal weniger als im Skelettmuskel (myoide Zellen in der Medulla des Thymus mit Skelettmuskel-ähnlichen histologischen Strukturen, siehe [Thymus-Autoantikörper](#)). In der motorischen Endplatte liegen auf einer Fläche von  $1 \mu\text{m}^2$  etwa 10.000 - 20.000 Rezeptoren ( $10 \times 10^9/\text{m}^2$ ), in 1 kg Skelettmuskel sind etwa 50  $\mu\text{g}$  Rezeptoren enthalten.

Auf der den Acetylcholinrezeptoren gegenüberliegenden präsynaptischen Membran kann die Freigabe des Neurotransmitters Acetylcholin durch Autoantikörper gegen Calciumkanäle inhibiert werden. Dies führt zu dem ebenfalls mit Myasthenie-Symptomen einhergehenden Lambert-Eaton Syndrom (siehe auch [Calciumkanal-Autoantikörper](#), [Rezeptor-Tyrosinkinase-Autoantikörper](#)).

AChR-Antikörper sind pathogen. Die Art und das Ausmaß der pathogenen Wirkung werden entscheidend von der Epitopspezifität und den sonstigen Immunglobulineigenschaften geprägt. Es werden blockierende -, nicht blockierende -, modulierende - und komplementbindende Autoantikörper unterschieden.

Nicht blockierende Antikörper richten sich gegen Epitope außerhalb der Bindungsstelle des  $\alpha$ -BuTx. Sie werden bei 85 - 90 % der Myastheniker angetroffen.

Blockierende Antikörper binden im Bereich der Bindungsstelle von Acetylcholin und  $\alpha$ -BuTx. Der Rezeptor verliert durch die Bindung der Antikörper seine physiologischen Eigenschaften. Mit empfindlichen Assays lassen sie sich bei den meisten Myasthenie-Patienten nachweisen. Sie können auch die Bindung von  $\alpha$ -BuTx an die  $\alpha_1$ -Untereinheit inhibieren. Solche Antikörper könnten daher bei einem extrem hohen Antikörper / AChR-Verhältnis zu falsch negativen Ergebnissen bei der Antikörperbestimmung führen. Wegen der starken Affinität von  $\alpha$ -BuTx zu dem Rezeptor (Kd des normalen humanen Rezeptors  $10 \times 10^{-11}$  M, des denervierten Rezeptors  $4,2 \times 10^{-11}$  M, Torpedofisch-Rezeptor  $1,9 \times 10^{-11}$  M) lässt sich eine solche Verdrängung des  $\alpha$ -BuTx aber nur mit extrem hochaffinen Antikörpern erreichen.



## Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper (muskuläre AChR)

**Tabelle 1** Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren - Gene und Subtypen

Gen	Untereinheit	Genort	Vorkommen
<i>CHRNA1</i>	$\alpha_1$	2q24-q32	Neuromuskuläre Synapse
<i>CHRNB1</i>	$\beta$	17p12-p11	Neuromuskuläre Synapse
<i>CHRNA3</i>	$\alpha_3$	15q24	Nerven
<i>CHRNA4</i>	$\alpha_4$	20q13.2-q13.3	Nerven
<i>CHRNA5</i>	$\alpha_5$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA7</i>	$\alpha_7$	15q13-q14	Nerven
<i>CHRNB2</i>	$\beta_2$	1p21	Nerven
<i>CHRNB3</i>	$\beta_3$	8p11.2	Nerven
<i>CHRNB4</i>	$\beta_4$	15q24	Nerven
<i>CHRNA2</i>	$\alpha_2$	8	Nerven
<i>CHRNA6</i>	$\alpha_6$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA8</i>	$\alpha_8$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA9</i>	$\alpha_9$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA10</i>	$\alpha_{10}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA11</i>	$\alpha_{11}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA12</i>	$\alpha_{12}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA13</i>	$\alpha_{13}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA14</i>	$\alpha_{14}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA15</i>	$\alpha_{15}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA16</i>	$\alpha_{16}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA17</i>	$\alpha_{17}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA18</i>	$\alpha_{18}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA19</i>	$\alpha_{19}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA20</i>	$\alpha_{20}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA21</i>	$\alpha_{21}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA22</i>	$\alpha_{22}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA23</i>	$\alpha_{23}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA24</i>	$\alpha_{24}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA25</i>	$\alpha_{25}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA26</i>	$\alpha_{26}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA27</i>	$\alpha_{27}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA28</i>	$\alpha_{28}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA29</i>	$\alpha_{29}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA30</i>	$\alpha_{30}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA31</i>	$\alpha_{31}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA32</i>	$\alpha_{32}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA33</i>	$\alpha_{33}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA34</i>	$\alpha_{34}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA35</i>	$\alpha_{35}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA36</i>	$\alpha_{36}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA37</i>	$\alpha_{37}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA38</i>	$\alpha_{38}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA39</i>	$\alpha_{39}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA40</i>	$\alpha_{40}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA41</i>	$\alpha_{41}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA42</i>	$\alpha_{42}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA43</i>	$\alpha_{43}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA44</i>	$\alpha_{44}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA45</i>	$\alpha_{45}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA46</i>	$\alpha_{46}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA47</i>	$\alpha_{47}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA48</i>	$\alpha_{48}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA49</i>	$\alpha_{49}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA50</i>	$\alpha_{50}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA51</i>	$\alpha_{51}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA52</i>	$\alpha_{52}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA53</i>	$\alpha_{53}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA54</i>	$\alpha_{54}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA55</i>	$\alpha_{55}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA56</i>	$\alpha_{56}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA57</i>	$\alpha_{57}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA58</i>	$\alpha_{58}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA59</i>	$\alpha_{59}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA60</i>	$\alpha_{60}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA61</i>	$\alpha_{61}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA62</i>	$\alpha_{62}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA63</i>	$\alpha_{63}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA64</i>	$\alpha_{64}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA65</i>	$\alpha_{65}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA66</i>	$\alpha_{66}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA67</i>	$\alpha_{67}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA68</i>	$\alpha_{68}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA69</i>	$\alpha_{69}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA70</i>	$\alpha_{70}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA71</i>	$\alpha_{71}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA72</i>	$\alpha_{72}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA73</i>	$\alpha_{73}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA74</i>	$\alpha_{74}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA75</i>	$\alpha_{75}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA76</i>	$\alpha_{76}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA77</i>	$\alpha_{77}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA78</i>	$\alpha_{78}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA79</i>	$\alpha_{79}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA80</i>	$\alpha_{80}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA81</i>	$\alpha_{81}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA82</i>	$\alpha_{82}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA83</i>	$\alpha_{83}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA84</i>	$\alpha_{84}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA85</i>	$\alpha_{85}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA86</i>	$\alpha_{86}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA87</i>	$\alpha_{87}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA88</i>	$\alpha_{88}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA89</i>	$\alpha_{89}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA90</i>	$\alpha_{90}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA91</i>	$\alpha_{91}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA92</i>	$\alpha_{92}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA93</i>	$\alpha_{93}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA94</i>	$\alpha_{94}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA95</i>	$\alpha_{95}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA96</i>	$\alpha_{96}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA97</i>	$\alpha_{97}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA98</i>	$\alpha_{98}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA99</i>	$\alpha_{99}$	15q24	Gehirn
<i>CHRNA100</i>	$\alpha_{100}$	15q24	Gehirn

In seltenen Fällen blockieren mütterliche Antikörper die Funktion fetaler AChR mit den Folgen einer Paralyse des Feten. Da aktive muskuläre Bewegungen des Feten für die normale Entwicklung seiner Muskulatur unabdingbar sind, manifestieren sich schwerwiegende Entwicklungsstörungen. Die Kinder kommen mit Muskelschwäche, Muskelschwund und multiplen Kontrakturen zur Welt (Arthrogryposis multiplex congenita, AMC), Entwicklungsstörungen, die nicht selten schon ein Absterben des Feten oder den Tod des Neugeborenen nach sich ziehen. Eine AMC kann auch bei Feten asymptomatischer Mütter auftreten, wenn sich die mütterlichen AChR-Antikörper nur gegen fetale ( $\epsilon$ ), nicht aber gegen adulte (mütterliche) AChR richten.

Etwa 15 % der Neugeborenen AChR-Antikörper-positiver Mütter bieten transiente myasthenische Symptome, die auf die zeitlich begrenzte Persistenz mütterlicher Antikörper zurückgeführt werden. Daneben wird auch die Möglichkeit einer eigenen AChR-Antikörperproduktion bei Neugeborenen diskutiert.

Ein wesentlicher Pathomechanismus der AChR-Antikörper beruht auf ihrer Rezeptor-modulierenden Wirkung. Die Antikörper richten sich meist gegen die extrazelluläre MIR; sie führen durch eine Vernetzung von je zwei Rezeptoren zu deren beschleunigter Endozytose und Degradation mit der Folge einer verminderten Rezeptordichte auf der postsynaptischen Membran. Modulierende Antikörper sollen bei 91 % der Myasthenie-Patienten vorkommen. Die Bestimmung der modulierenden Autoantikörper erfolgt mit Bioassays an AChR-exprimierenden vitalen Zellen (humane Muskelzellen, TE671-Zellen, RD-Zellen), an denen der Verlust der Membran-Rezeptoren nach mehrstündiger Inkubation mit Patientenserum anhand der verminderten Bindung von  $^{125}\text{I}\alpha\text{-BuTx}$  gemessen wird.

Die komplementbedingte Zerstörung von Rezeptoren nach Bindung Komplement-aktivierender Antikörper wird ebenfalls als eine der Ursachen des Rezeptorverlustes diskutiert.



## Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper (muskuläre AChR)

### Vorkommen

Generalisierte Myasthenia gravis (85 - 90 %), häufig assoziiert mit Autoantikörpern gegen Ryanodin-Rezeptor, Skelettmuskel-Antigene und Titin insbesondere bei Thymom. Okuläre Myasthenie (bis 70 %), Myasthenia gravis in Remission (bis 60 %), Myasthenia gravis mit Thymom (100 %). Selten auch bei primär biliärer Zirrhose, nach Penicillamin-Therapie, nach Knochenmarktransplantation, bei Lambert-Eaton Syndrom und Chagaskrankheit.

Bei Gesunden liegt die Konzentration der AChR-Antikörper in der Regel unter 0,2 nmol  $\alpha$ -BuTx-Bindungsstellen/L. Gering erhöhte Werte (um 0,5 nmol) bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Myasthenia gravis und mit Thymomen ohne klinische Zeichen einer Myasthenie. Die meist nur geringe Korrelation zwischen Antikörperkonzentration und dem Schweregrad der Myasthenie beruht vermutlich darauf, dass auch Antikörperpopulationen mit geringer Pathogenität existieren. Die Antikörperkonzentration korreliert nur individuell mit der Ausprägung der klinischen Symptomatik. Eine Reduktion der Antikörperkonzentration von mehr als 50 % kann oft zu einer bemerkenswerten Besserung der Symptome führen. Auch in Remissionsphasen können die Antikörperkonzentrationen über dem Referenzbereich liegen.

Ein negatives Testergebnis schließt eine Myasthenia gravis nicht aus. Bei etwa 15 % der Erwachsenen mit erworbener Myasthenia gravis lassen sich zwar keine AChR-Antikörper nachweisen, sie reagieren aber auf Plasmaaustausch und immunsuppressive Therapie. Da die Seren solcher Patienten bei Mäusen neuromuskuläre Transmissionsdefekte auslösen können, wird vermutet, dass Antikörper gegen nicht-AChR-Determinanten der neuromuskulären Synapse vorliegen wie z. B. Rezeptor-Tyrosinkinase-Autoantikörper (MuSK-Autoantikörper).

### Nachweismethoden

Der Nachweis der Antikörper im Serum kann u. a. mittels Radiorezeptorassay erfolgen.