

Fortbildungsakademie der Gesellschaft für Neuropädiatrie

Serologische und Liquordiagnostik bei Autoimmunen Zephalitis und demyelinisierenden Erkrankungen

Romana Höftberger

Abteilung für Neuropathologie und Neurochemie, Univ. Klinik für Neurologie

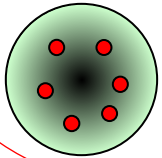
Medizinische Universität Wien

Linz, 6. Mai 2026

Labordiagnostik der Autoimmunenzephalitis

Antikörper-assoziierte Autoimmunenzephalitis

Autoimmunität mit Antikörper gegen **intrazelluläre neuronale Antigene**



Autoimmunität mit Antikörper gegen **neuronalen Oberflächenantigene**

Autoimmunität mit Antikörper gegen **gliale Antigene**

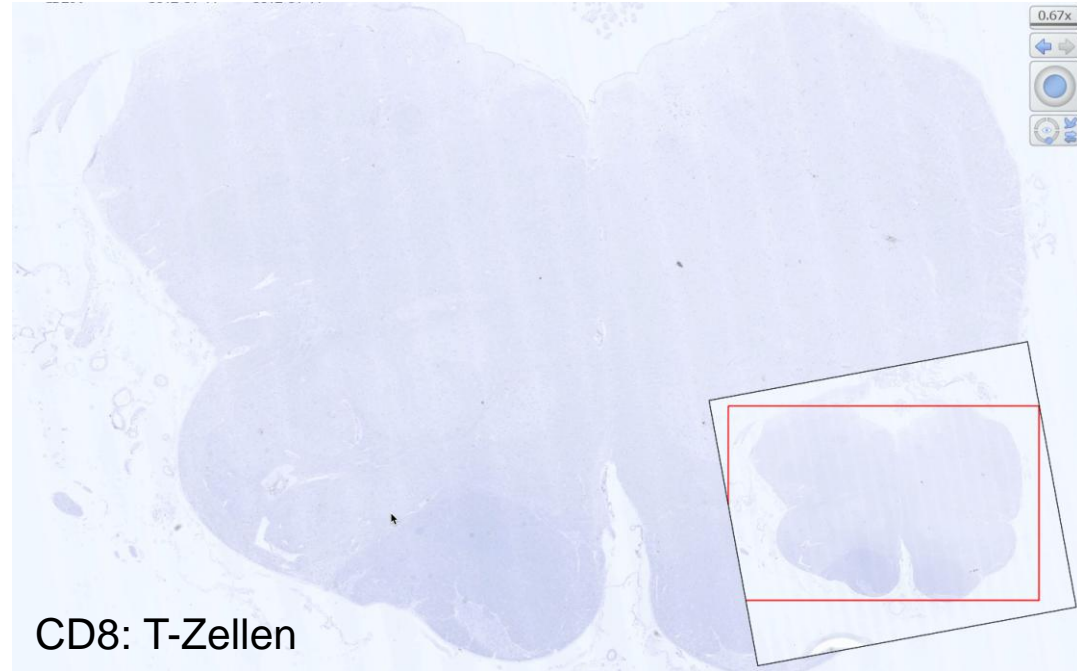
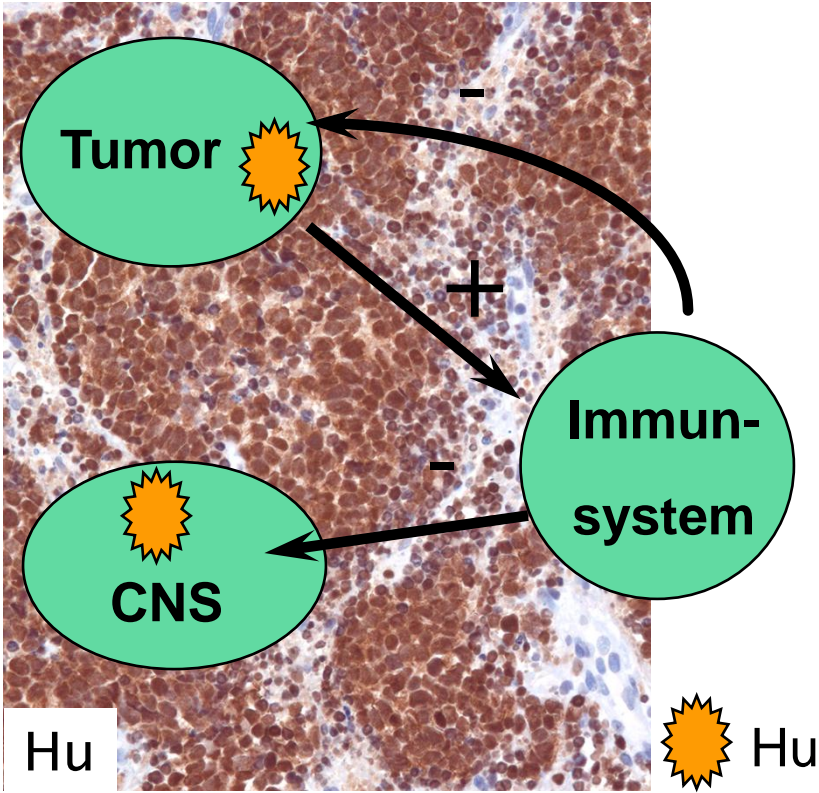
T Zell mediiert
Antikörper Epiphänomen
Paraneoplastische Syndrome

Graus et al, 2016; Lancet Neurol

Pathogenetische Mechanismen

Tumor, z.B. Neuroblastom

Medulla oblongata



Hoch-Risiko Antikörper (>70% assoziiert mit Tumor)

Antikörper	Assoziierter Tumor	Syndrome
Hu (ANNA1)	SCLC, Neuroblastom	Enzephalomyelitis, Hirnstammenzephalitis , LE, PCD, sensorische Neuronopathie
Yo (PCA1)	Gynäkologische Tumoren, Mamma	paraneoplastische cerebelläre Degeneration
Ri (ANNA2)	Mamma, SCLC	Hirnstammenzephalitis, Opsoclonus
Tr (DNER)	Hodgkin Lymphom	paraneoplastische cerebelläre Degeneration
CV2/ CRMP5	SCLC, Thymome, andere	Encephalomyelitis, Uveitis, sensorische Neuropathie
Ma-1/2	Hodentumore, NSCLC	LE, Diencephalon, Hirnstammenzephalitis
Amphiphysin	Mamma, SCLC	Stiff-person Syndrom, Enzephalomyelitis
SOX1	SCLC	LEMS mit/ohne cerebellärer Syndrome
PCA2 (MAP1B)	SCLC, NSCLC, Mamma	PCD, Encephalomyelitis, Neuropathie
KLHL11	Hodentumore	Hirnstamm/cerebelläre Syndrome

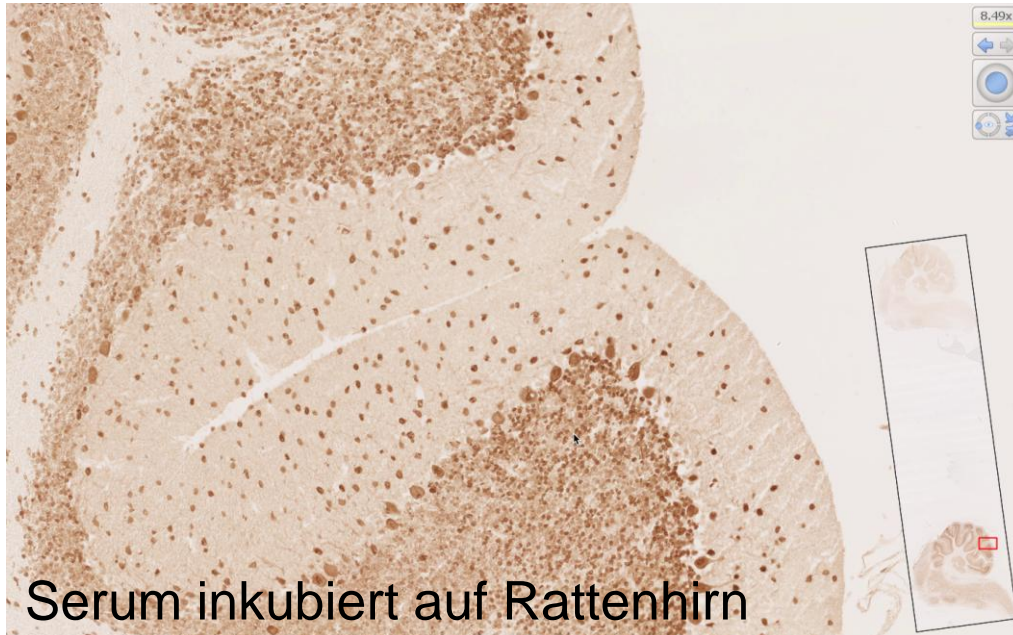
Niedrig-Risiko Antikörper (<30% assoziiert mit Tumor)

Antibody	Tumor	Syndrome
GAD65	selten (<15%)	Epilepsie, Ataxie, SPS

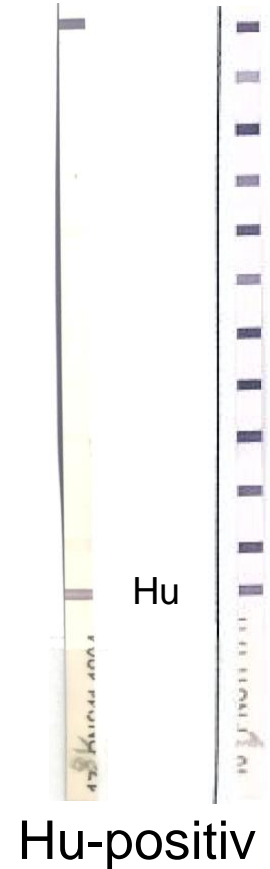
Diagnostische Assays für intrazelluläre Antikörper

Nachweis eines bestimmten Färbemusters im tissue based assay auf fixiertem Ratten-Kleinhirn

Tissue-based assay:



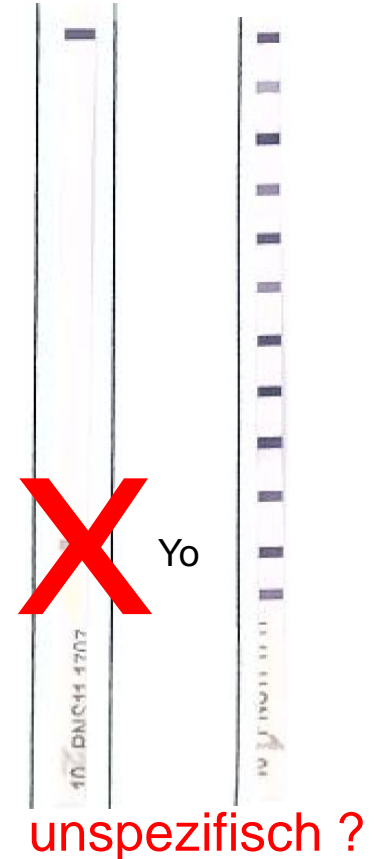
Line Assay: **Patient** Reakt.ko



Pitfalls bei der Testung intrazellulärer Antikörper

25-jähriger Mann mit Anfällen

Line Assay: **Patient** Reakt.ko



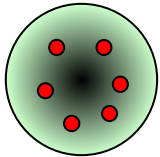
Take-home message

Im Fall von unerwartet positiven/negativen Ergebnissen sollte Rücksprache mit dem Labor erfolgen und eine Wiederholung der Testung oder Einholung einer Zweitmeinung von einem Referenzlabor erwogen werden

Labordiagnostik der Autoimmunenenzephalitis

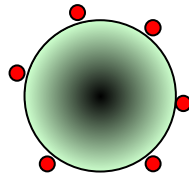
Antikörper-assoziierte Autoimmunenenzephalitis

Autoimmunität mit Antikörper gegen **intrazelluläre neuronale Antigene**



T Zell mediiert
Antikörper Epiphänomen
Paraneoplastische Syndrome

Autoimmunität mit Antikörper gegen **neuronalen Oberflächenantigene**



Antikörper-vermittelt
Ansprechen auf Immun-
therapie

Autoimmunität mit Antikörper gegen **gliale Antigene**

Graus et al, 2016; Lancet Neurol

Synaptische/Oberflächenprotein Autoimmunität bei Kindern

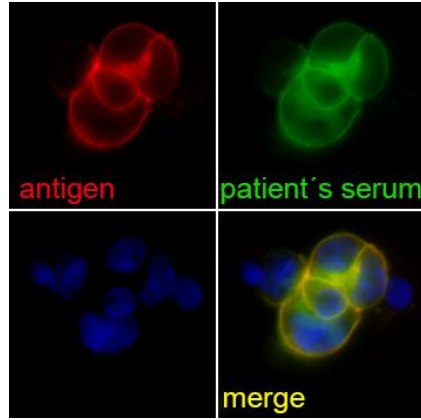
Antigen	Syndrome und klinische Hauptmerkmale
NMDAR (am häufigsten)	Anti-NMDAR Enzephalitis
AMPAR	Limbische Enzephalitis (LE), Psychose, Ataxie
DPPX (Kv4.2)	Halluzinationen, Myoclonus, Tremor, Anfälle, Diarrhoe, Ataxie
GlyR	Stiff person Syndrom, PERM, OMS, Opticus Neuritis, Ataxie
GABA(B)R	Limbische Enzephalitis mit prominenten Anfällen, Status epilepticus
mGluR1	Cerebellitis (+/- Hodgkin Lymphom)
mGluR5	LE, Bewegungsstörungen, 55% paraneoplastisch
Neurexin 3 alpha	Anfälle, orofaciale Dyskinesien
LGI1	LE, faciobrachiale dystone Anfälle, Hyponaträmie
CASPR2	Enzephalitis und/oder Neuromyotonie
Nodal/paranodal	Paranodopathien
GABA(A)R	Status epilepticus, therapie-refraktäre Anfälle
mGluR2	Cerebelläres Syndrom
GluK2 (Kainat-Rezeptor)	Akute Cerebellitis

Studie an 84 anti-AMPA Enzephalitis Patienten (71 Erwachsene, 13 Kinder)

- ➔ Erwachsene präsentieren häufig LE, Kinder eher kognitive und Verhaltensauffälligkeiten, Bewegungsstörungen + cerebelläre Symptome
- ➔ Kinder können MRI Auffälligkeiten ausserhalb des Temporallappens zeigen (z.B. Basalganglien, Kleinhirn)
- ➔ Bei fehlendem Ansprechen auf First-line Therapie sollte rasch eine aggressive Immuntherapie eingeleitet werden
- ➔ Bei Erwachsenen häufig zugrundeliegender Tumor (56%)

Serum
& CSF

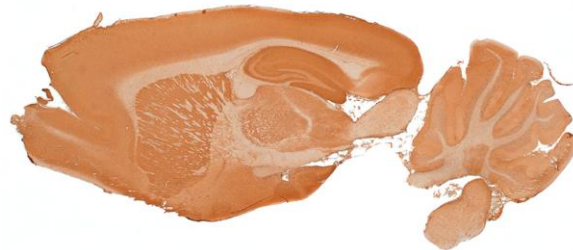
Cell-based
assay



**kommerziell
erhältlich:**
NMDAR
AMPA
GABA(B)R
LGI1, CASPR2
DPPX, IgLON5

In-house:
GABA(A)R,
mGluR5, mGluR1,
mGluR2,
Neurexin3alpha,
Kainat, SezL6

Tissue based
assay



Nachteil: nur jene Antikörper nach
denen man fragt werden getestet

Nachweis der meisten derzeit
bekannten Oberflächenantikörper

Auch neue Antikörper können
nachgewiesen werden

Screening für neuronale Oberflächenantikörper

Neuropilfärbemuster in post-fixiertem Gewebe-
basierten Assay auf Rattenhirn

Bestätigung mit Zell-
basiertem Assay

Im TBA eingeschränkt nachweisbar:

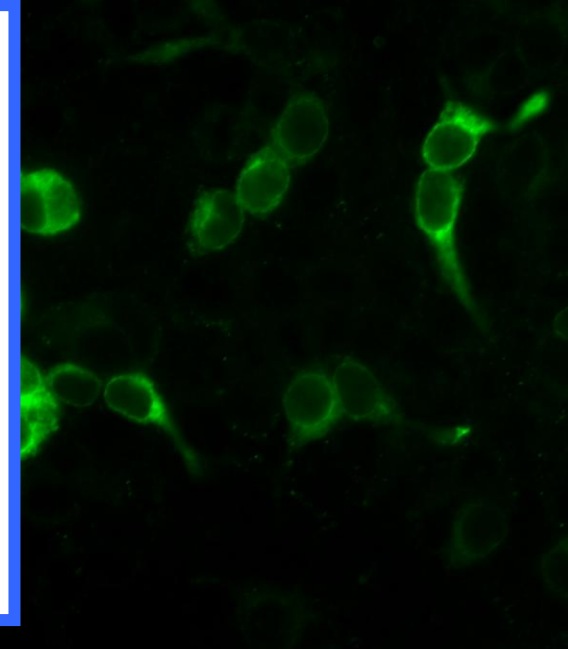
Glycin-Rezeptor-Antikörper

GFAP-Antikörper

MOG-Antikörper



Nachweis mittels CBA



NMDAR positiv

Fallbeispiel

Klinische Präsentation

4-jähriges Mädchen

Vorstellung in auswärtiger Ambulanz:

Schluckauf seit 4 Tagen, Kind möchte nicht essen

Klinisch-neurologisch:

- Rachen gerötet, Tonsillen bland
- Kein Meningismus

Diagnose:

Viraler Infekt

nach Hause entlassen mit Tantum-Verde Mundspray und

Ceolat



Klinische Präsentation

2 Tage später neuerlich Vorstellung in Ambulanz:

- Speichel rinnt von rechtem Mundwinkel
- nach dem Mittagsschlaf: für 10-15min Schwindel, Gangunsicherheit, Gesicht halbseitig verminderte Motorik, Kind gab an die Mutter nicht gut sehen zu können, Kopfschmerzen; anschließend Phase großer Müdigkeit und Affektverminderung

Klinisch-neurologisch:

- Rachen leicht gerötet
- Neurologisch unauffällig

Labor:

- Blutbild und Senkung unauffällig
- Sauerstoffsättigung unauffällig



Klinische Präsentation

Diagnose:

Viraler Infekt

nach Hause entlassen mit Nureflex als Bedarfsmedikation

Am Abend des gleichen Tages neuerliche Vorstellung,
diesmal in Notaufnahme wegen zunehmender Lähmung li

Gesichtshälfte

Stationäre Aufnahme

Klinische Präsentation

Klinisch-neurologisch:

- Dysphagie (Schluckstörung, N XII Affektion)
 - Fazialisparese (N VII Affektion; passager)
- gefolgt von
- Ptose bds (V.a. postinfektiös versus Myasthenie)

Therapie:

Ceftriaxon und Aciclovir; IVIG

Trotz Therapie weitere klinische Symptome

Störung der Blickbewegung (vertikale Blickparese) und
Ocular Tilt Reaction



Erweiterte Diagnostik

MRT: unauffällig, keine Raumforderung, keine Atrophiezeichen, keine Hirndruckzeichen, keine pathologischen KM Anreicherungen, Hirnnerven unauffällig

Labor:

- ANA/ANCA negativ
- Blutbild unauffällig
- Gangliosid-Antikörper negativ

Zusatzuntersuchungen:

- Röntgen Gastrointestinal: gering verzögerte Triggerung des Schluckaktes
- NLG des N. facialis: normaler Befund

Liquor:

Leicht erhöhte ZZ (164/ μ l), kein Keimnachweis

Eiweiss leicht erhöht

Diagnostische Abklärung

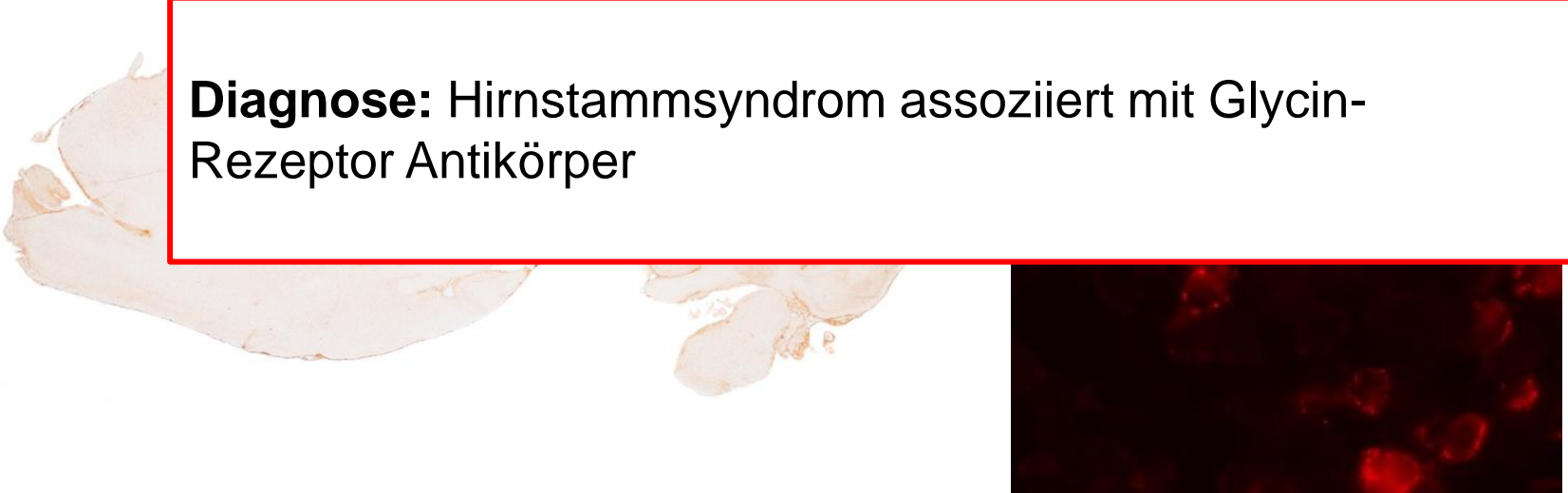
Antikörper?

Serum+Liquor Testung anti-neuronale-Antikörper, MOG und AQP4:

Gewebe-basierter Assay: negativ

Cell-based assay **Liquor:**

Glycin Rezeptor Antikörper positiv



Diagnose: Hirnstammsyndrom assoziiert mit Glycin-Rezeptor Antikörper

Verlauf

Patientin erhält Aprednison oral 40mg/d

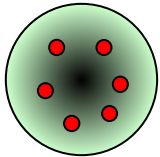
Deutliche Besserung unter Immuntherapie nach wenigen Tagen



Labordiagnostik der Autoimmunenenzephalitis

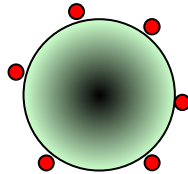
Antikörper-assoziierte Autoimmunenenzephalitis

Autoimmunität mit Antikörper gegen **intrazelluläre neuronale Antigene**



T Zell mediiert
Antikörper Epiphänomen
Paraneoplastische Syndrome

Autoimmunität mit Antikörper gegen **neuronale Oberflächenantigene**



Antikörper-vermittelt
Ansprechen auf Immun-
therapie

Autoimmunität mit Antikörper gegen **gliale Antigene**

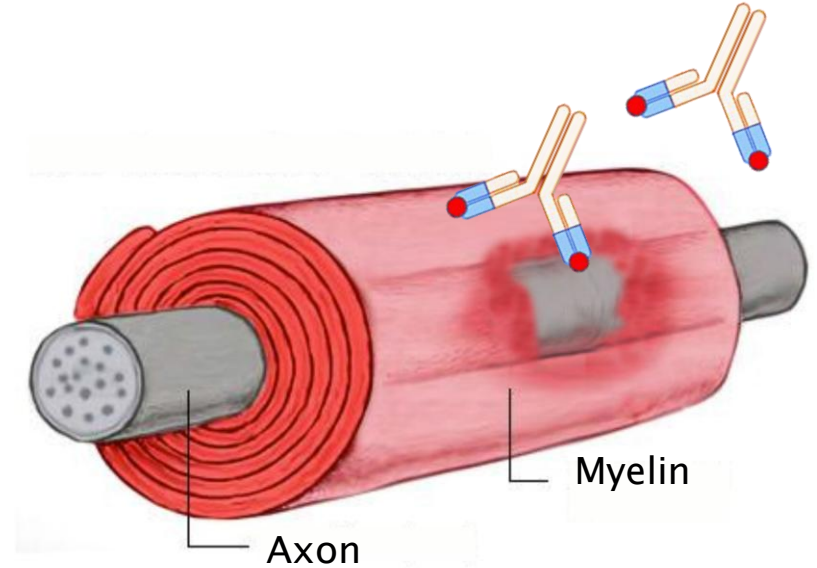
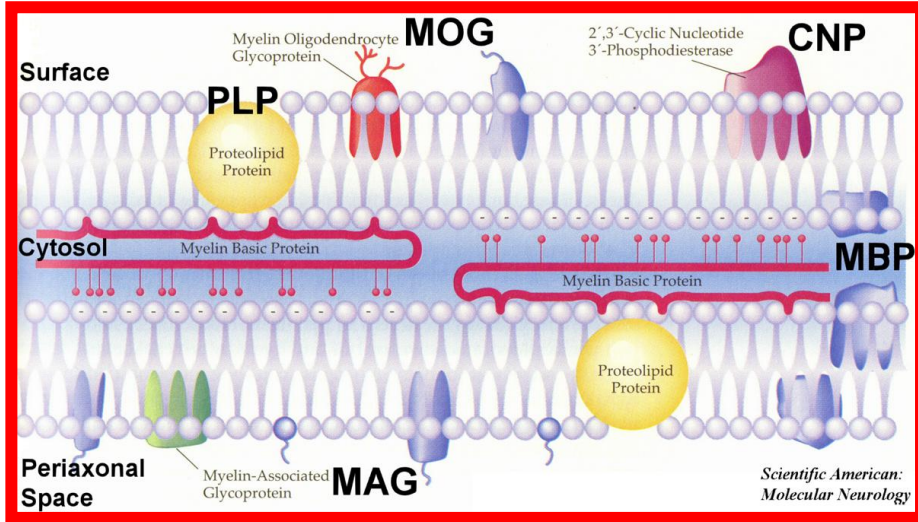
Myelin Oligodendrozyten
Glykoprotein (MOG)

Aquaporin-4

GFAP (intrazellulär)

Graus et al, 2016; Lancet Neurol

Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG)



MOG Antikörper-assoziierte Erkrankung: MOGAD

Etablierte internationale diagnostische Kriterien (Banwell et al 2023)

Optic neuritis and transverse myelitis

Brainstem and cerebellar demyelinating attacks

Tumefactive brain lesions

Cerebral cortical encephalitis with seizures

monophasic

ADEM

Optic neuritis

Transverse myelitis (TM)

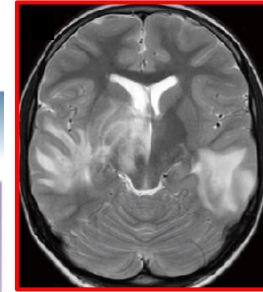
recurrent

multiphasic ADEM (MDEM)

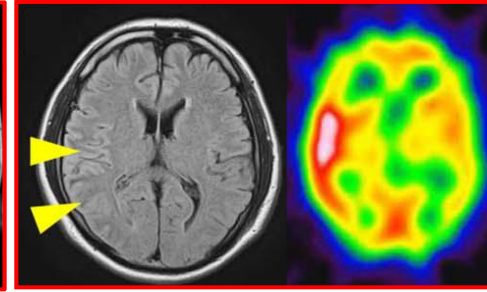
ADEM-ON

recurrent ON

recurrent TM



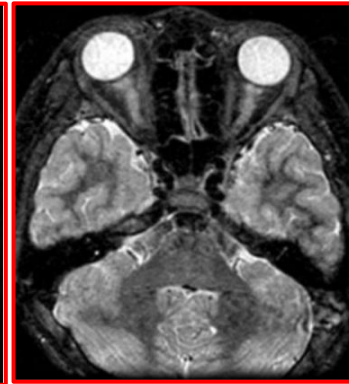
Takai Y, et al. Brain, 2020



Ogawa R, et al. N2, 2017.



Sato DK, et al. Neurology, 2014



Akaishi T, et al. J Neuroimmunol, 2016

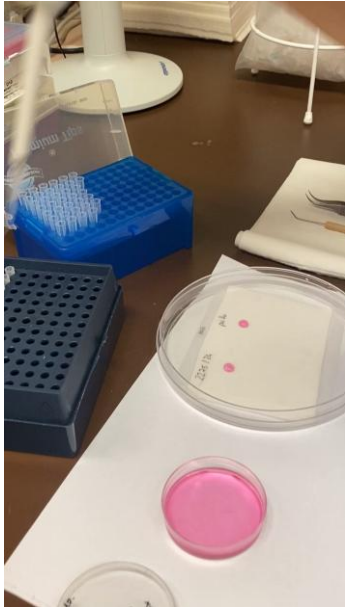
Diagnosis of MOGAD (requires fulfilment of A, B, and C)

(A) Core clinical demyelinating event	Optic neuritis* Myelitis† ADEM‡ Cerebral monofocal or polyfocal deficits§ Brainstem or cerebellar deficits¶ Cerebral cortical encephalitis often with seizures		
(B) Positive MOG-IgG test	Cell-based assay: serum‡‡	Clear positive**	No additional supporting features required
		Low positive††	<ul style="list-style-type: none"> • AQP4-IgG seronegative AND • ≥1 supporting clinical or MRI feature
		Positive without reported titre	
		Negative but CSF positive§§	
Supporting clinical or MRI features	Optic neuritis	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral simultaneous clinical involvement • Longitudinal optic nerve involvement (> 50% length of the optic nerve) • Perineural optic sheath enhancement • Optic disc oedema 	
	Myelitis	<ul style="list-style-type: none"> • Longitudinally extensive myelitis • Central cord lesion or H-sign • Conus lesion 	
	Brain, brainstem, or cerebral syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple ill-defined T2 hyperintense lesions in supratentorial and often infratentorial white matter • Deep grey matter involvement • Ill-defined T2-hyperintensity involving pons, middle cerebellar peduncle, or medulla • Cortical lesion with or without lesional and overlying meningeal enhancement 	
(C) Exclusion of better diagnoses including multiple sclerosis¶¶¶			

MOG-Antikörper werden mittels CBA detektiert

Gold-Standard ist der Live-CBA

Nachweis von MOG-Antikörpern
Live Cell-based assay (CBA)



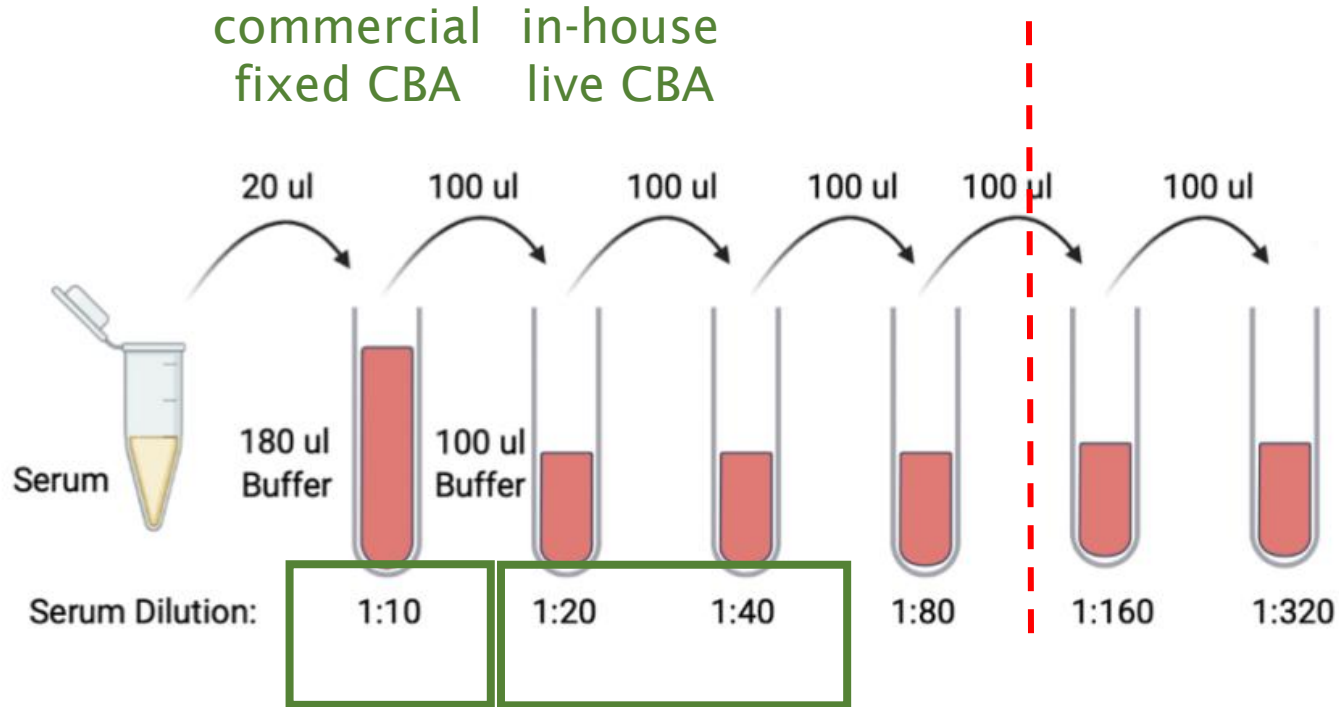
Multizentrische Vergleichsstudie

Exzellentes Agreement (96%)
bei live CBA für klar positive
oder negative Samples

Etwas geringeres Agreement
mit fixiertem CBA (90%)

ELISA nicht empfehlenswert

Basisverdünnung und Titer sollte im Befund vermerkt sein



in house high-titer cut-off: Serum 1:160

Diagnosis of MOGAD (requires fulfilment of A, B, and C)

(A) Core clinical demyelinating event	Optic neuritis* Myelitis† ADEM‡ Cerebral monofocal or polyfocal deficits§ Brainstem or cerebellar deficits¶ Cerebral cortical encephalitis often with seizures		
(B) Positive MOG-IgG test	Cell-based assay: serum‡‡	Clear positive**	No additional supporting features required
		Low positive††	<ul style="list-style-type: none"> • AQP4-IgG seronegative AND • ≥1 supporting clinical or MRI feature
		Positive without reported titre	
	?	Negative but CSF positive§§	
Supporting clinical or MRI features	Optic neuritis	<ul style="list-style-type: none"> • Bilateral simultaneous clinical involvement • Longitudinal optic nerve involvement (> 50% length of the optic nerve) • Perineural optic sheath enhancement • Optic disc oedema 	
	Myelitis	<ul style="list-style-type: none"> • Longitudinally extensive myelitis • Central cord lesion or H-sign • Conus lesion 	
	Brain, brainstem, or cerebral syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple ill-defined T2 hyperintense lesions in supratentorial and often infratentorial white matter • Deep grey matter involvement • Ill-defined T2-hyperintensity involving pons, middle cerebellar peduncle, or medulla • Cortical lesion with or without lesional and overlying meningeal enhancement 	
(C) Exclusion of better diagnoses including multiple sclerosis¶¶¶			

Signifikanz der CSF MOG-Antikörper

255 Patienten mit Serum/CSF Pärchen

79 (31%)
Serum+/CSF-

145 (56.8%)
Serum+/CSF+

31 (12%)
Serum-/CSF+

die meisten Patienten sind MOG-AK positiv im Serum

Häufiger Erwachsene

häufiger Myelitis oder Optikus symptome

Höheres Risiko von EDSS 3.0 bei letztem follow up

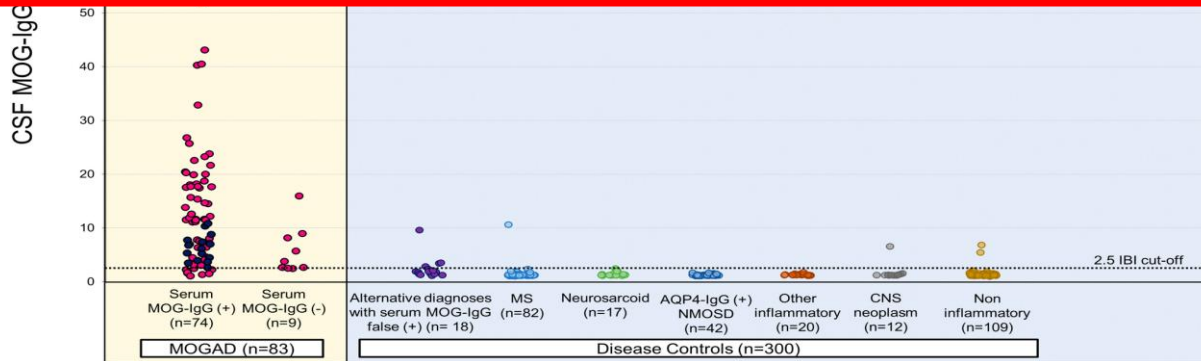
28% bleibende Blasen/Darm Dysfunktion
CSF: 52% Oligoklonale Banden

Diagnostic Utility of MOG Antibody Testing in Cerebrospinal Fluid

Interpretation

CSF MOG-IgG Testung empfohlen bei

1. MOGAD Phenotyp aber negativen MOG-IgG im Serum
2. MOG-IgG im Serum unter cut-off und diagnostischer Unsicherheit



Zusammenfassung

1. Intrazelluläre und Oberflächenantikörper werden mit verschiedenen Assays getestet
2. Im Falle unerwartet positiver/negativer Ergebnisse sollte eine Wiederholung oder Einholung einer Zweitmeinung empfohlen werden - Interpretation der Testergebnisse IMMER im Kontext mit Klinik
3. Bei Testung mit entsprechenden Methoden in Serum UND CSF sind anti-neuronale und anti-gliale Antikörper sensitive und spezifische Biomarker für AIE
4. Tissue based assay kann die meisten der derzeit bekannten Oberflächen-AK detektieren; Einschränkung jedoch für MOG, GFAP und Glycin-Rezeptor AK
5. Angabe der wichtigsten klinischen Symptome auf Zuweisung hilft dem Labor die richtigen Assays zu verwenden

DANKE

Abt. f. Neuropathologie und Neurochemie

Verena Endmayr, Carmen Haider, Simon Hametner,
Inga Koneczny, Sophie Nitsch, Valérie Quinot, Raphael
Reinecke, Christian Riedl;
Ellen Gelpi, Sigrid Klotz

Univ. Klinik f. Neurologie

Thomas Berger, Paulus Rommer, E. Berger-
Sieczkowski, T. Zrzavy, B. Kornek

Zentrum f. Hirnforschung

Hans Lassmann, Jan Bauer, Monika Bradl

Med.Uni Innsbruck

M. Reindl

University Barcelona

Josep Dalmau, Francesc Graus, Lidia Sabater,
Marianna Spatola, Thais Armangue, Mar Guasp

Univ. Datteln

Kevin Rostasy



Univ. Verona

Sara Mariotto, Sara Carta

Univ. Schleswig-Holstein

Frank Leyoldt

Erasmus Medical Center

Maarten Titulaer

Mayo Clinic

C. Lucchinetti, Yong Guo, Andrew McKeon, Anastasia
Zekeridou, Eoin Flanagan