

Auto-immuunaandoeningen als mogelijke oorzaak van neuropsychiatrische syndromen¹

P. MARTINEZ-MARTINEZ*, P.C. MOLENAAR*, M. LOSEN, C. HOFFMANN, J. STEVENS, L.D. DE WITTE, T. VAN AMELSVOORT, J. VAN OS, B.P.F. RUTTEN

ACHTERGROND Veranderingen in het gedrag van ionkanalen en receptoren voor neurotransmitters, veroorzaakt door genmutaties of auto-immunreacties, zijn de oorzaak van zogenaamde 'kanalopathieën' in het centrale en perifere zenuwstelsel. Hoewel het verband tussen deze kanaaldefecten en klinische symptomen is opgehelderd voor de meeste neuromusculaire aandoeningen, is de pathofysiologie van auto-immuniteit in neuropsychiatrische syndromen nog grotendeels onduidelijk.

DOEL Een overzicht geven van de huidige wetenschappelijke bevindingen omtrent neuronale auto-immunreacties bij ernstige neuropsychiatrische syndromen.

METHODE Een literatuuronderzoek in PubMed (1990-augustus 2014) naar het voorkomen van autoantistoffen bij ernstige neuropsychiatrische syndromen.

RESULTATEN Autoantistoffen bereiken het centrale zenuwstelsel slechts in beperkte mate, maar kunnen daar in sommige gevallen toch ziekte veroorzaken. Een overzicht wordt gegeven van de recente ontdekking van het voorkomen van autoantistoffen tegen receptoren en ionkanalen bij neuropsychiatrische syndromen, met inbegrip van schizofrenie en limbische encefalitis.

CONCLUSIE Alhoewel de aanwezigheid van autoantistoffen tegen enkele receptoren bij schizofrenie bevestigd is in meerdere onderzoekscentra, is een causaal verband van de antistoffen nog niet aangetoond. De prevalentie van auto-immuniteit bij neuropsychiatrische syndromen is nog niet bekend. De ontdekking dat een antistof tegen een ionkanaal is geassocieerd met sommige neuropsychiatrische syndromen biedt een theoretisch perspectief van behandeling met immunosuppressie en mogelijke restauratie van cognitieve functies.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)3, 183-191

TREFWOORDEN auto-immuunziekte, encefalitis, epilepsie, psychose, schizofrenie, stiff-persons syndroom, syndroom van Morvan



ARTIKEL



Een aantal neurologische syndromen met encefalitis, waaronder anti-NMDA-receptorencefalitis (Kayser & Dalmau 2011), wordt veroorzaakt door auto-immuunantistoffen die gericht zijn tegen neuronale ionkanalen en receptoren in de hersenen. Deze bevindingen hebben ook implicaties voor de psychiatrie omdat bij deze syndromen tevens psychosen worden gezien met cognitieve defecten die voldoen aan DSM-IV-criteria voor schizofrenie. Opval-

lend is dat de symptomen verdwijnen wanneer de patiënten worden behandeld met immunosuppressiva. Dit suggereert 1. dat een antistof als een belangrijke, zo niet enige factor verantwoordelijk is voor de syndromen, 2. dat disfunctie van ionkanalen of receptoren de oorzaak is van de symptomen, en 3. dat er subgroepen van schizofrenie bestaan die behandelbaar zijn met immunosuppressie. In dit artikel, een bewerking van een recent overzichtsartikel

(Martinez-Martinez e.a. 2013), geven wij een overzicht van de recente literatuur over auto-immuniteit en ionkanalen in het centrale zenuwstelsel bij neuropsychiatrische syndromen.

Ionkanalen, ligandgestuurde receptorkanalen en de effecten van neurofarmaca

Ionkanalen zijn essentieel voor het functioneren van het centrale zenuwstelsel. Deze kanalen zijn verantwoordelijk voor de depolarisatie en repolarisatie van de prikkelgeleiding langs een neuron en de afgifte van neurotransmitters. Natriumkanalen openen zich als gevolg van de aankomende depolariserende impuls langs het neuron. De prikkelgeleiding bestaat dus uit een inwaartse stroom van positiefgeladen deeltjes, de natriumionen. Kaliumkanalen zijn betrokken bij de repolarisatie van het neuron door uitstromende kaliumionen waardoor het membraan relatief snel opnieuw weer prikkelbaar wordt. Kaliumkanalen hebben samen met de chloridekanalen tevens een belangrijke functie in het onderhouden van de rustmembraanpotentiaal, waarbij volgens de vergelijking van Nernst de ionenconcentraties van kalium- en chlorideionen binnen en buiten de cel de grootte van de negatieve potentiaal over het zenuwmembraan bepalen. Calciumkanalen zijn onder meer betrokken bij de afgifte van neurotransmitters. Calciumkanalen gaan open wanneer een actiepotentiaal het uiteinde van een zenuw bereikt (de presynaps). De hoeveelheid instromend calcium is hierbij bepalend voor de hoeveelheid neurotransmitter die wordt afgescheiden.

Neurotransmitterreceptoren zijn onder te verdelen in twee hoofdtypen. Het eerste type is een ionkanaalreceptor. Deze wordt geopend door binding van een neurotransmitter. Door de influx van ionen wordt vervolgens de postsynaptische cel gedepolariseerd (FIGUUR 1). De NMDA-receptor die geactiveerd wordt door glutamaat is daar een voorbeeld van. Het tweede type behoort tot de klasse van de metabotrope receptoren. Prikkeling van een dergelijke receptor leidt tot de vorming van een second messenger, bèta-gamma-G-eiwit of cyclisch GMP, die vervolgens een effectoreiwit activeert. Een dergelijke effectoreiwit kan op zijn beurt weer een ionkanaal zijn, bijvoorbeeld een kaliumkanaal dat wordt geopend door de second messenger (zie FIGUUR 1), maar kan diverse andere effecten induceren. Er zijn vele typen synapsen, afhankelijk van het type neurotransmitter dat wordt gebruikt voor de transmissie van impulsen: acetylcholine (ACH), noradrenaline (NA), dopamine (DA), glutamaat (Glu), serotonine (5HT), gamma-aminoboterzuur (GABA, inhibitor), glycine (Gly, inhibitor), stikstofmonoxide (NO) en een serie peptideneurotransmitters waaronder endorfinen.

AUTEURS

*Beide eerste auteurs hebben in gelijke mate bijgedragen aan dit artikel.

PILAR MARTINEZ-MARTINEZ* is moleculair bioloog, MUMC.

PETER MOLENAAR* is neurofarmacoloog, MUMC.

MARIO LOSEN is neurobioloog, MUMC.

CAROLIN HOFFMANN is promovendus, afd. Cellulaire Neurowetenschappen, MUMC.

JO STEVENS is promovendus, afd. Cellulaire Neurowetenschappen, MUMC.

LOT DE WITTE is psychiater in opleiding, post doc, MUMC.

THERESE VAN AMELVOORT is hoogleraar Transitiepsychiatrie, MUMC.

JIM VAN OS is hoogleraar Psychiatrische Epidemiologie, MUMC.

BART RUTTEN is psychiater, MUMC.

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Pilar Martinez-Martinez, afd. Cellulaire Neurowetenschappen, School for Mental Health and Neuroscience, MUMC, Box 38, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.
E-mail: p.martinez@maastrichtuniversity.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd geaccepteerd voor publicatie op 26-8-2014.

Het ligt voor de hand dat stoffen die een negatieve invloed hebben op het functioneren van neuronen in een neuronaal netwerk tijdelijk ernstige symptomen kunnen veroorzaken. In dit verband is het relevant te noemen dat blokkers van neurotransmitterreceptoren zoals fencyclidine of ketamine, quinuclidinylbenzilaat en lsd, die interfereren met respectievelijk NMDA-, muscarine- en 5-HT-receptoren, krachtige hallucinogenen zijn. Ziekten die worden veroorzaakt door aantasting of disfunctioneren van ionkanalen en ionkanaalreceptoren worden kanalopathieën genoemd. In het perifere zenuwstelsel zijn circa 25 kanalopathieën bekend die elk weer een aantal varianten kennen, waarvan de pathofysiologische mechanismen zijn ontrafeld met elektrofysiologische methoden. Omdat deze informatie op termijn wellicht inzicht zal kunnen geven in de kanalopathieën van het centrale zenuwstelsel, gaan we eerst in het algemeen in op de kanalopathieën van het neuromusculaire systeem.

Neuromusculaire kanalopathieën

Van elk type ionkanaal in het neuromusculaire systeem, met inbegrip van het Ach-receptorkanaal en de natrium-, kalium-, calcium- en chloridekanalen, zijn aandoeningen bekend waarbij het kanaal kan zijn aangetast door muta-

ties dan wel door interactie met antistoffen. Sommige van deze kanalopathieën zijn zeer zeldzaam, maar andere komen vaker voor, met name myasthenia gravis met een prevalentie van 20 per 100.000 (Phillips 2003).

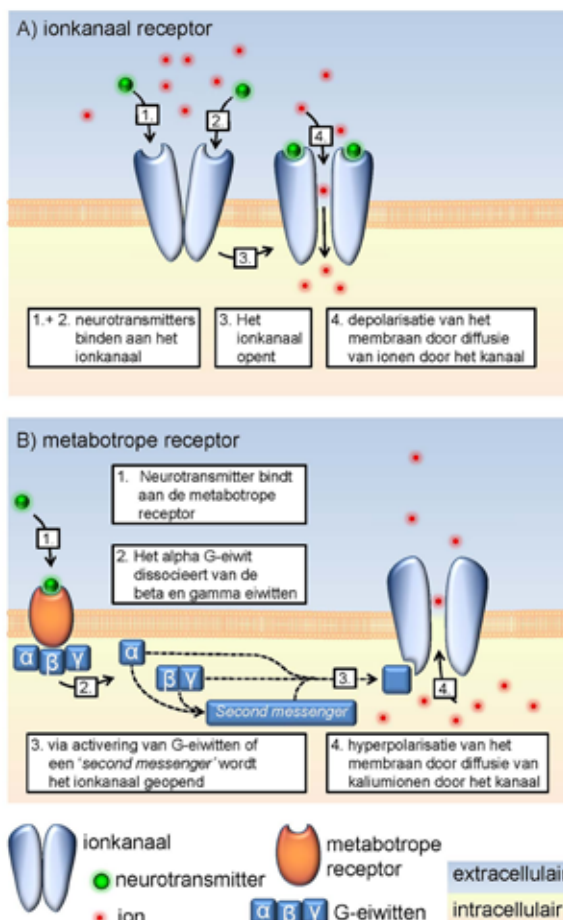
De klinische symptomen van de perifere kanalopathieën die worden veroorzaakt door mutaties treden vaak aanvalsgewijs op en de frequentie van dergelijke aanvallen kan aanzienlijk variëren tussen individuele patiënten. Tussen twee aanvallen in vertoont de spier een schijnbaar 'normaal' fysiologisch gedrag (Lehmann-Horn & Jurkat-Rott 1999). Kennelijk komt het fenotype alleen tot uiting als gevolg van bepaalde veranderingen van het interne milieu (hoge inname van kalium en koolhydraten) of in de intensiteit van spierinspanning.

Alhoewel symptomen van kanalopathieën grotendeels

voorspeld kunnen worden op grond van de elektrofysiologische afwijkingen die in gedetailleerd in-vitro-onderzoek worden gevonden, blijft toch nog veel onduidelijk. Enerzijds kunnen mutaties in genen die coderen voor verschillende ionkanalen exact hetzelfde fenotype genereren, anderzijds kunnen verschillende mutaties in één ionkanaal leiden tot variërende fenotypes.

Ionkanalen beschikken over helpereiwitten die belangrijk zijn voor de functie van het ionkanaal. Ook deze helpereiwitten kunnen het doelwit zijn van mutaties of aanval van autoantistoffen. Voorbeelden hiervan zijn mutaties in rapsyne, een helpereiwit van de acetylcholinereceptor en antistoffen tegen muscle specific kinase (MuSK) die leiden tot, respectievelijk, een recessief congenitaal myastheen syndroom en myasthenia gravis (Gomez e.a. 2010).

FIGUUR 1 Synaptische transmissie met ligandafhankelijke receptoren (A) en metabotrope receptoren (B). Schematische weergave van het postsynaptisch membraan waarop de neurotransmitter effect heeft. Door het geopende ligandgestuurde kanaal stromen natrium-, kalium- en calciumionen (depolarisatie). Door prikkeling van de neurotransmitter op de metabotrope receptor wordt een alfa-bètasubunit afgescheiden van het G-eiwit waardoor een effectoreiwit kan worden geactiveerd. Dit kan zijn een kaliumkanaal waar uitstroming van kaliumionen een hyperpolarisatie geeft of stimulatie van de synthese van second messengers waaronder IP₃ en cyclisch GMP. Het niveau van intracellulair calcium kan hierbij worden verhoogd door afgifte uit intracellulaire calciumreservoirs



Auto-immuunstoffen bij neuropsychiatrische syndromen

BLOED-HERSENBARRIÈRE EN TOEGANG VAN ANTISTOFFEN TOT HET CENTRALE ZENUWSTELSEL

Antistoffen kunnen op bescheiden schaal de bloed-hersenbarrière (BHB) passeren en terechtkomen in de liquor cerebrospinalis (CSF). De turnover van antistof in de CSF is vergelijkbaar met die van de CSF zelf, namelijk ongeveer 4 maal per dag. Dit dynamische evenwicht resulteert erin dat de IgG-spiegels in het brein ongeveer 1% van de plasmaspiegels bedragen, en dat ongeveer 10% van het eiwit in de CSF uit IgG-moleculen bestaat (Cutler e.a. 1970; Poduslo e.a. 1994). Pathogene antistoffen hebben het vermogen om het centrale zenuwstelsel binnen te dringen en daar effecten te veroorzaken (Diamond e.a. 2009). Dit kan het geval zijn bij paraneoplastische neurologische aandoeningen (Honnorat & Antoine 2007; Kayser & Dalmau 2011), de ziekte van Devic oftewel neuromyelitis optica (Lennon e.a. 2004), het moersch-woltmansyndroom oftewel het stiff-personsyndroom (Solimena e.a. 1988), epilepsie (Errichiello e.a. 2009; Solimena e.a. 1988), narcolepsie (Cvetkovic-Lopes e.a. 2010), dyslexie (Vincent e.a. 2002),

het syndroom van Morvan en limbische encefalitis (Irani e.a. 2010).

De mechanismen die ten grondslag liggen aan opname van antistoffen via de BHB zijn nog grotendeels onbekend. De BHB wordt veel meer doorlaatbaar als gevolg van lokale ontstekingsreacties (van 0,018 mg/min naar 0,107 mg/min) (Cutler e.a. 1970). Verder is het mogelijk dat neuro-inflammatie ertoe zou kunnen leiden dat B-cellen en of plasmacellen zich in het brein nestelen en daar de antistoffen produceren. Evidentie hiervoor is gevonden bij aantal patiënten met progressive encefalitis with rigidity and myoclonus (PERM), waarbij antistof tegen de glycinereceptor relatief is geconcentreerd in de CSF (Carvajal-Gonzalez e.a. 2014). Antistofproducerende (CD138+) cellen zijn direct aangetoond bij obductie en in biopten van hersenen van patiënten met anti-NMDA-receptorencefalitis (Martinez-Hernandez e.a. 2011).

RECEPTOR/KANAALAANGRIJPINGSPUNTEN IN DE HERSENEN

De pathofysiologie van neuropsychiatrische syndromen, zoals schizofrenie en bipolaire stoornis, is nog grotendeels onduidelijk. Naast vele erfelijke risicofactoren zijn omgevingsfactoren van groot belang (Van Os e.a. 2010). Er zijn

TABEL 1 Aangrijpingspunten voor antistoffen (receptor of ionkanaal) in het centrale zenuwstelsel en de ermee gepaard gaande syndromen

Antigeen	Syndroom	Subunit/helper eiwit	Referenties
Kaliumkanaal/VGKC-complex	Limbische encefalitis	LGII of Caspr2	Irani e.a. 2010; Lai e.a. 2010; Zandi e.a. 2011
	Syndroom van Morvan Schizofrenie	LGII of Caspr2	Zandi e.a. 2011; Steiner e.a. 2013
NMDA-receptor (glutamaat)	Limbische encefalitis	NR1	Dalmau e.a. 2011; Kayser & Dalmau 2011
	Schizofrenie		Zandi e.a. 2011; Kayser e.a. 2013; Steiner e.a. 2013
AMPA-receptor (glutamaat)	Limbische encefalitis		Bataller e.a. 2010; Vincent e.a. 2011
Metabotrope glutamaat-receptor	Encefalitis	mGluR5	Bataller e.a. 2010
Glutaminezuurdecarboxylase (GAD) (synthese GABA)	Limbische encefalitis		Vincent e.a. 2011
	Stiff-personsyndroom Epilepsie		Graus e.a. 2010 Errichiello e.a. 2009
Muscarine-ACh-receptor	Schizofrenie	M1; M2	Borda e.a. 2002; Borda e.a. 2004
Nicotine-ACh-receptor	Schizofrenie	$\alpha 7$	Chandley e.a. 2009
GABA _A -receptor	Epilepsie		Petit-Pedrol e.a. 2014
GABA _B -receptor	Limbische encefalitis		Lancaster e.a. 2011; Vincent e.a. 2011;
	Progressieve encefalomyelopathie		Hoftberger e.a. 2013 Hutchinson e.a. 2008; Carvajal-Gonzalez e.a. 2014

sterke aanwijzingen dat receptoren voor dopamine en glutamaat alsmede kaliumkanalen onvoldoende functioneren (Corti e.a. 2011; Stephan e.a. 2006; Vukadinovic & Rosenzweig 2012). Genetische studies bij grote, gepoolde cohorten hebben aangetoond dat genetische varianten het risico op neuropsychiatrische syndromen verhogen met inbegrip van genen die coderen voor ionkanalen. Een genoombrede analyse heeft aangetoond dat specifieke *single nucleotide polymorfismen* (SNP's) in genen die coderen voor L-type calciumkanalen, de subunits *CACNA1C* en *CACNB2* (Smoller e.a. 2013) een risicofactor zijn, en dat dit verhoogd risico gedeeld wordt door alle vijf de onderzochte ziektebeelden, zoals schizofrenie, bipolaire stoornis, depressieve stoornis, ADHD en autisme. Verder is het bekend dat varianten in genen die coderen voor HLA-gebieden (*major histocompatibility complex*; MHC) niet alleen een risicofactor zijn voor auto-immuniteit, maar ook voor schizofrenie en autisme, met name de *HLA-DRB1*-locus werd recent aangewezen als risicofactor voor deze aandoeningen (Crespi & Thiselton 2011; Titulaer e.a. 2013). Aldus zouden deze bevindingen suggereren dat auto-immuniteit een rol zou kunnen spelen in neuropsychiatrische stoornissen.

Tot dus ver is auto-immuniteit relatief goed onderzocht bij patiënten met encefalitis gerelateerd aan NMDA-receptor-antistoffen, waarbij in de meeste gevallen tevens psychiatrische afwijkingen worden gevonden. **TABEL 1** geeft een samenvatting van de aangrijpingspunten voor antistoffen en de syndromen die ermee in verband worden gebracht. Deze antistoffen zijn specifiek en waarschijnlijk pathogeen omdat ze afwezig zijn bij gezonde mensen en bij patiënten met andere neurologische aandoeningen (maar zie ook de discussie verderop naar aanleiding van het artikel van Hammer e.a. (2013)). Zo is gerapporteerd dat er antistoffen zijn tegen celmembraanantigenen in gevallen van encefalitis die reageren op immunosuppressiva (Titulaer e.a. 2013; Zandi e.a. 2011). Meer dan twee derde van patiënten met anti-NMDA-receptorencefalitis, en enkelen met kaliumkanaalantistofgeassocieerde limbische encefalitis, hebben opvallende psychiatrische symptomen. Bij deze patiënten wordt vaak pas encefalitis gediagnosticeerd terwijl zij reeds onder psychiatrische behandeling zijn en soms krijgen ze alleen maar psychiatrische symptomen (Cretin e.a. 2011; Kayser & Dalmau 2011; Titulaer e.a. 2013). De symptomen zijn vergelijkbaar met die van schizofrenie waaronder waandenkbeelden, hallucinaties en bewegingsstoornissen zoals bij katatonie.

Onlangs zijn meerdere gevalbeschrijvingen gepubliceerd met patiënten met NMDA-receptor- of kaliumkanaalantistoffen die uitsluitend neuropsychiatrische symptomen hadden, maar geen andere symptomen die doorgaans bij anti-NMDA-encefalitis passen (Kayser e.a. 2013; Steiner e.a. 2013; Zandi e.a. 2011). Behandeling met immunosuppres-

siva resulteerde in langdurige verbetering bij één van deze patiënten (Zandi e.a. 2011). Alhoewel er door één onderzoekscentrum geen antistoffen werden gevonden tegen NMDA-receptoren in een groep van 80 patiënten met schizofrenie (Masdeu e.a. 2012) werd in een andere publicatie een toename gevonden in de prevalentie van verscheidene NMDA-receptorantistoffen bij patiënten met de initiële diagnose van schizofrenie (Steiner e.a. 2013).

In een volgende publicatie van de laatste groep onderzoekers werd gerapporteerd dat onder 1081 patiënten met schizofrenie er een subgroep van 10% was met antistoffen tegen de NMDA-receptor, maar tevens werd beschreven dat controlepersonen ook deze antistoffen hadden; er werd gesuggereerd dat aantasting van de integriteit van de BBB een belangrijke rol speelt in deze auto-immuunaandoening (Hammer e.a. 2013). Deze groep heeft hierbij ook de isotypen antistoffen IgA en IgM meegenomen in de studie. De betekenis van deze laatste resultaten wordt echter betwist, onder andere op grond van de overweging dat IgA- en IgM-antistoffen tegen de NR1-subunit van de NMDA-receptor geen specificiteit hebben (Titulaer & Dalmau 2014). In een recente meta-analyse van zeven studies met 1441 patiënten waren 115 (8%) positief voor NMDA-receptorantistoffen, van wie 21 (1,5%) positief voor antistoffen van de IgG-subklasse (Pollak e.a. 2014).

Antistoffen zijn verder geïdentificeerd in een klein gedeelte van patiënten met schizofrenie waarbij die antistoffen blijken te interfereren met muscarine-Ach-receptoren (mACHR) van de frontale cortex (Borda e.a. 2002; 2004). Deze antistoffen hebben, onverwacht, een agonistisch effect (Borda e.a. 2002; 2004). In een andere studie met een cohort van 21 patiënten met schizofrenie reageerde 23% positief op antistoffen tegen de alfa7-subunit van de nicotine-Ach-receptor (Chandley e.a. 2009).

Van de auto-immuunziekte systemische lupus erythematosus (SLE) is bekend dat deze soms kan samengaan met neuropsychiatrische verschijnselen (Diamond e.a. 2009). Er is een subset van antistoffen tegen DNA bij patiënten met SLE dat kruisreageert met subunits van NMDA-receptor 2a en NMDA-receptor 2b op neuronen en daar celdood veroorzaakt als gevolg van excitatietoxiciteit en apoptose (DeGiorgio e.a. 2001; Omdal e.a. 2005). Hoge serumtiters van DNA- en NMDAR2-antistoffen hebben een correlatie met depressieve stemmingen bij patiënten met SLE (Lapteva e.a. 2006; Yoshio e.a. 2006).

Kanaal-helpereiwitten kunnen ook het doelwit zijn voor antistoffen waardoor de functie van het ionkanaalcomplex als geheel wordt verstoord. Een markant voorbeeld is het kaliumkanaal. In sera van patiënten met verkregen neuromyotonie en ook (limbische) encefalitis zijn antistoffen gevonden die het kalium-ionkanaalcomplex kunnen binden in radio-immunoprecipitatieassays. Door

eiwitten van dit complex individueel tot expressie te brengen in gekweekte cellen is uiteindelijk gebleken dat de antistoffen niet gericht zijn tegen het kaliumkanaal zelf, maar tegen zijn helpereiwitten (LG11 (leucine-rich glioma inactivated 1) of Caspr2 (contactin-associated protein-like 2) (Lai e.a. 2010; Dalmau e.a. 2011).

BEHANDELING EN KLINISCHE RELEVANTIE

Encefalitis met antistoffen tegen NMDA-receptoren en *progressive encephalopathy with rigidity and myoclonus* (PERM) met antistoffen tegen glycinereceptoren reageren in het algemeen goed op immunotherapie zowel wat betreft de neurologische als ook de positieve en negatieve psychiatrische symptomen voor zover ze optreden (Carvajal-Gonzalez e.a. 2014; Kayser e.a. 2013). Dit impliceert dat bij deze acute auto-immuunaandoeningen de neuronale schade in de hersenen waarschijnlijk beperkt blijft indien tijdig met immuuntherapie wordt begonnen. Nadere studies zullen moeten uitwijzen of bij chronische auto-immuungeïnduceerde psychiatrische syndromen zonder opvallende neurologische symptomen de behandeling met immunosuppressiva eveneens tot verbetering zal leiden of dat deze alleen de progressie stil zal leggen.

Voor de klinische relevantie is het belangrijk de diverse tests voor antistoffen tegen kanaaleiwitten verder te verfijnen, waarbij een grote gevoeligheid en vooral specificiteit belangrijke criteria zijn. Naarmate tests voor antistoffen tegen meer andere receptoren positief blijken voor patiënten met neuropsychiatrische aandoeningen zal tijdige herkenning van antistoffen van toenemend belang worden teneinde een doelmatige immuuntherapie te kunnen instellen.

CONCLUSIES

Op dit moment is er strikt genomen nog geen direct bewijs voor een causaal verband tussen het voorkomen van autoantistoffen en het optreden van neuropsychiatrische syndromen. Voor het aantonen van dergelijke causaliteit naar analogie van de postulaten van Witebsky-Rose-Koch onder welke voorwaarden een humane aandoening geduid kan worden als veroorzaakt door auto-immuniteit (Witebsky e.a. 1957) zou het van groot belang zijn met diermodellen en gevalideerde gedragstests te bewijzen dat door toediening van monoklonale autoantistoffen een pathogeen effect veroorzaakt kan worden in het centrale zenuwstelsel van proefdieren.

Alles bijeengenomen, nu meer gevallen worden gerapporteerd waarbij autoantistoffen worden gevonden bij psychiatrische patiënten, is het van belang een grote systematische studie op te zetten naar het vóórkomen van ionkanaalantistoffen bij ernstige neuropsychiatrische syndromen, bij patiënten, hun kinderen en verwanten. Er zouden daarbij ook prospectieve studies moeten komen. De pathogenese van psychiatrische aandoeningen zou nader bestudeerd moeten worden, o.a. middels in-vitrostudies op celculturen waarbij de betreffende receptoren met moleculair-biologische methoden tot expressie worden gebracht. De aanwezigheid van autoantistoffen opent tevens het perspectief van nieuwe behandelingen voor neuropsychiatrische syndromen, waaronder immunosuppressie en plasmaferese. Deze behandelingsmethoden zouden mogelijk in het bijzonder waardevol kunnen blijken voor verbeteringen in cognitieve functies van patiënten met schizofrenie (Katzav e.a. 2007).

NOOT

1 Dit artikel is een bewerking van een eerder artikel dat verscheen in *Frontiers in Genetics* (2013; 4: 181) met als titel 'Autoantibodies to neurotransmitter receptors and ion channels: from neuromuscular to neuropsychiatric disorders'. Afgedrukt met toestemming.

LITERATUUR

- Bataller L, Galiano R, Garcia-Escrig M, Martinez B, Sevilla T, Blasco R, e.a. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology* 2010; 74: 265-7.
- Borda T, Gomez R, Berria MI, Sterin-Borda L. Antibodies against astrocyte M1 and M2 muscarinic cholinergic receptor from schizophrenic patients' sera. *Glia* 2004; 45: 144-54.
- Borda T, Perez Rivera R, Joensen L, Gomez RM, Sterin-Borda L. Antibodies against cerebral M1 cholinergic muscarinic receptor from schizophrenic patients: molecular interaction. *J Immunol* 2002; 168: 3667-74.
- Carvajal-Gonzalez A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, e.a. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 2014; 37: 2178-92.
- Chandley MJ, Miller MN, Kwasigroch CN, Wilson TD, Miller BE. Increased antibodies for the alpha7 subunit of the nicotinic receptor in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 109: 98-101.
- Corti C, Xuereb JH, Crepaldi L, Corsi M, Michielin F, Ferraguti F. Altered levels of glutamatergic receptors and Na⁺/K⁺-ATPase-alpha1 in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 128: 7-14.
- Crespi BJ, Thiselton DL. Comparative immunogenetics of autism and schizophrenia. *Genes Brain Behav* 2011; 10: 689-701.
- Creten C, van der Zwaan S, Blankespoor RJ, Maatkamp A, Nicolai J, van Os J, e.a. Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis. *Lancet* 2011; 378: 98.
- Cutler RW, Watters GV, Hammerstad JP. The origin and turnover rates of cerebrospinal fluid albumin and gamma-globulin in man. *J Neurol Sci* 1970; 10: 259-68.
- Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, Dauvilliers Y, e.a. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 2010; 120: 713-9.
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.
- DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001; 7: 1189-93.
- Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 449-56.
- Errichiello L, Perruolo G, Pascarella A, Formisano P, Minetti C, Striano S, e.a. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) in focal and generalized epilepsy: A study on 233 patients. *J Neuroimmunol* 2009; 211: 120-3.
- Gomez AM, Van Den Broeck J, Vrolix K, Janssen SP, Lemmens MA, Van Der Esch E, e.a. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis-pathogenesis at the neuromuscular junction. *Autoimmunity* 2010; 43: 353-70.
- Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509-17.
- Hammer C, Stepniak B, Schneider A, Papiol S, Tantra M, Begemann M, e.a. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol Psychiatry* 2013; doi: 10.1038/mp.2013.110.
- Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rozsas A, Hegedus B, e.a. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 2013; 81: 1500-6.
- Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22.
- Hutchinson M, Waters P, McHugh J, Gorman G, O'Riordan S, Connolly S, e.a. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology* 2008; 71: 1291-2.
- Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, e.a. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734-48.
- Katzav A, Solodov I, Brodsky O, Chapman J, Pick CG, Blank M, e.a. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 938-48.
- Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Curr Psychiatry Rev* 2011; 7: 189-93.
- Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1133-9.
- Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, e.a. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776-85.
- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, e.a. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011; 77: 1698-701.
- Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, Takada K, Roebuck-Spencer T, Weickert T, e.a. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2505-14.
- Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* 1999; 79: 1317-72.

- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, e.a. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-12.
- Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sangha N, Martinez-Lage M, Dalmau J. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 2011; 77: 589-93.
- Martinez-Martinez P, Molenaar PC, Losen M, Stevens J, Baets MH, Szoke A, e.a. Autoantibodies to neurotransmitter receptors and ion channels: from neuromuscular to neuropsychiatric disorders. *Front Genet* 2013; 4: 181.
- Masdeu JC, Gonzalez-Pinto A, Matute C, Ruiz De Azua S, Palomino A, De Leon J, e.a. Serum IgG antibodies against the NR1 subunit of the NMDA receptor not detected in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1120-1.
- Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, Koldingsnes W, Jonsson R, Mellgren SI. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol* 2005; 12: 392-8.
- Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, e.a. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014; 13: 276-86.
- Phillips LH, 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 407-12.
- Poduslo JF, Curran GL, Berg CT. Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 5705-9.
- Pollak TA, McCormack R, Peakman M, Nicholson TR, David AS. Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014; 44: 2475-87.
- Smoller JW, Craddock N, Kendler K, Lee PH, Neale BM, Nurnberger JI, e.a. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013; 381: 1371-9.
- Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, e.a. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1012-20.
- Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein HG, Vielhaber S, e.a. Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia: specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 271-8.
- Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 929-39.
- Titulaer MJ, Dalmau J. Antibodies to NMDA receptor, blood-brain barrier disruption and schizophrenia: a theory with unproven links. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 1054.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, e.a. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 157-65.
- van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010; 468: 203-12.
- Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10: 759-72.
- Vincent A, Deacon R, Dalton P, Salmond C, Blamire AM, Pendlebury S, e.a. Maternal antibody-mediated dyslexia? Evidence for a pathogenic serum factor in a mother of two dyslexic children shown by transfer to mice using behavioural studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Neuroimmunol* 2002; 130: 243-7.
- Vukadinovic Z, Rosenzweig I. Abnormalities in thalamic neurophysiology in schizophrenia: could psychosis be a result of potassium channel dysfunction? *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36: 960-8.
- Witebsky E, Rose NR, Terplan K, Paine JR, Egan RW. Chronic thyroiditis and autoimmunization. *J Am Med Assoc* 1957; 164: 1439-47.
- Yoshio T, Onda K, Nara H, Minota S. Association of IgG anti-NR2 glutamate receptor antibodies in cerebrospinal fluid with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 675-8.
- Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, e.a. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 2011; 258: 686-8.

SUMMARY

Auto-immune disorders as a possible cause of neuropsychiatric syndromes

P. MARTINEZ-MARTINEZ, P.C. MOLENAAR, M. LOSEN, C. HOFFMANN, J. STEVENS, L.D. DE WITTE, T. VAN AMELSVOORT, J. VAN OS, B.P.F. RUTTEN

- BACKGROUND** Changes that occur in the behaviour of voltage-gated ion channels and ligand-gated receptor channels due to gene mutations or auto-immune attack are the cause of channelopathies in the central and peripheral nervous system. Although the relation between molecular channel defects and clinical symptoms has been explained in the case of many neuromuscular channelopathies, the pathophysiology of auto-immunity in neuropsychiatric syndromes is still unclear.
- AIM** To review recent findings regarding neuronal auto-immune reactions in severe neuropsychiatric syndromes.
- METHOD** Using PubMed, we consulted the literature published between 1990 and August 2014 relating to the occurrence of auto-immune antibodies in severe and persistent neuropsychiatric syndromes.
- RESULTS** Auto-antibodies have only limited access to the central nervous system, but if they do enter the system they can, in some cases, cause disease. We discuss recent findings regarding the occurrence of auto-antibodies against ligand-activated receptor channels and potassium channels in neuropsychiatric and neurological syndromes, including schizophrenia and limbic encephalitis.
- CONCLUSION** Although the occurrence of several auto-antibodies in schizophrenia has been confirmed, there is still no proof of a causal relationship in the syndrome. We still have no evidence of the prevalence of auto-immunity in neuropsychiatric syndromes. The discovery that an antibody against an ion channel is associated with some neuropsychiatric disorders may mean that in future it will be possible to treat patients by means of immunosuppression, which could lead to an improvement in a patient's cognitive abilities.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)3, 183-191

KEY WORDS auto-immune disease, encephalitis, epilepsy, Morvan's syndrome, psychosis, schizophrenia, stiff person syndrome