

MOG-IgG bei NMO und verwandten Erkrankungen: eine multizentrische Studie an 50 Patienten.

Teil 3: Beteiligung des Hirnstamms – Häufigkeit, Erscheinungsbild, Verlauf

Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Hümmert M, Kuchling J, Trebst C, Winkelmann A, Borisow N, et al.¹

Zusammenfassung in deutscher Sprache

Kurzfassung

Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-IgG) liegen bei einer Minderheit von Patienten mit Optikusneuritis (ON) und/oder Myelitis vor. Bisher ist wenig über die Beteiligung des Hirnstamms bei MOG-IgG-positiven Patienten bekannt.

Teil 3 der Artikelserie² untersucht die Häufigkeit, die klinischen und paraklinischen Merkmale, den Verlauf und die prognostischen Implikationen der Hirnstamm-Beteiligung bei MOG-IgG-positiver ON und/oder Myelitis.

Unter den 50 Patienten der Großstudie wiesen 15 eine Beteiligung des Hirnstamms auf, alle AQP4-IgG-negativ. Zu den Symptomen gehörten Ateminsuffizienz, nicht behandelbare Übelkeit und Erbrechen, Sprech- und Schluckstörungen, gehemmter Hustenreflex, Lähmung des Blickbewegungsnerve, Doppelsehen, Augenzittern, internukleäre Ophthalmoplegie, Gesichtslähmung, Fehlempfindungen des Trigeminus, Schwindel, Hörverlust, Gleichgewichtsstörungen, Gang- und Gliederataxie.

Entzündung des Hirnstamms lag bei 7 von 15 Patienten (47%) bereits bei Ausbruch der Erkrankung oder kurz danach vor. Bei 16 von 21 Patienten erfolgte der Hirnstamm-Anfall zeitgleich mit akuter Myelitis und/oder ON. MRT- oder Laboranzeichen für Schädigung der Blut-Hirn-Schranke lagen bei 5 von 12 Patienten vor, Liquorpleozytose in 11 von 14 Fällen, mit Neutrophilen bei 7 von 11 und oligoklonalen Banden bei 4 von 14. Den Anfällen ging in 5 von 15 Fällen eine Infektion oder Impfung voran. Die Erkrankung nahm in 13 von 15 Fällen einen rezidivierenden Verlauf, in 6 Fällen war der Hirnstamm mehrmals beteiligt. Immunsuppression konnte Rückfälle nicht immer verhindern. Auf die Behandlung mit Interferon-beta folgten bei 2 Patienten neue Anfälle. Obwohl ein Patient an Ateminsuffizienz starb, führte die Behandlung mit hochdosierten Steroiden und/oder Plasmapherese (PEX) bei den übrigen Patienten zu teilweiser oder vollständiger Erholung. Die Beteiligung des Hirnstamms stand mit einem aggressiveren allgemeinen Verlauf in Zusammenhang (mehr Rückfälle, mehr Myelitis-Anfälle, häufigere Großhirn-Schädigungen, höheres EDSS).

Schlussfolgerungen: Eine Beteiligung des Hirnstamms liegt bei rund einem Drittel der MOG-IgG-positiven Patienten mit ON und/oder Myelitis vor. Ihre klinischen Ausprägungen sind unterschiedlich und können Symptome beinhalten, die für AQP4-IgG-positive NMO typisch sind, etwa nicht behandelbare Übelkeit und Erbrechen sowie Ateminsuffizienz, oder für MS, wie internukleäre Ophthalmoplegie. Da MOG-IgG-positiv Hirnstamm-Enzephalitis einen schweren und sogar tödlichen Verlauf nehmen kann, ist bei Patienten mit MOG-IgG-positiver ON und/oder Myelitis besondere Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit einer zusätzlichen Beteiligung des Hirnstamms geboten.

¹ siehe Quellenangabe zur Artikelserie am Ende des Beitrags

² siehe oben

Einführung

Das erkenntnisleitende Interesse der vierteiligen Artikelserie über „MOG-IgG bei NMO und verwandten Erkrankungen“³ – deren dritter, auf Deutsch zusammengefasster Teil hier vorliegt – ist die Rolle der Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-IgG) bei der Verursachung und Ausprägung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Während man lange Zeit dachte, MOG-IgG sei ein Faktor bei Multipler Sklerose, haben neuere Untersuchungen nachgewiesen, dass der Antikörper ein Marker für autoimmune Optikusneuritis (ON) und Myelitis ist.

Die Antikörper gegen MOG werden nahezu ausschließlich bei Patienten nachgewiesen, die keine Antikörper gegen Aquaporin 4 (AQP4-IgG) haben. Dabei unterscheiden sich die Angriffsziele der zwei IgG-Typen auch in Zelltyp und Struktur – der Wasserkanal AQP4 besteht aus Astrozyten⁴, MOG aus Oligodendrozyten⁵ (FN) – und somit sind die Wirkungsweise und die Art der verursachten Gewebeschädigungen ebenfalls unterschiedlich. Überdies wurde nachgewiesen, dass die MOG-IgG auch *in vitro* krankheitserregend wirken. All dies führt zur Hypothese, dass die MOG-IgG-bedingte Autoimmunität ein eigenes Krankheitsbild darstellt, das sich sowohl von der klassischen MS als auch von der AQP4-IgG-vermittelten NMOSD unterscheidet.

Während der Zusammenhang zwischen MOG-IgG und ON und Myelitis mittlerweile anerkannt ist, weiß man bisher wenig über die Aspekte, die nicht Sehnerven oder Rückenmark betreffen.

Der vorliegende dritte Teil der Artikelserie berichtet über die bisher größte Gruppe von Patienten überwiegend kaukasischer Herkunft mit MOG-IgG-positiver Hirnstamm-Enzephalitis. Die Beteiligung des Hirnstamms war in einigen Fällen schwer und verlief bei einem Patienten tödlich.

³ siehe Quellenangabe zur Artikelserie am Ende des Beitrags

⁴ der *Astrozyt*, dt. Sternzelle, sie bilden die Mehrheit der Gliazellen im ZNS

⁵ der *Oligodendrozyt*, eine Art von Gliazelle; sie bilden Markscheiden aus Myelin, die die Axone der Nervenzellen umhüllen und isolieren

Methode

Die Patienten

Aus dem 50 MOG-IgG-positiven Patienten umfassenden Kreis der Großstudie wurden die klinischen und paraklinischen Daten der 15 Patienten rückwirkend ausgewertet, die eine Beteiligung des Hirnstamms aufwiesen. Die Patienten stammen aus 12 akademischen Zentren in Europa, von denen acht der Neuromyelitis Optica Studiengruppe NEMOS⁶ angehören. Die Gruppe ist in den Teilen 1 und 2 der Artikelserie genauer beschrieben.

Als Testsysteme für MOG-IgG wurden Lebendzellen-CBAs⁷ verwendet, wie in Teil 1 der Artikelserie beschrieben.

Die mediane⁸ Anzahl dokumentierter klinischer Hirnstamm-Anfälle pro Patient lag bei 1, in einem Bereich von 1 bis 5. Bei drei Patienten verlief die Hirnstamm-Enzephalitis ohne Symptome. Insgesamt wurden 27 Anfälle untersucht, darunter 21 symptomatische Hirnstamm-Anfälle und 6 ON- und/oder Myelitis-Anfälle mit MRT-Ergebnissen, die auf eine subklinische Beteiligung des Hirnstamms hinwiesen. Bei 6 Patienten war der Hirnstamm mehr als einmal betroffen. Die mediane Dauer der Erkrankung lag zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle bei 54 Monaten, in einem Bereich von 10 bis 507 Monaten und betrug bei 12 der 15 Fälle mehr als 24 Monate.

Fallstudien

Zusätzlich zu den beschreibenden statistischen Analysen enthält dieser Artikel in der englischen Fassung detaillierte Fallberichte über die einzelnen Teilnehmer. Dies geschieht, weil verlässliche MOG-IgG-Testsysteme noch nicht lange verfügbar sind und daher umfassende Fallserien fehlen, die das breite und heterogene Spektrum der Merkmale, den Verlauf oder die radiologischen Ergebnisse von MOG-

⁶ Neuromyelitis Optica Studiengruppe, <https://nemos-net.de>

⁷ CBA, engl. Abkürzung für *cell based assay*, zellbasiertes Testsystem

⁸ Im Vergleich zum arithmetischen Mittel (Durchschnitt) ist der *Median* der mittlere einer Reihe von Werten und eine statistische Angabe, die robuster gegenüber Ausreißern (extrem abweichenden Werten) ist.

Beispiel: für die Reihe „2, 4, 4, 5, 17“ wäre der Durchschnitt „6,4“, der Median „4“ (der in der Mitte liegende Wert).

IgG-positiven Patienten beschreiben. Insbesondere liegen praktisch keine detaillierten Berichte über Patienten mit Hirnstamm-Enzephalitis vor.

Diskussion

Dieser Beitrag beschreibt die bisher größte Gruppe MOG-IgG-positiver Patienten mit Beteiligung des Hirnstamms und weitet damit das Spektrum der MOG-IgG-Autoimmunität aus. Die hier beschriebenen Fälle unterstreichen das Ergebnis von Teil 2 dieser Artikelserie, nämlich dass die MOG-IgG-bezogene Autoimmunität des ZNS meist keine milde und monophasische Erkrankung ist, sondern häufig einen rezidivierenden und schweren Verlauf nimmt. Die Beteiligung des Hirnstamms verursachte Ateminsuffizienz (=Atemschwäche) bei zwei Patienten, mit tödlichem Ausgang bei einem von ihnen. Ateminsuffizienz durch Entzündung des Hirnstamms wurde zuvor als Hauptursache für einen tödlichen Verlauf bei AQP4-IgG-positiver NMO identifiziert. Neben der Ateminsuffizienz gehörten zu den festgestellten Symptomen Sprech- und Schluckstörungen, gehemmter Hustenreflex, Gesichtslähmung, Fehlempfindungen des Trigeminus, Lähmung des Blickbewegungsnerfs, Diplopie⁹, Nystagmus¹⁰, internukleäre Ophthalmoplegie¹¹, Schwindel, Hörverlust, Gleichgewichtsstörungen, Gang- und Gliederataxie sowie, von besonderer Bedeutung, nicht behandelbare Übelkeit und Erbrechen (INV¹²).

Nicht behandelbare Übelkeit und Erbrechen (INV) gehören zu den Hirnstamm-Symptomen

INV wird bei Patienten mit Hirnstamm-Enzephalitis durch Schädigungen der Medulla oblongata (Area postrema¹³) verursacht. Das Vorliegen eines Area-postrema-Syndroms (APS) wurde bisher als diagnostisch

⁹ *Diplopie*, Doppelsehen

¹⁰ *Nystagmus*, Augenzittern

¹¹ *internukleäre Ophthalmoplegie* (INO) ist eine Lähmungserscheinung der Augenbewegungen und äußert sich als Unfähigkeit, auf der Seite der Läsion beim Blick zur Gegenseite das Auge in Richtung Nase zu bewegen

¹² Abkürzung für engl. *intractable nausea and vomiting*

¹³ die *Area postrema* ist ein Organ im Hirnstamm, das zusammen mit anderen Kernen das Brechzentrum bildet

bedeutend für eine AQP4-IgG-positive NMO angesehen. Diese Studie zeigt, dass Schädigungen der Area postrema und INV auch bei MOG-IgG-positiven Patienten auftreten. Dies ist allerdings nicht ganz unerwartet, denn das MOG bildet sich im gesamten ZNS und entzündliche Schädigungen wurden daher in allen Bereichen des ZNS bei unserer Gruppe festgestellt. Außerdem wird darüber spekuliert, ob die zirkumventrikulären Organe¹⁴, einschließlich der Area postrema, die keine Blut-Hirn-Schranke im eigentlichen Sinn aufweisen, nicht mögliche „Einfallstore“ für das AQP4-IgG in das ZNS darstellen könnten. Dies würde natürlich auch für MOG-IgG zutreffen.

Entzündung in allen Bereichen des Hirnstamms

Abgesehen vom Pons, das in 11 von 13 Patienten betroffen war, identifizierte das MRT Hirnstamm-Läsionen am häufigsten in der Medulla oblongata (8/14), im Mittelhirn (2/14) und im Kleinhirnstiel (5/14.)

Zusätzliche Beteiligung des Diencephalons¹⁵ und des Cerebellum¹⁶

In etlichen Fällen war die Beteiligung des Gehirns im MRT nicht auf den Hirnstamm beschränkt. Gleichzeitige Beteiligung des Zwischenhirns und des Kleinhirns – und damit Rhombenzephalitis – lagen in 2 von 13 bzw. 1 von 14 Fällen vor. In Fall 3 lag eine weitere Läsion im Kleinhirn vor, die von Gliederataxie und ausgeprägter Gangataxie begleitet war.

Zerebellare Gang- und Standataxie wurden auch in Fall 2 festgestellt, zusammen mit zerebellarer Dysarthrie.

Auch Patient 9 in Teil 2 hatte eine (klinisch unauffällige) Läsion in der weißen Substanz des Kleinhirns, allerdings hatte dieser Patient keine Schädigung des Hirnstamms erlitten. Zerebellare Symptome wurden auch bei AQP4-IgG-positiven Patienten selten beschrieben. Doch nicht bei allen Patienten wurde die Ataxie durch Kleinhirnläsionen ausgelöst. Einige der Patienten in dieser Gruppe, ebenso wie in der Gesamtgruppe der Großstudie, wiesen sensible Ataxie und/oder einen

¹⁴ liegen um den 3. und 4. Hirnventrikel an der Schnittstelle von Flüssigkeitsräumen, die ansonsten durch die Blut-Hirn-Schranke getrennt sind

¹⁵ Zwischenhirn

¹⁶ Kleinhirn, erfüllt wichtige Aufgaben bei der Steuerung der Motorik, ist zuständig für Koordination, Feinabstimmung, unbewusste Planung und das Erlernen von Bewegungsabläufen

unsicheren Gang durch eine Parese auf, die durch akute Myelitis verursacht wurde.

Supratentoriale¹⁷ Hirnläsionen fanden sich bei 10 von 15 Patienten. Bei Patient 3 waren die Hirn- und Hirnstammläsionen ausgedehnt und führten sogar zu Bewusstseinsstörungen. Die MRT-Kriterien für MS von Barkhof wurden von 4 der 15 Patienten erfüllt.

Akute Beteiligung des Hirnstamms erfolgte meist zusammen mit ON und/oder Myelitis

Isolierte Hirnstamm-Anfälle waren in der gesamten Gruppe von 50 Patienten sehr selten und betrafen nur 5 der insgesamt 276 dokumentierten Anfälle. Berücksichtigt man allerdings nur Patienten, die mindestens einen Hirnstamm-Anfall erlitten, so waren sie mit 5 von 21 Anfällen bei 4 von 15 Patienten relativ häufig.

Bei den meisten Patienten traten Hirnstamm-Anfälle zusammen mit Myelitis (13 von 15), ON (6 von 15) und/oder supratentorieller Enzephalitis auf. Bei 5 der 14 Patienten in der untersuchten Gruppe waren die Läsionen mindestens einmal von der Medulla oblongata bis ins Rückenmark ausgedehnt, ähnlich wie das bei AQP4-IgG-positiven Patienten auftritt. In Fall 2 erstreckte sich die Entzündung über die gesamte Hirn-Rückenmarks-Achse, vom Lumbalbereich bis in die supraventrikuläre weiße Substanz. Dies stand mit außerordentlich hohen Konzentrationen von MOG-IgG (1:10240) und nachweisbarem MOG-IgG-Gehalt im Liquor im Zusammenhang.

¹⁷ das *Tentorium cerebelli*, das „Kleinhirnzelt“ ist eine Hirnhautstruktur, die das Kleinhirn überdacht, das sich *infratentoriell*, unter dem Tentorium befindet, während sich das Großhirn *supratentoriell*, darüber befindet

Einige Patienten erfüllen Kriterien für NMO(SD)

Zum Zeitpunkt der letzten Nachkontrolle hatten 12 der 15 Patienten mit Hirnstamm-Enzephalitis ebenfalls sowohl ON als auch Myelitis. Zwei Patienten hatten Myelitis, aber keine ON, einer rezidivierende ON, aber keine Myelitis. Alle bis auf 2 wiesen einen rezidivierenden Verlauf auf. Von den 12 Patienten erfüllten 8 Wingerchuks NMO-Kriterien von 2006, bei den anderen 4 waren die Kriterien nicht erfüllt, weil MRT-Läsionen im Gehirn bei Krankheitsausbruch vorlagen, die Patys Kriterien entsprachen und/oder weil die LETM-Kriterien nicht erfüllt wurden. Davon ausgehend, dass MOG-IgG-positive ON und/oder Myelitis keine „alternativen Diagnosen“ darstellen und daher rein klinische und radiologische Merkmale berücksichtigt, erfüllten 9 der 15 Patienten die überarbeiteten NMOSD-Kriterien von 2015.

Die Hirnstamm-Beteiligung kann asymptomatisch¹⁸ sein

Obwohl es insgesamt eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den MRT-Ergebnissen und den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen gab, wurden bei 5 von 15 Patienten im MRT mindestens einmal Hirnstammläsionen festgestellt, die keine erkennbaren Symptome aufwiesen, was darauf hinweist, dass subklinische¹⁹ Hirnstamm-Enzephalitis bei MOG-IgG-positiver ZNS-Autoimmunität nicht selten ist. Die tatsächliche Prävalenz²⁰ der Hirnstammbeteiligung kann daher höher liegen als die rein klinische Präsentation vermuten lässt. In ähnlicher Weise wurden Hinweise auf subklinische Beteiligung des Gehirns, Rückenmarks oder der Sehnerven, die im MRT oder durch elektrophysiologische Untersuchungen erkannt wurden, bei einigen der MOG-IgG-positiven Patienten festgestellt.

Liquor- und MRT-Ergebnisse ähneln denen infektiöser ZNS-Erkrankungen

In einem Fall wurde leptomenigeale²¹ Kontrastverstärkung zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs festgestellt. Dies ist besonders interessant, da neuere Untersuchungen Anzeichen für die Existenz eines

¹⁸ ohne erkennbare Symptome

¹⁹ mit leichtem Verlauf bzw. klinisch nicht oder nur schwer feststellbar; das Gegenteil ist *manifest*

²⁰ die *Prävalenz* ist in der Epidemiologie die Größe für die Krankheitshäufigkeit

²¹ in den beiden inneren Hirnhäuten, der Arachnoidea oder Spinnwebenhaut und der Pia mater oder zarten Hirnhaut

lymphatischen Systems des ZNS in den Meningen²² gefunden haben. Eine Beteiligung der Hirnhäute wurde bei NMO, MS und anderen Erkrankungen mit angenommener autoimmuner Ursache berichtet und kann auf einen neuen Zugang der Immunzellen zum ZNS hinweisen. Außerdem hat dieses Ergebnis potentielle differentialdiagnostische Bedeutung, da es auf eine infektiöse akute Meningitis hinweist, umso mehr, weil die Ergebnisse der Liquoruntersuchung bei einigen Patienten ebenfalls eine infektiöse Ursache nahelegen: Liquorpleozytose²³ lag bei 11 von 14 Patienten vor, darunter neutrophile Granulozyten bei 7 von 11 Patienten oder eosinophile Granulozyten bei 2 von 6, erhöhte Laktatwerte bei 2 von 3, Fehlfunktionen der Blut-Liquor-Schranke²⁴ bei 5 von 12 und Abwesenheit von liquorbeschränkten OCB²⁵, einem festen Kriterium für klassische MS, bei 10 von 14 Patienten. Zusammen mit Fieber und anderen Infektionsanzeichen – dem Krankheitsausbruch gingen bei mindestens drei Patienten akute Infektionen voran (eitrige Mandelentzündung, HNO-Infektion und Lungeninfektion) – sind diese Liquorergebnisse kompatibel mit einer bakteriellen oder viralen Meningoenzephalitis. Dadurch besteht das Risiko einer Verzögerung der Diagnose autoimmuner Enzephalitis, wie dies bei einem der in dieser Studie untersuchten Patienten der Fall war. Neutrophile und eosinophile Pleozytose, erhöhte Laktatwerte und fehlende OCB sind auch Merkmale der AQP4-IgG-positiven NMO. Erhöhte Neutrophilenzahlen wurden bei MOG-IgG-positiven Kindern berichtet. Außerdem gehen den Anfällen bei 20-30% der AQP4-IgG-positiven NMO-Patienten akute Infektionen voran. Das kann ein Hinweis darauf sein, dass infektionsbedingte immunologische Veränderungen oder infektionsbedingte Störungen der Blut-Hirn-Schranke²⁶ die Erkrankung auslösen können.

²² Hirnhäuten

²³ Vermehrung von Zellen im Liquor; bei akuten entzündlichen Prozessen liegen vermehrt Granulozyten vor, bei Viren und chronischen Prozessen eher Lymphozyten; eosinophile Granulozyten kommen bei parasitären Infektionen vor

²⁴ die *Blut-Liquor-Schranke* trennt – zusammen mit der Blut-Hirn-Schranke – den Blutkreislauf vom Liquorsystem des ZNS; engl. *BCSFB, blood cerebrospinal fluid barrier*

²⁵ oligoklonale Banden; engl. *OCB, oligoclonal bands*

²⁶ die *Blut-Hirn-Schranke* trennt – zusammen mit der Blut-Liquor-Schranke – den Blutkreislauf vom Liquorsystem des ZNS; engl. *BBB, blood brain barrier*

Krankheitsausbruch nach Infektion und die Rolle einer Störung der Blut-Hirn-Schranke

Bei einem der drei Patienten, bei denen der Krankheitsausbruch auf eine Infektion folgte (Patient 6), ereignete sich der erste Anfall wenige Wochen nach der infektionsbedingten Unterbrechung einer langfristigen MTX-Behandlung gegen rheumatoide Arthritis (RA). Das stellt die Möglichkeit in den Raum, dass das MOG-IgG bereits vor dem klinisch auffälligen Krankheitsausbruch vorlag und erst nach der infektionsbedingten Störung der Blut-Hirn-Schranke in einem für die Erkrankung wesentlichen Maß in das ZNS gelangte. In diesem Fall wurde bei diesem Patienten während der akuten Encephalitis ein deutlich erhöhter Albuminquotient Liquor/Serum Q_{Alb} ²⁷ und Eindringen von Gadolinium (Gd) in die Läsion festgestellt. Bei AQP4-IgG-positiver NMO wurde der Antikörper nachträglich in Proben nachgewiesen, die Monate oder Jahre vor dem Krankheitsausbruch entnommen worden waren. Insgesamt wurde Gd-Verstärkung während der akuten Phase bei 8 von 9 Patienten nachgewiesen. In 3 von 7 Fällen, einschließlich des einzelnen Patienten ohne Gd-Verstärkung, lag ein erhöhter Q_{Alb} vor, ein Anzeichen für eine Störung der Blut-Hirn-Schranke. Eine primäre oder sekundäre Störung der Blut-Hirn-Schranke kann einen wichtigen Schritt im Krankheitsmechanismus der MOG-IgG-positiven Hirnstamm-Encephalitis darstellen, da das MOG-IgG dadurch in das ZNS gelangen kann.

Alter und Geschlecht

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der 15 Patienten mit Hirnstamm-Beteiligung unterschieden sich nicht von denen der 50 Patienten der Großstudie²⁸.

Gute Erholung nach IVMP und/oder PEX

Die Immuntherapie hat bei vielen Patienten gut angeschlagen, allerdings gab es große Unterschiede bei Behandlungserfolg und langfristigem Ergebnis. Bei akuten Hirnstamm-Anfällen wurden IVMP, orale Steroide und PEX angewendet. Auf die Behandlung mit IVMP (mit oder ohne oralem Ausschleichen) folgte eine gute teilweise Erholung in

²⁷ Albuminquotient Liquor/Serum

²⁸ siehe Quellenangabe zur Artikelserie am Ende des Beitrags

6 Fällen und eine vollständige Erholung in 3 Fällen, auf die Behandlung mit PEX eine gute teilweise Erholung in 3 Fällen und eine vollständige Erholung in 3 Fällen. Nicht behandelt wurden der letzte (und schließlich tödliche) Anfall von Patient 1, der sich während der Palliativbehandlung ereignete, zwei Hirnstamm-Anfälle bei Patient 5, bei denen Spontanremission eintrat.

Bei Patient 1 wirkte sich PEX bei den meisten Anfällen positiv aus, einschließlich eines Anfalls, bei dem IVMP zu einer nur teilweisen Erholung führte. In ähnlicher Weise führte PEX (in Verbindung mit IVMP) auch bei Patienten 6 und 8 zu einer vollständigen oder fast vollständigen Erholung, ebenso bei Patient 9 nach dem Scheitern der IVMP-Therapie.

Allerdings konnte PEX nicht die Rückfälle nach 1-3 Monaten bei Patient 1 verhindern, einschließlich des tödlichen Hirnstamm-Anfalls, noch einen ON-Rückfall nach 2 Monaten bei Patient 9. Da sich gezeigt hat, dass antineurale Antikörper noch nach fünf bis sieben Plasmapheresen nachweisbar bleiben oder kurz danach wieder auftauchen, stellt sich die Frage, ob die PEX-Behandlung nicht in manchen Fällen zu früh abgeschlossen wurde.

Langfristige Immuntherapie konnte bei einigen Patienten Hirnstamm-Anfälle nicht vermeiden

An immunsuppressiven oder immunmodulierenden (IS/IM) Arzneimitteln kamen Mitoxantron, AZA, Rituximab, Natalizumab, IFN-beta und IVIG zum Einsatz, mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Bei Patient 2 folgten fast vollständige Erholung und keine weiteren Anfälle auf die Immuntherapie mit IVMP, oralen Steroiden und PEX und 12 Monaten IVIG. In etlichen anderen Fällen konnte die IS/IM-Therapie eine Zustandsverschlimmerung und Rückfälle nicht verhindern.

Zustandsverschlimmerung nach IFN- β

Wie schon bei anderen Patienten, die in Teil 2 der Artikelserie beschrieben wurden, wurde bei zwei Patienten ursprünglich MS diagnostiziert und eine Behandlung mit IFN- β veranlasst. Bei beiden verschlechterte sich der Zustand nach Beginn der Behandlung und führte zu weiteren Anfällen.

Bei AQP4-IgG-positiver NMO wurde eine ähnliche Verschlimmerung nach Beginn der Behandlung mit IFN- β beobachtet. Da bei MOG-IgG-positiven Patienten eine Beteiligung des Gehirns öfter auftaucht als bei diesen, ist die Gefahr einer MS-Fehldiagnose sogar noch höher. Im Umkehrschluss ist es möglich, dass falsch klassifizierte AQP4-IgG-positive und MOG-IgG-positive Patienten für einen Teil der MS-Fälle verantwortlich sind, bei denen IFN- β nicht anschlägt.

Langfristige Prognose sehr variabel, hängt aber in den meisten Fällen nicht von der Schädigung des Hirnstamms ab

Die Fälle 1 und 2 illustrieren, wie unterschiedlich der Verlauf von MOG-IgG-positiver Hirnstamm-Encephalitis sein kann. Obwohl sie in beiden Fällen zu Ateminsuffizienz führte, verlief sie in einem Fall tödlich und führte im anderen Fall zur fast vollständigen Erholung. Es war unerwartet, dass die verbleibenden neurologischen Beeinträchtigungen meist nicht im Zusammenhang mit den Schädigungen des Hirnstamms standen.

Beteiligung des Hirnstamms steht im Zusammenhang mit einem aggressiveren Verlauf

Der mediane EDSS-Grad der Patienten mit Hirnstamm-Beteiligung und einer Krankheitsdauer von über 24 Monaten lag bei der letzten Nachkontrolle bei 3, bei Patienten ohne Hirnstamm-Beteiligung und gleicher Krankheitsdauer lag der entsprechende mediane EDSS-Grad bei 2. In ähnlicher Weise war die Gesamtzahl der Anfälle bei der letzten Nachkontrolle höher (median 7,5 zu median 3), wie auch die Anzahl der Myelitis-Anfälle (2 zu 0,5), der Anteil der Patienten, die sowohl ON- als auch Myelitis-Anfälle erlitten hatten (75% zu 42%) und die Anfallhäufigkeit pro Jahr (1,32 zu 0,59). Da sich die Beobachtungszeiten für die beiden Gruppen nicht wesentlich unterscheiden, scheint eine Beteiligung des Hirnstamms auf einen schwereren Krankheitsverlauf hinzuweisen.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass eine Beteiligung des Hirnstamms bei MOG-IgG-positiven Patienten häufig ist.

Auch die Ergebnisse für die hier untersuchte Untergruppe widersprechen der Auffassung, MOG-IgG-Seropositivität kennzeichne eine mildere und in der Regel monophasische Variante der NMOSD. Die meisten Patienten hatten einen rezidivierenden allgemeinen Krankheitsverlauf und bei einigen traten schwere und potentiell lebensbedrohliche Hirnstamm-Komplikationen wie Ateminsuffizienz auf. Das ist ein wichtiger Faktor bei der Entscheidung über die anzuwendende langfristige Therapie und bei MOG-IgG-positiven Patienten mit ON und/oder Myelitis sollte auf Anzeichen und Symptome geachtet werden, die auf eine zusätzliche Beteiligung des Hirnstamms hinweisen. Die klinischen Merkmale der MOG-IgG-positiven Hirnstamm-Enzephalomyelits sind unterschiedlich und können Symptome wie das Area-postrema-Syndrom (APS) und nicht behandelbare Übelkeit und Erbrechen (INV) mit einschließen, von denen man bisher dachte, sie seien typisch für AQP4-IgG-positiv NMOSD oder Symptome, die typisch für MS sind, wie internukleäre Ophthalmoplegie (INO). Wie in der Gesamtgruppe war auch in dieser Untergruppe das Ergebnis der Behandlung mit IVMP und/oder PEX in vielen Fällen erfolgreich. Da die meisten MOG-IgG-Patienten Rückfälle erleiden und die Beteiligung des Hirnstamms auf einen aggressiveren Krankheitsverlauf hinweist, ist für Patienten mit MOG-IgG-positiver Hirnstamm-Encephalitis eine prophylaktische langfristige Behandlung sinnvoll.

Anhang

Verwendete Abkürzungen

	EN	DE
AQP4	aquaporin-4	Aquaporin-4
AZA	azathioprine	Azathioprin, Immunsuppressivum
BBB	blood brain barrier	Blut-Hirn-Schranke
BCSFB	blood cerebrospinal fluid barrier	Blut-Liquor-Schranke
BMRC	British Medical Research Council (scale)	Skala des BMRC zur Bewertung der Muskelstärke, vor allem der Arme; gelegentlich auch als MRC bezeichnet
CBA	cell based assay	zellbasiertes Testsystem
CNS	central nervous system	zentrales Nervensystem – ZNS

EDSS	expanded disability status scale	Leistungsskala, die den Grad der Behinderung von 1 bis 10 angibt
ENT	ear, nose and throat	Hals, Nasen, Ohren – HNO
Gd	gadolinium	Gadolinium (Kontrastmittel)
GLAT	glatirameracetate	Glatirameracetat
IgG	immunoglobulin G	Immunglobulin G oder Gammaglobulin
INF- β	interferon-beta	Interferon-beta
INO	internuclear ophthalmoplegia	internukleäre Ophthalmoplegie
INV	intractable nausea and vomiting	unbehandelbare Übelkeit und Erbrechen
IM	immunomodulation	Immunmodulation
IS	immunosuppression	Immunsuppression
IVMP	intravenous methylprednisolone	i.v. Methylprednisolon
LETM	longitudinally extensive transverse myelitis;	längs ausgedehnte transverse Myelitis
MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein;	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MTX	methotrexate	Methotrexat, Immunsuppressivum
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	Erkrankung(en) des Formenkreises der NMO
OCB	oligoclonal bands	oligoklonale Banden
ON	optic neuritis	Optikusneuritis
Q_{Alb}	albumin CSF/serum quotient;	Albuminquotient Liquor/Serum
PEX oder PLEX	plasma exchange	Plasmapherese, Plasmaaustausch
RA	rheumatoid arthritis	rheumatoide Arthritis
VEP	visual evoked potentials	visuell evozierte Potentiale

Es handelt sich bei dem vorliegenden Dokument um eine im Auftrag des Myelitis e.V. durch einen Übersetzer angefertigte, gekürzte und durch die Autoren nicht autorisierte Übertragung einer englischsprachigen Open-Access-Publikation in die deutsche Sprache. Die Übersetzung erfolgte auf Grundlage einer von Verlag und Autoren eingeräumten Creative Commons Attribution License (CC BY). Autoren und Verlag waren jedoch in Beauftragung, Übersetzung und Korrektur nicht eingebunden. Die Verantwortung für die inhaltliche Richtigkeit der vorliegenden Übersetzung liegt daher ausschließlich beim Übersetzer. Da Übersetzungsfehler nicht ausgeschlossen werden können, wird eine parallele Konsultation der Originalpublikation empfohlen. Alle Fussnoten stammen vom Übersetzer und sind in der Vorlage nicht enthalten.

Quelle Originalartikel

Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Hümmert M, Kuchling J, Trebst C, Winkelmann A, Borisow N, et al. *MOG-IgG in NMO and related disorders. A multicenter study. Part 3: MOG-IgG-associated brainstem encephalitis – clinical presentation and outcome.*

J Neuroinflammation. 2016. doi:10.1186/s12974-016-0719-z.

Quellen für die anderen Beiträge dieser Serie

Teil 1

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume L, Hümmert MW, et al. *MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin.*

J Neuroinflammation. 2016. doi:10.1186/s12974-016-0717-1.

Teil 2

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume L, Hümmert MW, et al. *MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term prognosis.*

J Neuroinflammation. 2016. doi:10.1186/s12974-016-0718-0.

Teil 4

Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, Lacheta A, Oertel FC, Bellmann-Strobl J, Jarius S, Wildemann B, Reindl M, et al. *MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients.*

J Neuroinflammation. 2016. doi:10.1186/s12974-016-0720-6.