

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

Teil 4: Schädigungen des afferenten¹ Sehsystems nach Optikusneuritis (ON) im Vergleich zwischen MOG-IgG-assoziiierter ON und AQP4-IgG-assoziiierter ON

Pache F., Zimmermann, H., Brandt, A.U. et al. ²

Zusammenfassung in deutscher Sprache

Kurzfassung

Seit mehreren Jahren wird eine eigenständige Rolle des MOG-IgG bei einer Minderheit von Patienten mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der NMO (NMOSD) vermutet. Ziel dieses Teils der Studie ist es, die durch Optikusneuritis (ON) verursachte Schädigung der Netzhaut bei MOG-IgG-positiven Patienten im Vergleich zu AQP4-IgG-positiven Patienten zu beschreiben.

Dazu wurden drei Gruppen von Patienten untersucht: 16 MOG-IgG positive Patienten, 16 AQP4-IgG-positiven Patienten und 16 gesunde Kontrollen. Herangezogen wurden unter anderem die ON-Krankengeschichte, die Ergebnisse der optischen Kohärenztomographie, die Sehschärfe und visuell evozierte Potentiale.

Dicke und Volumen der innersten Schichten der Netzhaut waren bei den MOG-IgG-positiven Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich reduziert, die Sehschärfe teils stark beeinträchtigt. Zwischen der MOG-IgG-positiven und der AQP4-positiven Gruppe gab es bei Funktion und Beschaffenheit keine signifikanten Unterschiede. Bemerkenswert ist, dass die jährliche ON-Rückfallquote von MOG-IgG-positiven Patienten deutlich häufiger ist als bei AQP4-IgG-positiven. Dies bedeutet auch, dass eine einzelne ON-Episode bei MOG-IgG-positiven Patienten im Schnitt weniger Schaden verursacht als bei AQP4-IgG-positiven Patienten.

Die neuroaxonale³ Schädigung der Netzhaut nach einer Optikusneuritis und die folgende Sehbeeinträchtigung erscheint daher bei MOG-IgG-positiven Patienten im Ergebnis genauso schwer zu sein wie bei AQP4-IgG-positiven Patienten. Bei MOG-IgG-positiven Patienten entsteht die Schädigung durch häufigere Anfälle, während die ON-Episoden bei AQP4-IgG-positiven Patienten nicht so häufig sind, dafür aber mehr Schaden anrichten.

¹ Afferent (von lat. *afferre* „hineintragen, zuführen“) werden in der Neurophysiologie jene Fortsätze von Nervenzellen genannt, über die ein bestimmter Bereich Signale empfängt. Gegenteil ist efferent (hinaustragen, wegführen). Die Begriffe bezeichnen die Flussrichtung der Signale, wie das Begriffspaar „Empfänger - Sender“.

² Quellenangaben für diesen Beitrag und für die gesamte Artikelserie befinden sich am Ende.

³ das Axon, Fortsatz der Nervenzelle, über das Reize (Aktionspotentiale) weitergeleitet werden.

Einleitung

In diesem vierten und letzten Teil der hier in deutscher Sprache zusammengefassten Artikelserie über „MOG-IgG bei NMO und verwandten Erkrankungen“² befassen sich die Autoren mit den Schädigungen des afferenten Sehsystems nach Optikusneuritis (ON) und untersuchen diese Schädigungen im Vergleich zwischen einer Gruppe von MOG-IgG-positiven und einer Gruppe von AQP4-IgG-positiven Patienten.

Das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) wird auf der Außenseite von oligodendrozytischen Myelinscheiden gebildet und stellt rund 0,05% der Proteine dar, aus denen das Myelin besteht.

Das MOG - so der Forschungsansatz dieser Artikelserie - stellt möglicherweise ein alternatives autoimmunes Angriffsziel zum bekannten Aquaporin-4 bei der Verursachung von Erkrankungen aus dem Formenkreis der Neuromyelitis optica (NMOSD) dar. Antikörper gegen das MOG (MOG-IgG) wurden darüber hinaus auch bei Kindern mit akuter und schubförmig-remittierender Enzephalomyelitis und bei Erwachsenen mit Optikusneuritis nachgewiesen. Daher wird gegenwärtig diskutiert, ob die mit MOG-IgG im Zusammenhang stehende Enzephalomyelitis als Unterform der NMOSD oder als eigenständiges Krankheitsbild eingestuft werden soll.

Die ON bei AQP4-IgG-positiven NMOSD-Patienten verläuft häufig schwer, führt zu einer starken Verdünnung der Nervenfasern- und Ganglienzellschichten der Netzhaut und zu schwerer Beeinträchtigung der Sehfähigkeit bis hin zur Blindheit. Sie betrifft mit großer Häufigkeit beide Augen. Bei rund 20% der betroffenen Augen finden sich Mikrozysten in der inneren Körnerschicht der Netzhaut.

Im Vergleich dazu ist das Ausmaß der Schädigung des afferenten Sehsystems bei MOG-IgG-positiven Patienten weniger gut bekannt. Frühere Studien legen nahe, dass MOG-IgG-positive Patienten weniger Anfälle erleiden, sich davon besser erholen und geringere Schäden an der Netzhaut davontragen als AQP4-IgG-positive Patienten. Die Aussagekraft dieser Studien ist allerdings durch einen kurzen

Beobachtungszeitraum, kleine Gruppen und Teilnahme von vorrangig oder ausschließlich asiatischen Patienten eingeschränkt. Da der Krankheitsmechanismus der NMOSD möglicherweise auch genetische Aspekte hat, kann letzteres von Bedeutung sein. Neuere Untersuchungen hingegen weisen den remittierenden Verlauf auch bei MOG-IgG-positiven Patienten nach.

Ziel dieser Studie ist es daher, die Schädigungen des Sehsystems nach ON im Vergleich zwischen einer Gruppe von MOG-IgG-positiven und einer Gruppe von AQP4-IgG-positiven Patienten in einer großen Kohorte kaukasischer Patienten über einen langfristigen Beobachtungszeitraum umfassend zu untersuchen.

Methode

Die Patienten

Aus dem Kreis der Großstudie⁴ wurden 16 MOG-IgG-positiv ON-Patienten ausgewählt, für die Daten aus der optischen Kohärenztomographie (OCT) vorlagen. Fünfzehn von ihnen sind Frauen, einer ein Mann, im durchschnittlichen Alter von $44 \pm 15,2$ Jahren. Sie wurden in sechs Universitätsklinken in Europa (Berlin, Freiburg, Düsseldorf, Heidelberg, Würzburg und Vejle in Dänemark) eingewiesen. Die Daten über den Beginn der Erkrankung, Rückfallgeschichte, EDSS, Sehschärfe, OCT, MRI und Immuntherapie wurden nachträglich eingeholt. Die auf Jahresbasis umgerechnete Wiedererkrankungsrate wurde als Verhältnis der Anzahl der Anfälle zu den Jahren seit Krankheitsbeginn berechnet. Dabei wurden Patienten nicht berücksichtigt, die seit weniger als 1 Jahr krank waren.

Alle MOG-IgG-positiven Patienten waren negativ auf AQP-4-IgG und umgekehrt.

Die Vergleichsgruppe der AQP-4-IgG-positiven Patienten und die gesunde Kontrollgruppe wurden nach Alter und Geschlecht zur MOG-

⁴ siehe Quellenangabe zur Artikelserie am Ende des Beitrags

IgG-Gruppe passend per Zufallsprinzip aus der Forschungsdatenbank der Berliner Charité ausgewählt.

Zwei MOG-IgG-positive Patienten hatten ophthalmologische Begleiterkrankungen an beiden Augen: in einem Fall eine trockene Makuladegeneration im frühen Stadium, im anderen Fall ein Verdacht auf Glaukom. Diese beiden Patienten und ihre Gegenüber in der AQP4-IgG-positiven und gesunden Gruppe wurden in den Fallbeschreibungen berücksichtigt, aber nicht in die statistischen Analysen zu OCT und Sehfunktionsparametern aufgenommen.

Das OCT wurde bei allen drei Gruppen durchgeführt, ebenso wurden bei allen drei Gruppen die Sehfähigkeit und die evozierten Potentiale getestet.

Ergebnisse

In der MOG-Gruppe lag das Alter bei Ausbruch der Krankheit bei 37 ± 15 Jahren und das Datum des Krankheitsausbruchs lag im Schnitt 7 Jahre vor dem Datum dieser Studie. In der AQP4-Gruppe lagen das Alter bei Ausbruch der Krankheit bei 35 ± 15 Jahren und der Ausbruch im Schnitt 8 Jahre zurück.

Alle MOG-Patienten hatten zum Zeitpunkt der Studie mindestens eine ON-Episode erfahren und Rückfälle erlitten, mit Ausnahme einer Patientin, bei der der erste Anfall erst 8 Monate her war. Die MOG-Patienten hatten bisher median⁵ 4,5 (im Bereich von 1 - 13) ON-Episoden erlitten, AQP4-Patienten dagegen nur 2 (1-4). Die nur auf ON bezogene Rückfallhäufigkeit pro Jahr lag damit bei MOG-Patienten bei 0,69 (0,17 - 7,14) und bei AQP4-Patienten bei 0,29 (im Bereich von 0,07 bis 0,96). Die nicht nur auf ON, sondern auf alle Anfälle bezogene Rückfallhäufigkeit pro Jahr lag bei 1,25 (im Bereich von 0,36 - 2,14) für

⁵ 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).

MOG-Patienten und bei 0,64 (im Bereich von 0,17 bis 1,44) für AQP4-Patienten.

Bei den 16 MOG-Patienten wurden 23 ON-Augen untersucht⁶, bei den AQP4-Patienten 25. Gemessen an der EDSS-Leistungsskala hatten MOG-Patienten median eine Behinderung des Grades 3,0 (im Bereich zwischen 1,0 und 7,5) und AQP4-Patienten von 4,0 (im Bereich zwischen 1,0 und 6,5). Das Alter bei Ausbruch der Krankheit und die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Studie unterschieden sich zwischen der MOG- und der AQP4-Gruppe nicht. Detaillierte Fallstudien, auch zur Therapie, sind in den Teilen 2 und 3 der Artikelserie enthalten.

OCT und Sehfunktion bei MOG-IgG-positiver ON

Eine reduzierte peripapilläre Nervenfaserschichtdicke pRNFL⁷ wurde bei 18 der 23 von ON betroffenen Augen der MOG-IgG-positiven Gruppe festgestellt. Bei zwei weiteren, bisher nicht von ON betroffenen Augen mit normalen visuell evozierten Potenzialen wurde ebenfalls eine reduzierte Dicke nachgewiesen. Fünf ON-Augen wiesen makuläre Mikrozysten in der inneren Körnerschicht auf. Visuell evozierte Potentiale waren bei 60% der ON-Augen anomal. Die Sehschärfe lag bei ON-Augen im Schnitt bei 0,35 logMAR⁸, drei davon waren blind mit einem logMAR-Wert von gleich oder schlechter als 1,0. Andererseits behielten 16 der 23 ON-Augen eine Sehschärfe von 0,1 logMAR oder besser.

Vergleich mit gesunden und AQP4-IgG-positiven Patienten

Wie zu erwarten war sowohl bei den MOG- als auch bei AQP4-Patienten die Dicke der Netzhautschicht pRNFL und das Volumen der Netzhautschichten GCIP⁹ deutlich geringer als bei den gesunden

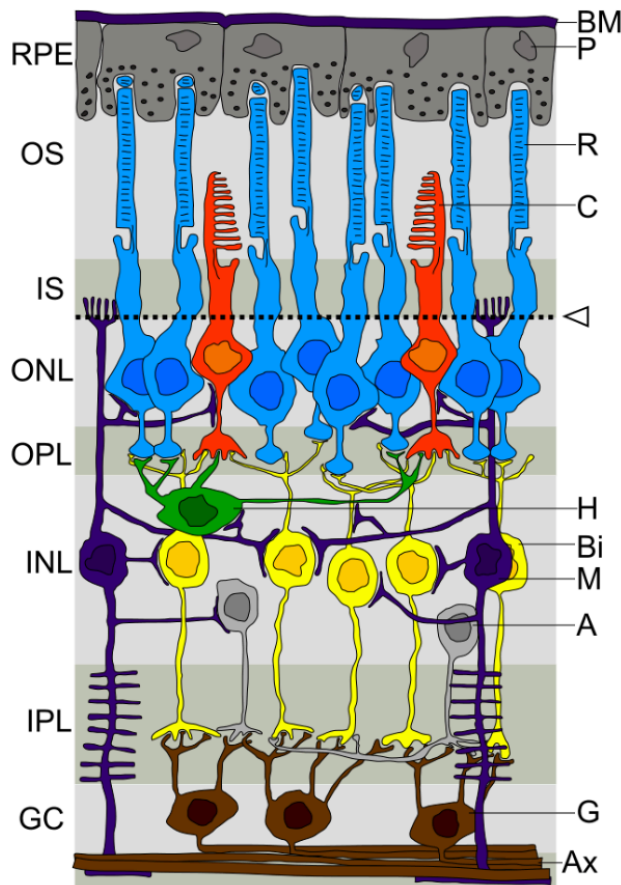
⁶ ...von insgesamt 25 betroffenen Augen. Durch eine akute Krankheitsphase konnten bei weiteren 2 ON-Augen keine Untersuchungen durchgeführt werden.

⁷ wörtlich: „um die Papille liegende Nervenfaserschichtdicke“, engl., *peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (pRNFL)*, s. Abb. 1

⁸ Logarithmische Skala der Sehschärfe, die von Augenärzten verwendet wird. engl., *log = logarithm*, *MAR = maximum angle of resolution*

⁹ engl., *ganglion cell and inner plexiform layer volume (GCIP)*, Volumen der Ganglienzellschicht und der inneren plexiformen Schicht, s. Abb. 1.

Kontrollen. Zwischen MOG- und AQP4-Gruppe hingegen gab es keine großen Unterschiede in der Dicke der Netzhautschichten. Makuläre Mikrozysten traten bei beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit auf. Die Sehschärfe war bei der MOG-Gruppe ($0,35 \pm 0,88$ logMAR) weniger eingeschränkt als bei der AQP4-Gruppe ($0,72 \pm 1,09$).



Schichten und Zelltypen der Säugetier-Retina

Links:

RPE retinales Pigmentepithel

OS Außensegmente der Photorezeptorzellen

IS Innensegmente der Photorezeptorzellen

ONL äußere nukleäre Schicht

OPL äußere plexiforme Schicht

INL innere nukleäre Schicht

IPL innere plexiforme Schicht

GC Ganglienzellschicht

Rechts:

BM Bruch-Membran,

P Pigmentepithelzelle

R Stäbchen, **C** Zapfen

Pfeil: Membrana limitans externa

H Horizontalzelle,

Bi Bipolarzelle

M Müller-Zelle,

A Amakrinzelle

G Ganglienzelle,

Ax Axone

Abb. 1 Schichten der Netzhaut¹⁰

Netzhautschädigung und Anzahl der ON-Episoden

Bei MOG-Patienten führte die höhere Zahl der ON-Episoden zu schwereren Schädigungen der peripapillären Nervenfaserschicht pRNFL, Ganglienzellschicht und der inneren plexiformen Schicht, aber nicht zu Änderungen der inneren Körnerschicht¹¹ oder der äußeren Netzhautschichten. Bei AQP4-Patienten hingegen korrelierte das Ausmaß der Schädigungen der Netzhautschichten nicht mit der Anzahl von ON-Anfällen. Die erste ON-Episode verursachte bei der MOG-

¹⁰ Quelle: Peter Hartmann at de.wikipedia, edited by Marc Gabriel Schmid
Ohne Änderungen übernommen.

<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/legalcode>

¹¹ auch „innere nukleäre Schicht“ genannt, s. Abb. 1

Gruppe eine durchschnittliche Reduzierung des Durchmessers der pRNFL-Schicht um 12,8 µm, bei der AQP4-Gruppe um 32,8 µm. Im Gegensatz dazu verursachte eine zweite ON-Episode eine zusätzliche Reduzierung des Durchmessers um 37,8 µm bei der MOG-Gruppe und um 20,8 µm bei der AQP4-Gruppe. Eine ähnliche Übereinstimmung wurde auch für die GCIP-Schichten festgestellt.

Diskussion

Diese Studie zeigt, dass ON bei MOG-IgG-positiven Patienten zu schwerwiegender Schrumpfung der Netzhautschichten pRNFL und GCIP und folgender Sehbeeinträchtigung führt, deren Ausmaß mit der ON bei AQP4-IgG-positiven Patienten vergleichbar ist. Darüber hinaus legt sie nahe, dass die Schädigung bei MOG-IgG-Patienten eher im Zusammenhang mit der Häufigkeit der ON-Episoden steht, während bei AQP4-IgG-Patienten eine schwerere Schädigung schon durch eine einzelne ON-Episode entstehen kann.

In einigen früheren Studien mit MOG-IgG-positiven Patienten, die durch relativ kurze Beobachtungszeiten gekennzeichnet waren, war die Hypothese aufgestellt worden, dass der Krankheitsverlauf bei MOG-IgG-seropositiven Patienten häufiger monophasisch, das Krankheitsbild milder und die Erholung besser als bei AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten seien. Im Gegensatz dazu wiesen in der vorliegenden Studie alle Patienten, mit einer Ausnahme, einen remittierenden Krankheitsverlauf auf, der durch hohe Häufigkeit der Anfälle, langwierigen ON-Episoden und in einigen Fällen, schwerer Sehbeeinträchtigung gekennzeichnet waren.

Mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie übereinstimmend haben zwei andere aktuelle Studien ebenfalls nachgewiesen, dass MOG-IgG-Seropositivität häufig mit einem remittierenden Krankheitsverlauf bei Patienten mit ON im Zusammenhang steht. In Bezug auf neuroaxonale Schädigungen der Netzhaut berichtet eine aktuelle Studie mit 19 MOG-IgG-positiven Patienten über geringere Schädigungen der Nervenfasern- und Ganglienzellschichten als bei AQP4-IgG-positiven Patienten.

Allerdings nahmen an dieser Studie ausschließlich monophasische Patienten teil. Im Gegensatz dazu kann die vorliegende Studie nachweisen, dass die neuroaxonalen Schädigungen der Netzhaut nach ON bei MOG-IgG-positiven Patienten mindestens genauso so schwer ausfallen wie bei den AQP4-IgG-positiven NMOSD-Patienten der Vergleichsgruppe, ebenso wie bei den AQP4-IgG-positiven Kohorten aus früheren Studien, wenn Patienten mit langfristiger Beobachtungszeit (rd. 7 Jahre) und remittierendem Krankheitsverlauf einbezogen werden.

Bemerkenswert ist, dass die MOG-IgG-positiven Patienten trotz schwerer Netzhautschädigungen relativ geringe Sehbeeinträchtigungen verzeichneten: 70% der ON-Augen behielten eine Sehschärfe von 0,1 logMAR oder besser bei. Allerdings wurde die Sehschärfe im Rahmen dieser Studie auf nicht standardisierte Art in Form von hochkontrastiger Buchstabenerkennung bewertet und unterschätzt daher möglicherweise das tatsächliche Ausmaß der Schädigung des afferenten Sehsystems.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend weist vorliegende Studie nach,

(a), dass ein deutlicher Anteil der MOG-IgG-seropositiven Patienten neuroaxonale Schädigungen in der Netzhaut davontragen;

(b), Sehbeeinträchtigungen und strukturelle Schädigungen mit der Anzahl von Anfällen und damit mit der Erkrankungsdauer zunehmen; und, am wichtigsten,

(c), dass das Ausmaß der neuroaxonalen Schädigungen bei MOG-IgG-positiven Patienten mit ON sich nicht von dem AQP4-IgG-positiver ON-Patienten unterscheidet, wenn man den langfristigen Krankheitsverlauf, also Patienten mit remittierender ON, berücksichtigt.

In Anbetracht der deutlichen strukturellen und funktionellen Schädigungen bei einigen unserer ON-Patienten erscheinen eine frühe Diagnose, frühzeitiger Beginn der immunsuppressiven Therapie und

sorgfältige Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit von grundlegender Bedeutung. Auch wenn noch keine systematischen Untersuchungen über Arzneimittel zur Rückfallvermeidung für diese Erkrankung vorliegen, so zeigen retrospektive Daten über den Behandlungserfolg (s. Teil 2 dieser Serie) sowie die vorliegenden Hinweise auf die pathogene Rolle des MOG-IgG, dass – wie auch die Behandlungsempfehlungen für AQP4-IgG-positiven NMOSD – Patienten mit MOG-IgG-positiver ON von einer Behandlung mit hochdosiertem i.v. Methylprednisolon und möglicherweise Plasmaaustausch bei akuten Anfällen sowie von Immunsuppression zur Anfallsprävention Nutzen ziehen können.

Verwendete Abkürzungen

	EN	DE
AQP4	aquaporin-4	Aquaporin-4
EDSS	expanded disability status scale	Leistungsskala, die den Grad der Behinderung von 1 bis 10 angibt
GCIP	ganglion cell and inner plexiform layer	Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht
IgG	immunoglobulin G	Immunglobulin G oder Gammaglobulin
INL	inner nuclear layer	innere nukleäre Schicht oder innere Körnerschicht
LETM	longitudinally extensive transverse myelitis;	längs ausgedehnte transverse Myelitis
logMAR	logarithm of the minimum angle of resolution	logarithmische Skala des kleinsten Auflösungswinkels
MAR	minimum angle of resolution	kleinster Auflösungswinkel
MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein;	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	Erkrankung(en) des Formenkreises der NMO
OCT	optical coherence tomography;	optische Kohärenztomografie
ON	optic neuritis	Optikusneuritis
pRNFL	peripapillary retinal nerve fiber layer thickness	peripapilläre Nervenfaserschichtdicke der Netzhaut
RNFL	retinal nerve fiber layer thickness	Nervenfaserschichtdicke der Netzhaut
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

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-IgGseropositive patients.*

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

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 3:

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.