

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

Teil 1: Häufigkeit, Symptomspezifität, Einfluss der Krankheitsaktivität, langfristiger Verlauf, Zusammenhang mit AQP4-IgG und Ursprung

Sven Jarius et al. ¹

Dieser Beitrag fasst eine wegweisende Studie zusammen, die 2016 in englischer Sprache publiziert wurde¹. Sie ist aus mehreren Gründen bedeutend. Zum einen untersucht sie die Rolle von Autoantikörpern gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-IgG) bei Neuromyelitis optica (NMO) und den verwandten Erkrankungen Optikusneuritis (ON) und Myelitis. Die Rolle des MOG-IgG hat bisher ein weitgehend offenes Fragezeichen dargestellt und identifiziert einen potentiell abweichenden Krankheitsursprung, mit allen Folgen für Diagnostik und Therapie, die sich daraus ergeben. Zum anderen wurde die Studie in europäischen Tertiärzentren unter Leitung der Neuromyelitis optica Studiengruppe NEMOS durchgeführt und stellt, was die untersuchte Patientenpopulation und die Forschungsgeographie angeht, eine sehr willkommene Erweiterung dar. Sie ist außerdem im untersuchten

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. Vorliegende Studie will feststellen:

- a.) Wie häufig tritt MOG-IgG in der untersuchten Patientenkohorte auf?
- b.) Gibt es eine Abgrenzung zwischen dem Auftreten von MOG-IgG und dem von Autoantikörpern gegen Aquaporin 4 (AQP4-IgG)?
- c.) Ist MOG-IgG im Liquor nachweisbar und wenn ja, wie häufig und welchen Ursprung hat es?
- d.) Ist MOG-IgG bereits bei Krankheitsausbruch vorhanden?
- d.) Welchen Einfluss haben Krankheitsverlauf und Behandlung auf die MOG-IgG-Werte?

Es wurden insgesamt 614 Serumproben und 18 Liquorproben von 522 Personen auf MOG-IgG getestet, davon 386 Serumproben in der eigentlichen Experimentalgruppe von 300 Patienten mit ON/Myelitis, die zu MOG-IgG-Tests im Rahmen von Routinebeurteilungen überwiesen wurden. Dazu 222 Kontrollpersonen, aufgeteilt in 3 Gruppen: Gruppe II mit AQP4-positiver ON/Myelitis, Gruppe III mit MS und Gruppe IV mit anderen neurologischen Störungen und gesunden Personen.

Als Testsystem wurde ein aktuelles zellbasiertes Assay (CBA) mit hoher Sensitivität und Spezifität eingesetzt, in dem menschliches MOG in voller Länge in Lebendzellen übertragen wird.

(fortgesetzt auf Seite 2)

¹ Jarius, Sven 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.* Journal of Neuroinflammation (2016) 13:279
DOI 10.1186/s12974-016-0717-1

Bereich die Studie mit den bisher meisten Probanden in der Experimental- und den Kontrollgruppen, einem entscheidenden Kriterium für die Validität der Ergebnisse, das besonders bei seltenen Erkrankungen umso mehr ins Gewicht fällt.

Dieser Beitrag fasst Teil 1 einer aus 4 Teilen bestehenden Serie zusammen.² Die Zusammenfassungen reproduzieren keine Tabellen und Abbildungen, für die, ebenso wie auf weiterführende Literaturverweise, auf die jeweiligen Originalfassungen verwiesen wird.

Einleitung

Die Neuromyelitis optica (NMO, auch Devic-Syndrom) ist eine autoimmun bedingte entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, bei der eine Entzündung mindestens eines Sehnerven (Optikusneuritis – ON)

und/oder eine Entzündung des Rückenmarks (Myelitis) auftritt. ON und Myelitis stellen als „unvollständige“ Formen der NMO den Kreis der „verwandten Erkrankungen“ dar. NMO und verwandte Erkrankungen (NMOSD) werden, wie bekannt, in der Mehrheit der Fälle durch Autoantikörper gegen Aquaporin-4 (AQP4-IgG) verursacht. Doch 10-20% der NMOSD-Patienten weisen ein negatives Testergebnis auf AQP4-IgG auf. Bereits 2007 hatten Jarius und andere für diese Untergruppe von Patienten ist eine mögliche Rolle von IgG-Antikörpern gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-IgG) vermutet. Damals wurden als Testsysteme für MOG-IgG enzym-gekoppelte Immunassays (ELISA) oder Immunpräzipitationsassays verwendet, die nicht immer zuverlässig waren und die Ergebnisse wurden mit Skepsis aufgenommen. Mittlerweile gelten zellbasierte Testsysteme (Cell Based Assays – CBA) als aktueller Stand der Technik im Bereich der Erkennung von Autoantikörpern, so auch bei den Tests auf AQP4-IgG und MOG-IgG. Sie weisen hervorragende Sensitivität und Spezifität auf und gelten nach einer jüngsten Konsenserklärung als beste Methode zur Erkennung von AQP4-IgG bei NMO. Bei einem CBA wird das interessierende Antigen in kultivierte menschliche Zellen, meist embryonale Nierenzellen, übertragen und als antigenes

In rund einem Drittel der Serien von ON-/Myelitis-Patienten wurde MOG-IgG nachgewiesen, am häufigsten (41%) bei Patienten mit sowohl ON als auch Myelitis, in 21,4% der Fälle von ON ohne Myelitis und 13,3% von Myelitis ohne ON. Kein MOG-IgG wurde bei 221 Kontrollen festgestellt, einschließlich der AQP4-IgG-seropositiven Patienten mit Erkrankungen aus dem Formenkreis der Neuromyelitis optica (NMOSD) und Patienten mit Multipler Sklerose (MS). Im Liquor wurde MOG-IgG bei 67% der MOG-IgG-seropositiven Patienten nachgewiesen. Das MOG-IgG in Serum und Liquor gehörte zur Unterklasse der komplement-aktivierenden IgG1. Es war bereits bei Ausbruch der Krankheit vorhanden. Bei 89% der Nachkontrollproben blieben die Antikörper weiterhin nachweisbar.

In dieser bisher größten Studie über das Vorliegen von MOG-IgG bei ON/Myelitis, die mit einem aktuellen CBA durchgeführt wurde, wurde MOG-IgG bei einem erheblichen Anteil der ON- und/oder Myelitis-Patienten nachgewiesen. Bei klassischer MS wurde es nicht nachgewiesen. Gleichzeitiges Vorliegen von MOG-IgG und AQP4-IgG ist sehr selten. Das MOG-IgG im Liquor ist extrathekalen Ursprungs. Das MOG-IgG im Serum ist bereits bei Ausbruch der Krankheit vorhanden und bleibt über längere Zeit erkennbar.

² Die Teile 2 bis 4 sind in Bearbeitung und werden noch dieses Jahr in deutscher Zusammenfassung vorliegen.

Substrat in einem indirekten Immunfluoreszenassay verwendet. Es wurden Assays zur Erkennung von konformationssensitiven Antikörpern gegen MOG entwickelt und die Verwendung dieser Assays hat zur Feststellung von MOG-Antikörpern in mehreren Gruppen geführt, besonders bei Patienten im Kindesalter mit ADEM oder MS-artigen Erkrankungen.

2011 konnten erstmals Antikörper gegen MOG in voller Länge bei einem NMO-Patienten nachgewiesen werden. Der Zusammenhang zwischen MOG-IgG und Erkrankungen aus dem Formenkreis der NMO, wie isolierter Optikusneuritis (ON) und Myelitis, war inzwischen durch mehrere Studien bestätigt worden. In den meisten Studien wurde MOG-IgG ausschließlich bei AQP4-IgG-negativen ON- und/oder Myelitis-Patienten festgestellt, was die Vermutung nahelegt, dass MOG-IgG möglicherweise eine eigenständige Krankheitsvariante identifiziert. Diese Vermutung wurde jüngst durch In-vitro und In-vivo-Studien gestützt, die auf eine direkte pathogene Rolle des MOG-IgG hinweisen sowie durch Studien, die wesentliche Unterschiede in der Art der Gewebeschädigung zwischen den AQP4-IgG- bzw. MOG-IgG-assoziierten ZNS-Läsionen feststellen.

Dabei blieben einige offensichtliche Einschränkungen:

- a) viele der untersuchten Kohorten waren relativ klein;
- b) es lagen keine langfristigen Daten und keine Daten aus Nachkontrollen vor;
- c) in einigen Kohorten gab es keine Mitglieder kaukasischen Ursprungs oder sie waren genetisch gemischt, was von Bedeutung sein kann, da angenommen wird, dass genetische Faktoren bei NMO eine Rolle spielen;
- d) manche Kohorten wurden auf Grundlage des AQP4-IgG-Serostatus vorausgewählt;
- e) diese letzten beiden Einschränkungen werfen Zweifel über die tatsächliche Häufigkeit der sogenannten „doppelt positiven“ Proben auf, Proben also, die sowohl auf MOG-IgG als auf AQP4-IgG positiv sind, wie sie in manchen Studien angeführt werden;
- f) schließlich haben sich die meisten Vorgängerstudien auf das Blutserum konzentriert und keine oder nur wenige Liquorproben berücksichtigt.

Die vorliegende Studie untersucht die Häufigkeit des Vorkommens von MOG-IgG unter Verwendung von Lebendzellen-CBAs mit MOG-IgG in voller Länge in einer umfassenden Probenserie vorwiegend kaukasischer Patienten, die zur Durchführung von AQP4-IgG- und MOG-IgG-Tests überwiesen wurden (Gruppe I). Dazu in drei Kontrollgruppen: Die erste davon (Gruppe II) ist eine Kohorte aus Kontrollpatienten mit AQP4-IgG-positiver ON und/oder Myelitis, die zweite Kontrollgruppe (Gruppe III) eine wohldefinierte Kohorte kaukasischer Patienten mit Multipler Sklerose (MS), die dritte Kontrollgruppe (Gruppe IV) besteht aus Patienten mit anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen sowie aus gesunden Personen (N = 614). Zusätzlich dazu wurde die Prävalenz der „doppelt positiven“ auf MOG-IgG und

AQP4-IgG in einer sehr umfassenden Anzahl von Proben untersucht (N = 459). Weiterer Gegenstand der Studie waren das Vorliegen von MOG-IgG bei Krankheitsausbruch, die langfristige Persistenz von MOG-IgG bei einzelnen Patienten, der Einfluss von Krankheitsaktivität und Behandlungsstatus auf die MOG-IgG-Titer sowie Häufigkeit und Ursprung der MOG-IgG-Antikörper im Liquor.

Vorliegende Studie ist Teil einer Serie von Beiträgen über MOG-IgG in ZNS-Entzündungen. Teil 2 ist eine systematische Bewertung der klinischen und paraklinische Merkmale von MOG-IgG-positiver ON und/oder Myelitis, der Behandlungsergebnisse und des langfristigen Verlaufs³. Teil 3 beschäftigt sich mit den klinischen und radiologischen Merkmalen, Verlauf und Prognose von Patienten mit MOG-IgG-assoziiierter Hirnstamm-Enzephalitis⁴. Teil 4 berichtet über die Häufigkeit und Schwere von Schädigungen des afferenten Sehnervs bei MOG-IgG-assoziiierter ON, wie sie durch optische Kohärenztomografie (OCT) erkannt werden⁵.

Methodik

Insgesamt wurde 614 Serum- und 18 Liquorproben von 522 Personen auf MOG-IgG getestet. Gruppe I umfasste 386 Serumproben von 300 Patienten, die zu MOG-IgG-Tests im Rahmen von Routinebeurteilungen von 11 europäischen akademischen Zentren überwiesen wurden, den neurologischen Abteilungen der Universitäten Heidelberg, Charité Berlin, Düsseldorf, Bochum, der Medizinischen Hochschule Hannover, der Universitäten Würzburg, Rostock, Freiburg; der Universität von Süddänemark in Odense, Dänemark; das MS-Zentrum an der Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi Gonzaga in Orbassano, Italien; und das IRCCS C. Mondino National Neurological Institute in Pavia, Italien; acht davon sind Mitglieder der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS). Die Proben wurden zum Zweck medizinischer Routineuntersuchungen entnommen. Die unten aufgeführten Diagnosen zum Zeitpunkt der Blutentnahme wurden von den überweisenden Zentren mitgeteilt, die alle auf tertiäre Versorgung spezialisierte Universitätskliniken mit neuroimmunologischer Abteilung sind:

- „ON und Myelitis“ bei 54 Patienten (1 x AQP4-IgG-positiv; 79 Serumproben für Tests verfügbar),
- „monophasische ON“ bei 66 Patienten (69 Proben),
- „wiederkehrende ON“ bei 37 Patienten (mediane Anzahl von 4 ON-Anfällen, in

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

- einem Bereich 2–15; 76 Proben),
- „längs ausgedehnte transverse Myelitis“ (LETM) bei 45 Patienten (57 Proben),
 - „schubförmig remittierende MS“ (RRMS) bei 50 Patienten (54 Proben),
 - „sekundär progrediente MS“ (SPMS) bei 2 Patienten (2 Proben),
 - „primär progressive MS“ (PPMS) bei 2 Patienten (2 Proben) und
 - „andere neurologische Störungen“ (OND) bei 44 Patienten (47 Proben).

Gruppe II bestand aus 89 anonymisierten Serumproben von 83 Kontrollpatienten mit AQP4-IgG-positiver ON und/oder Myelitis. Von diesen Patienten hatten 56 eine Krankengeschichte von ON und Myelitis, 22 Myelitis ohne ON und 5 ON ohne Myelitis. AQP4-IgG war bei diesen Patienten mit einem kommerziellen CBA nachgewiesen worden sowie mit einem ELISA-Testsystem.

Gruppe III bestand aus 85 anonymisierten Serumproben von 85 Kontrollpatienten mit MS nach McDonald-Kriterien (RRMS bei 73, SPMS bei 9, PPMS bei 3).

Gruppe IV umfasste 54 anonymisierten Serumproben von 9 Kontrollpatienten mit OND (einschließlich 8 mit Bindegewebsstörungen und Hirnbeteiligung) und von 45 gesunden Teilnehmern.

Es wurden 92 Nachkontroll-Proben (86 x Gruppe I, 6 x Kontrollen) von 55 Teilnehmern getestet. Das Geschlechtsverhältnis (m:f) lag bei 1:2,4 in Gruppe I und bei 1:3 in den Kontrollgruppen II–IV. Der Altersdurchschnitt lag bei 39 Jahren in der Experimentalgruppe I und bei 38 Jahren bei den Kontrollpatienten (Gruppen II–IV). 516/522 (98,9 %) der getesteten Teilnehmer waren kaukasischen Ursprungs, davon 298/300 (99,3 %) in Gruppe I.

Sämtliche Tests wurden mit dem bereits beschriebenen Lebendzellen-CBA mit humanem Voll-Längen-MOG vorgenommen. Das Screening der Serumproben erfolgte bei Verdünnungen von 1:20 und 1:40, die Antikörpertiter der positiven Serumproben wurden durch serielle Verdünnung bestimmt. Als seropositiv wurden Titer von MOG-Antikörpern $\geq 1:160$ klassifiziert. Wurden Proben mehr als einmal getestet so wurde der höchste Titer jeder Probe für die Analyse in allen Kontrollgruppen verwendet, um möglichst konservative Daten über Assay-Spezifität sicherzustellen. Ergebnisse mit niedrigem Titer (1:160–1:320) wurden durch eine zweites, methodisch unabhängiges CBA bestätigt, unter Verwendung von formalinfixierten HEK293-Zellen, transifiziert mit humanem Voll-Längen-MOG. Liquorproben wurden unverdünnt gescreent und die Antikörper-Titer der positiven Proben durch serielle Verdünnung bestimmt (1:2, 1:4, usw.). Kontrollproben wurden mit eingestreuten MOG-IgG-positiven Proben getestet. MOG-IgG-Serostatus und -Titer wurden von zwei unabhängigen Untersuchern bestimmt, denen alle klinischen Daten unbekannt waren. Um den Ursprung des MOG-IgG im Liquor festzustellen wurde der MOG-spezifische Antikörperindex (Al_{MOG}) bestimmt. Die Berechnung der Als erlaubt eine Quantifizierung der antigen-spezifischen intrathekalen Antikörpersynthese. Liquor- und Serumproben wurden zur gleichen Zeit

entnommen. In der Regel werden Werte $>1,5$ als Nachweis für eine intrathekale spezifische Antikörpersynthese angesehen. Werden zur Berechnung des AI jedoch Titer statt Konzentrationen verwendet, so wird ein Schwellenwert von 4 empfohlen. Zur Kontrolle einer möglichen Unterschätzung der intrathekalen spezifischen Synthese durch Störungen der Blut-Liquor-Schranke wurde Reibers empirische Hyperbelfunktion Q_{lim} verwendet.

Die Studie wurde von den Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren genehmigt und die Patienten gaben ihre informierte Zustimmung zur Veröffentlichung der klinischen Daten. Die Kontrollproben wurden in anonymisierter Form getestet.

Ergebnisse

Häufigkeit von MOG-IgG im Serum und Syndrom-Spezifität

Insgesamt waren 96/614 (15,6 %) Proben und 51/522 (9,8 %) positiv auf MOG-IgG. In Gruppe I (zur Routinefeststellung von MOG-IgG eingesandte Proben) wurde MOG-IgG in 95/386 (24,6 %) Proben von 50/300 (16,7 %) Patienten nachgewiesen; werden nur Patienten mit ON- und/oder Myelitis-Diagnose berücksichtigt, so lag MOG-IgG in 95/281 (33,8 %) Proben von 50/202 (24,8 %) Patienten vor. In Gruppe II (AQP4-IgG-positive Kontrollen) war keine der 89 Proben von 83 Patienten MOG-IgG-positiv. MOG-IgG wurde ebenfalls nicht nachgewiesen in den 85 Proben der 85 Patienten von Gruppe III (MS-Kontrollproben). In Gruppe IV (OND und gesunde Kontrollen) war 1/54 (1,9 %) Proben von 1/54 (1,9 %) Patienten MOG-IgG-positiv. Insgesamt lag MOG-IgG bei 1 von 228 (0,4 %) Kontrollproben oder 1 von 222 (0,5 %) Kontrollpatienten ($p < 0.0001$ für Patienten der Gruppe I vs. Patienten der Gruppen II–IV).

Alle MOG-IgG-positiven Patienten in Gruppe I hatten eine Krankengeschichte von ON und/oder Myelitis; davon 22/50 (44 %) sowohl ON als auch Myelitis, 22/50 (44 %) nur ON und keine Myelitis (wiederkehrend bei 13) und 6/50 (12 %) eine Krankengeschichte von längs ausgedehnter Myelitis (LETM) aber keiner ON. Die relativen Häufigkeiten von MOG-IgG bei Patienten der Gruppe I mit ON und Myelitis, Myelitis und keine ON sowie ON aber keine Myelitis lagen bei 22/54 (40,7 %), 22/103 (21,4 %) und 6/45 (13,3 %). Alle MOG-IgG-positiven Patienten waren AQP4-IgG-negativ. Detaillierte klinische, radiologische, elektrophysiologische und laboranalytische Daten sowie Daten über Behandlungsergebnisse und Krankheitsverlauf sind in den Teilbeiträgen 2, 3 und 4 dieser Serie dargestellt^{3, 4, 5}. Detaillierte Fallberichte sind außerdem im Anhang zu den Teilen 2³ und 3⁴ enthalten.

Die einzige positive Kontrollprobe war eine Probe mit niedrigem Titer (1 x 1:320, erneuter Test: 1 x 1:160) eines OND-Patienten der Gruppe IV, bei dem ursprünglich die Diagnose systemischer Lupus erythematoses (Kriterien des *American College of Rheumatology* erfüllt) und „Leukoencephalitis unbekanntem Ursprungs“ gestellt

worden war. Zu den Symptomen gehörten „Gesichtsfeldausfall“, „Anfälle“ und „Depression“; bei dem Test mit dem CBA mit fixierten Zellen, das verwendet wurde, um die anderen Proben mit geringem Titer zu bestätigen, war das Ergebnis negativ, was die Möglichkeit eines falsch positiven Ergebnisses nahelegt. Da die Kontrollproben anonymisiert untersucht wurden liegen keine weitere Daten über diesen Fall vor.

Im Gegensatz dazu verliefen Testergebnisse bei 11 weitere Proben von 11 Patienten mit ZNS-Symptomen und systemischem Lupus erythematodes oder anderen Bindegewebsstörungen aus den Gruppen I und IV negativ auf MOG-IgG.

Gleichzeitiges Vorliegen von MOG-IgG und AQP4-IgG

Keiner der 51 MOG-IgG-positiven Patienten war AQP4-IgG-positiv und keiner der 84 AQP4-IgG-positiven Patienten war MOG-IgG-positiv.

AQP4-IgG wurde in MOG-IgG-positiven Patienten bei 48 Patienten (94 %) mit einem standardisierten kommerziellen CBA getestet und bei 3 (6 %) mit ELISA. Außerdem testeten 226 Patienten der Gruppe I und 98 Kontrollpatienten der Gruppen III und IV sowohl auf MOG-IgG als auch auf AQP4-IgG negativ. Insgesamt wurden 459 Patienten sowohl auf MOG-IgG als auch auf AQP4-IgG getestet.

Vorliegen von MOG-IgG im Serum bei Krankheitsausbruch

Bei allen Patienten, für die betreffende Daten vorlagen, lag MOG-IgG bereits beim Ausbruch der Krankheit vor: 2 MOG-IgG-positive Ergebnisse wurden im Verlauf der ersten Woche (an Tag 2 und Tag 4) nach dem Ausbruch nachgewiesen, 10 im ersten Monat (median 10 Tage nach Ausbruch, Bereich 2–31) und 18 in den ersten 3 Monaten (median 26 Tage nach Ausbruch, Bereich 2–85). Der mediane MOG-IgG-Titer bei Ausbruch lag bei 1:2560.

Langfristige Persistenz des MOG-IgG im Serum

Bei 18/22 (81,8 %) Patienten mit Nachkontrollproben waren alle verfügbaren Proben positiv; bei den verbleibenden 4 Patienten verlief der MOG-IgG-Test mindestens einmal negativ. Insgesamt waren 40 (89 %) der 45 Nachkontrollproben der MOG-IgG-positiven Patienten mit ON und/oder Myelitis positiv; dies nach einem medianen Zeitraum von 16,5 Monaten (Bereich 0–123) zwischen der ersten und letzten Entnahme. 13/13 (100 %) Patienten waren 1 Jahr nach Entnahme der erste Probe immer noch MOG-IgG-positiv, 8/8 (100 %) 2 Jahre danach und 5/5 (100 %) 4 Jahre danach. Für drei Patienten standen eingelagerte Proben, die 6,5 Jahre, 8,5 Jahre und über 10 Jahre vor der letzten Probe (bzw. 13, 11 und 8,5 Jahre nach dem Krankheitsausbruch) entnommen worden waren, für retrospektive Tests zur Verfügung und erwiesen sich als allesamt positiv (erste Probe 1:1280 und letzte Probe 1:640 bei zwei Patienten; 1:320 und 1:160 beim dritten).

9/11 (81,8 %) Patienten, die während der akuten Phase MOG-IgG-positiv waren und für die wenigstens eine Nachkontrollprobe verfügbar war, blieben auch während der

Remission weiter positiv. Bei einem dieser Patienten fielen die MOG-IgG-Titer während der Remission zeitweilig unter die Mindestschwelle (1:80; Mindestschwelle 1:160); fünf weitere Nachkontrollproben des gleichen Patienten waren jedoch allesamt positiv. In ähnlicher Weise lagen die Titer bei zwei Nachkontrollproben unter der Mindestschwelle (2 x 1:80), die einem anderen Patienten während der Remission entnommen wurden, während die letzte Nachkontrolle wieder positiv ausfiel (1:320).

Nachkontrollproben nach Plasmaaustausch (PLEX) bzw. Immunadsorption (IA) waren von zwei Patienten verfügbar. Beim ersten Patienten fielen die Titer von 1:10240 auf 1:640 und verschwanden schließlich vollkommen nach Behandlung mit i.v. Methylprednisolon (IVMP), PLEX, i.v. Immunglobulinen (IVIG) und oralen Steroiden. Im zweiten Fall fielen die Titer von 1:5120 auf 1:20 nach 5 Zyklen IA.

34 Nachkontrollproben lagen für ON- und/oder Myelitis-Patienten der Gruppe I vor, die beim ersten Test negativ waren; alle Nachkontrollen waren ebenfalls MOG-IgG-negativ.

Auswirkung der Krankheitsaktivität auf MOG-IgG-Serumtiter

36/85 (42,4 %) der MOG-IgG-positiven Proben mit verfügbaren Daten wurden binnen 60 Tagen nach einem akuten Anfall entnommen. Die medianen MOG-IgG-Titer waren bei den Proben, die zur Zeit des Ausbruchs eines akuten Anfalls oder kurz danach entnommen wurden (median 14 Tage; N= 33) signifikant höher (1:2560) als bei Proben, die während der Remission entnommen wurden (>60 Tage nach Ausbruch; 1:320; N= 44). Die MOG-IgG-Titer bei akuten Anfällen und während der Remission waren auch bei einzelnen Patienten signifikant unterschiedlich. Die während akuter Anfälle festgestellten Titer variierten jedoch sowohl intra- als auch interindividuell und relativ hohe Titer wurden auch in einigen während der Remission entnommenen Proben nachgewiesen.

Auswirkung des Behandlungsstatus auf MOG-IgG-Serumtiter

Genauere Daten über den Behandlungsstatus zum Zeitpunkt der Blutentnahmen lagen für 76/84 (90,5 %) der MOG-IgG-positiven Proben vor. 28 Proben wurden während der Behandlung mit Immunsuppressiva (IS) oder Plasmaaustausch (PLEX) entnommen, 32 weitere Proben während oder kurz nach einer intravenösen Therapie mit Methylprednisolon (IVMP), die als „behandelte Untergruppe“ bezeichnet wurde. Weitere 31 Proben wurden vor einer Immuntherapie oder in den Behandlungspausen entnommen, der „unbehandelten Untergruppe“. Zu den Behandlungen gehörten IVMP, orale Steroide, PLEX, Azathioprin, Rituximab, Methotrexat, Mitoxantron, Natalizumab und Cyclosporin.

Die medianen MOG-IgG-Serumtiter wiesen bei Patienten, die mit IS und/oder PLEX behandelt wurden, signifikante Unterschiede zwischen Rückfall und Remission auf. Ein ähnlicher Unterschied war jedoch auch bei der unbehandelten Untergruppe

festzustellen, was nahelegt, dass die Titerabsenkung in der behandelten Untergruppe nicht nur durch die Behandlung bedingt war sondern möglicherweise auch den natürlichen Krankheitsverlauf widerspiegelt. Dazu übereinstimmend unterschieden sich die medianen MOG-IgG-Titer der behandelten Untergruppe nicht signifikant von denen der unbehandelten Gruppe, unabhängig davon ob alle Proben berücksichtigt wurden oder nur die während eines Rückfalls oder während der Remission entnommene Proben.

Zu bemerken ist, dass 49/52 (94,2 %) der Proben trotz Behandlung mit IS/PLEX und/oder Steroiden positiv blieben (oder 25/28 [89,3 %] wenn nur IS/PLEX berücksichtigt wird). Zu bemerken ist auch, dass MOG-IgG bei allen vier Patienten nachweisbar blieb, die zum Zeitpunkt der Entnahme mit Rituximab behandelt wurden. Bei einem weiteren mit Rituximab behandelten Patienten wurde ein signifikanter MOG-IgG-Titer während eines Rückfalls festgestellt und mit Rekurrenz von B-Zellen in Verbindung gebracht.

Häufigkeit von MOG-IgG im Liquor

Insgesamt lagen 17 Liquorproben von 15 MOG-IgG-seropositiven Patienten der Gruppe I vor. Alle außer einer Probe wurden während eines akuten Anfalls entnommen. Zehn dieser 17 Liquorproben wurden binnen 30 Tagen nach Krankheitsausbruch und 7 – einschließlich zweier Nachkontrollproben – im späteren Verlauf der Erkrankung entnommen.

Zwölf der 17 Liquorproben (71 %) waren MOG-IgG-positiv. Der mediane MOG-IgG-Titer im Liquor lag bei 1:4 (Bereich 2–64). Die medianen Titer von Liquorproben, die zum Zeitpunkt des ersten Anfalls entnommen wurden (1:3) und solchen, die während eines späteren akuten Anfalls entnommen wurden (1:3) unterschieden sich nicht.

Zwölf von 15 (80 %) der Patienten erwiesen sich als wenigstens einmal MOG-IgG-positiv. Bei zwei von drei Liquor-negativen Patienten war die Lumbalpunktion (LP) verzögert worden (1,5, 2 bzw. 3 Wochen nach Krankheitsausbruch) und wurde nach oder während einer IVMP-Therapie vorgenommen; in allen drei Fällen wurde die LP bei einer akuten isolierten ON durchgeführt, eine Erscheinungsform, die allgemein mit niedrigeren Serumtitern in Verbindung steht. Unter den Liquor-positiven lagen die medianen MOG-IgG-Titer im Liquor bei Proben, die während eines akuten Anfalls entnommen wurden geringfügig höher als bei Patienten mit akuter Myelitis (mit oder ohne gleichzeitiger ON und/oder Hirnstamm-Enzephalitis) als bei Patienten mit akuter ON (1:4 [Bereich 2–64] vs. 1:1 [Bereich 0–4]). Eine zusätzliche Liquorprobe, die dem einzigen MOG-IgG-seropositiven Kontrollpatienten entnommen wurde, erwies sich als MOG-IgG-negativ.

Außerdem wurden 17 Liquorproben von 17 Kontrollpatienten mit RRMS getestet. Alle erwiesen sich als negativ auf MOG-IgG im Liquor.

MOG-IgG im Liquor im langfristigen Verlauf

Liquorproben aus Nachkontrollen lagen für zwei Patienten vor. In beiden Fällen war MOG-IgG im Liquor einige Tage nach Ausbruch der Erkrankung festzustellen, aber nicht bei einer wiederholten LP 51 bzw. 31 Tage später. Ein Patient war mit IVMP, oralen Steroiden, zehn Plasmaaustauschen und IVIG in der Zwischenzeit behandelt worden, der andere Patient nur mit IVMP. Dem Abfall der Liquortiter entsprach bei diesen beiden Patienten ein Abfall der Serumtiter, von 1:10240 auf 1:1280 bzw. von 1:2560 auf 1:1280.

Ursprung des MOG-IgG im Liquor

Siebzehn gepaarte Liquor- und Serumproben wurden titriert um den MOG-spezifischen Antikörper-Index (AI) zu berechnen. Anhaltspunkte für das Vorliegen einer intrathekalen IgG-Synthese lagen bei keiner dieser 17 Proben vor: Bei 5 Proben war kein MOG-spezifisches IgG im Liquor feststellbar, bei den verbleibenden 12 Proben lag der MOG-spezifische AI <4 . Das ist ein Hinweis darauf, dass MOG-IgG vor allem in der Peripherie produziert wird und den Liquor durch passive Diffusion oder durch Undichtigkeiten in der Blut-Hirn-Schranke und/oder der Blut-Liquor-Schranke erreicht. Diese Annahme wird gestützt durch das Fehlen von auf den Liquor beschränkten, gesamt-IgG-oligoklonalen Banden bei 16/17 getesteten Proben; überdies lag der gesamte IgG-Quotient zwischen Liquor und Serum ($Q_{IgG(total)}$) bei 16/17 Proben unter der Schwelle Q_{lim} lag, während der Albuminquotient zwischen Liquor und Serum Q_{Alb} den altersspezifischen Bezugsrahmen bei 6/17 (35,3 %) Proben überschritt, was auf eine Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion hinweist.

MOG-Immunglobulin-Klasse und Unterklassenanalysen

Zwanzig Serumproben, davon 14 MOG-IgG-positive Seren von 13 Patienten der Gruppe I (8 x Rückfall, 6 x Remission) und 6 Kontrollseren von Patienten der Gruppe III, wurden auf MOG-IgG1 unter Verwendung des Fixzellen-CBA getestet. Alle 14 Proben der Gruppe I waren MOG-IgG1-positiv; im Gegensatz dazu waren in keinem der 6 Kontrollseren MOG-IgG1-Antikörper nachweisbar. MOG-IgG1 wurde auch im Liquor der 3/3 getesteten MOG-IgG-serumpositiven Patienten festgestellt. Außerdem wurden 20 MOG-IgG-positive Proben von 15 Patienten der Gruppe I auf MOG-IgM und MOG-IgA unter Verwendung des Fixzellen-Assays getestet. Davon waren nur 2 Proben (eines Patienten mit einer Krankengeschichte von ON und Myelitis) auf MOG-IgM positiv und keine auf MOG-IgA.

Diskussion

Im Jahr 2011 haben einige der Autoren erstmals über Antikörper gegen humanes Voll-Längen-MOG im Blutserum von Patienten mit NMO und verwandten Erkrankungen berichtet. Dieses Ergebnis wurde später von mehreren Forschungsgruppen unabhängig bestätigt. Einige der früheren Untersuchungen waren jedoch beeinträchtigt durch niedrige Probandenzahlen und kurze

Nachbetreuungszeiten, dem Fehlen von Liquorproben sowie, in manchen Fällen, eine Unsicherheit über die Assay-Spezifität durch die geringe Anzahl von Kontrollproben. Außerdem nahmen an manchen Studien keine Patienten kaukasischen Ursprungs teil.

In diesem Beitrag berichten die Autoren über serologische Ergebnisse in einer großen Kohorte von MOG-IgG-positiven Patienten, die nahezu alle kaukasischen Ursprungs sind. Die Studie zeigt, dass

- (i) MOG-IgG bei einem wesentlichen Anteil der Fälle in Zusammenhang mit ON und Myelitis steht;
- (ii) MOG-IgG und AQP4-IgG in ON- und/oder Myelitis-Patienten in der Regel nicht koexistieren, was die Annahme stützt, dass MOG-IgG eine Entität kennzeichnet, die sich von AQP4- IgG-positiven Erkrankungen des NMO-Formenkreises (NMO spectrum disorders – NMOSD) unterscheidet;
- (iii) MOG-IgG bereits beim ersten Ausbrechen der Erkrankung vorliegt, was gegen die Auffassung spricht, MOG-IgG sei ein sekundäres Epiphänomen;
- (iv) MOG-IgG im langzeitigen Verlauf der Erkrankung feststellbar bleibt, ein Hinweis darauf, dass die Antikörper die Erkrankung nicht nur auslösen sondern auch langfristig relevant bleiben; bestehen bleibende MOG-IgG-Antikörper wurden auch bei pädiatrischen Patienten festgestellt, bei denen rezidivierende demyelinisierende Erkrankungen diagnostiziert wurden festgestellt;
- (v) MOG-IgG bei der Mehrheit der Patienten auch während der Remission feststellbar bleibt, in ähnlicher Weise wie das bei AQP4-IgG-positiver NMOSD der Fall ist, was vom Standpunkt der Diagnostik wichtig ist, da es darauf hinweist, dass das MOG-IgG allein nicht ausreicht, um die Krankheitsaktivität auszulösen, sondern andere Faktoren dazukommen müssen, z.B. ein Ansteigen der Titer, eine Störung der Blut-Liquor-Schranke (erhöhtes Q_{Alb} , wie in der Tat bei 12/36 (32,4 %) Patienten der gesamten Kohorte der Fall) oder der T-Zellen;
- (vi) die Serومتiter des MOG-IgG, ähnlich wie auch bei AQP4-IgG, von der Krankheitsaktivität abhängen, mit signifikant höheren medianen Titern im Verlauf akuter Anfälle als während der Remission, sowohl bei behandelten als auch bei nicht behandelten Patienten, was zusätzlich für eine potentielle pathogene Rolle des MOG-IgG spricht;
- (vii) die absoluten MOG-IgG-Serومتiter inter- wie intraindividuell signifikant variieren, sowohl bei Anfällen als während der Remission, ohne erkennbare Schwelle als Anzeichen für einen Rückfall;
- (viii) die MOG-IgG-Serومتiter signifikant in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation und, in manchen Fällen, von der Behandlung variieren können;
- (ix) MOG-IgG (ähnlich wie AQP4-IgG) trotz Behandlung mit Rituximab lange erkennbar bleiben kann, was in der Produktion von MOG-IgG auf eine Beteiligung langlebiger Plasmazellen hinweist, die nicht von der auf CD20 abzielenden Immuntherapie betroffen sind und, da in den vier an dieser Studie teilnehmenden Patienten, die aktiv mit diesem Medikament behandelt wurden,

- keine Anfälle auftraten, dass die Persistenz von niedrigen Titern an MOG-IgG an sich nicht gegen die Wirksamkeit des Rituximab spricht;
- (x) MOG-IgG (wie AQP4-IgG) bei einem erheblichen Anteil von Patienten im Verlauf von akuten Anfällen im Liquor feststellbar ist; dies befindet sich in Übereinstimmung mit einer kleinen früheren Studie von Dale et al., die bei 2/4 MOG-IgG-seropositiven Patienten MOG-IgG feststellten;
 - (xi) das MOG-IgG im Liquor (wie AQP4-IgG im Liquor und in Einklang mit dem Fehlen von liquorbeschränkten oligoklonalen Banden (OCB) bei den meisten MOG-IgG-positiven Patienten, wie in Teil 2 dieses Beitrags dargestellt) hauptsächlich extrathekalen Ursprung hat, d.h. in den Liquor über den systemischen Kreislauf eintritt, was von therapeutischer Bedeutung sein kann;
 - (xii) MOG-IgG sowohl im Serum als auch im Liquor zur komplementaktivierenden Unterklasse IgG1 gehört (wie auch AQP4-IgG und in Einklang mit dem Vorliegen von Komplementablagerungen in ZNS-Läsionen bei MOG-IgG-positiven Patienten), was erneut auf eine pathogenetische Rolle des MOG-IgG hinweist; sowie zuletzt,
 - (xiii) die hohe Spezifität der in dieser Studie mit einer sehr umfangreichen Anzahl von Kontrollproben verwendeten Lebendzellen-CBA [17], was von Bedeutung ist, da dies die Validität der Ergebnisse früherer Studien bestätigt, die diese Assay verwendet haben.

Die Studie hat Stärken und Schwächen. Zu den Stärken der Studie zählen

- (a) die hohe Anzahl von MOG-IgG-positiven ON- und/oder Myelitis-Patienten (N = 50) im Vergleich zu früheren Studien;
- (b) die Verfügbarkeit einer relevanten Anzahl von Proben aus Nachkontrollen oder gelagerten Proben;
- (c) die Verfügbarkeit sowohl von Proben, die bei Ausbruch der Erkrankung als auch von Proben, die über ein Jahrzehnt danach entnommen wurden;
- (d) die Verfügbarkeit einer beträchtlichen Anzahl (N = 17) von Liquor- und Serum-Probenpaaren;
- (e) die Einbeziehung einer beträchtlichen Anzahl von MOG-IgG-positiven Proben nicht behandelter Patienten (N = 31);
- (f) der kaukasische Ursprung praktisch aller Teilnehmer; dass
- (g) der multizentrische (N = 11) Ansatz der Studie potentielle zentrenspezifische Auswahlverzerrungen vermeidet; dass
- (h) alle MOG-IgG-positiven Patienten an Universitätskliniken mit spezialisierten neuroimmunologischen Abteilungen untersucht wurden und dadurch eine höhere diagnostische Präzision zu erwarten ist; dass
- (i) für die meisten Patienten detaillierte Daten über Krankheitsaktivität, klinische Vorstellung und Behandlungsstatus zum Zeitpunkt der Blutentnahme verfügbar waren; dass
- (j) sowohl Ergebnisse für MOG-IgG als auch für AQP4-IgG für eine beträchtliche Anzahl von Patienten verfügbar waren (N = 459); dass

- (k) ein etabliertes CBA mit veröffentlichter Sensitivität und Spezifität für die MOG-IgG-Tests verwendet wurde; dass
- (l) eine sehr große Anzahl von zufällig eingestreuten Kontrollen aufgenommen wurden um die Spezifität dieses Assays zu testen (N = 222); dass
- (m) alle Proben mit niedrigem Titer (1:160, 1:320) durch ein zweites, methodologisch unabhängiges CBA bestätigt wurden; und dass
- (n) alle Proben von Forschern ausgewertet wurden, die an der Patientenrekrutierung nicht teilgenommen hatten und keine Einsicht in die klinischen Daten hatten.

Zu den Einschränkungen gehört eine mögliche Verzerrung der Teilnehmerauswahl durch die Möglichkeit der bevorzugten Überweisung von ON- und/oder Myelitis-Patienten in Folge des engen Zusammenhangs zwischen MOG-IgG und diesen beiden Erkrankungen, über den in der Literatur berichtet wurde. Berichte über MOG-IgG liegen jedoch auch für, meist pädiatrische, Patienten mit akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM) vor. Obwohl bei einigen wenigen Teilnehmern an dieser Studie von den anfänglich behandelnden Ärzten ADEM als Differentialdiagnose in Betracht gezogen wurde (s. Einzelheiten dazu in Teil 2), lag der Fokus der Studie nicht speziell auf Kindern oder Patienten mit ADEM-Diagnose. Zweitens: Während der multizentrische Ansatz mit Beteiligung von 11 universitären Fachabteilungen eine potentielle Stärke darstellen kann, so besteht dadurch auch ein Verzerrungsrisiko durch eine vermehrte Heranziehung von stärker betroffenen Patienten. Dieses Risiko wohnt allerdings allen in tertiärer Versorgung durchgeführten Studien inne und kann nicht vollständig ausgeschaltet werden. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass alle beteiligten Zentren auch eigene Fachabteilungen für ambulante neuroinflammatorische Patienten haben und die Teilnehmer sowohl stationär als auch ambulant waren. Schließlich ist die Aufnahmeschwelle in Deutschland niedrig, wo die öffentliche Gesundheitsversorgung gut zugänglich ist. Tatsächlich wurde bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten ein milder Krankheitsverlauf festgestellt (s. Einzelheiten dazu in Teil 2).

Es liegt eine Diskrepanz vor zwischen dem Fehlen von MOG-IgG in der MS-Kontrollgruppe in dieser Studie und der Tatsache, dass MS von den damals behandelnden Ärzten unter den 16/45 (35,6 %) MOG-IgG-positiven Patienten zumindest einmal vermutet wurde, wie in Teil 2 dieser Serie dargestellt. Diese Diskrepanz unterstreicht den Unterschied in diagnostischer Präzision zwischen genau definierten Studienkohorten mit Teilnehmern, die in Fachzentren diagnostiziert wurden und der täglichen klinischen Praxis der primären und sekundären Versorgung. Diese Überlegung wird von der Tatsache gestützt, dass MS ursprünglich bei 11 dieser 16 Patienten in Betracht gezogen wurde, trotz des Fehlens eines liquorbeschränkten OCB, einem diagnostischen Kennzeichen für MS (s. dazu Teil 2). Ähnlich dazu hatten die 10 MOG-IgG-positiven Patienten, die formal

die McDonald-Kriterien von 2010 für MS erfüllten keine OCBs. Darüberhinaus hatten 11 der vermuteten MS-Patienten LETM-Läsionen, die bei MS meist nicht vorliegen, und 11 erfüllten Barkhofs MRT-Kriterien für MS nicht. Schließlich erfüllten 6 Patienten, bei denen zuvor MS vermutet worden war, die McDonald-Kriterien von 2010 nicht (s. Teil 2 [36]). Mit der Entdeckung von AQP4-IgG, MOG-IgG, N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor-IgG und einer Vielzahl oft nicht paraneoplastischer Autoantikörper, die bei akuten Entzündungen des ZNS im Verlauf der letzten Dekade festgestellt wurden, einschließlich Patienten mit primärer oder sekundärer Demyelinisierung, wird immer offensichtlicher, dass nicht alle Patienten mit wiederkehrenden ZNS-Erkrankungen möglicherweise autoimmunen Ursprungs unter klassischer MS leiden - selbst wenn sie formal die „positiven“ klinisch-radiologischen MS-Kriterien erfüllen. Bei 50 % der MOG-IgG-positiven Patienten in dieser Studie lag eine klinische oder radiologische Beteiligung des Gehirns zusätzlich zur ON und/oder Myelitis vor und die Barkhof- und McDonald-Kriterien für Multiple Sklerose (MS) wurden von 15 % bzw. 33 % erfüllt, wie in den Teilen 2 und 3 dieser Serie beschrieben. MOG-IgG-positive Patienten, bei denen die Erkrankung mit einer isolierten Hirn- oder Hirnstambeteiligung beginnt, stellen eine besondere Herausforderung dar. Mehr und mehr Bedeutung kommt daher der sorgfältigen Berücksichtigung des „negativen“ Kriteriums des Ausschlusses anderer Diagnosen zu („keine bessere Erklärung“), die Teil des aktuellen Konsenskriterien einer Diagnose für MS sind. Es legt auch die Wiederaufnahme der Liquoruntersuchung als Diagnosekriterium für MS nahe zur Verbesserung der Diagnosegenauigkeit bei Patienten mit vermuteter MS, wie bereits von verschiedenen Seiten vorgeschlagen.

Es ist klinisch relevant, dass 15/28 (53,6 %) der MOG-IgG-positiven Patienten mit Myelitis-Vorgeschichte in dieser Studie wiederkehrende Myelitsanfälle erlitten. Berücksichtigt man lediglich MOG-IgG-positive Patienten mit isolierter Myelitis, so hatten 4/6 wiederkehrende Myelitis und zwei monophasische Myelitis. Das legt nahe, dass ein MOG-IgG-Test sowohl bei Patienten mit monophasischer als auch mit wiederkehrender Myelitis in Betracht gezogen werden sollte. Auf ähnliche Weise wurde MOG-IgG sowohl in Patienten mit einem einzigen ON-Anfall als auch mit wiederkehrender ON festgestellt.

Während auf die Behandlung mit IS bei einzelnen Patienten ein Rückgang der Rückfallquote folgte, wie in Teil 2 dieser Serie dargestellt, konnte in dieser Studie keine eindeutige Wirkung von IS auf mediane MGO-IgG-Titer festgestellt werden. Dies ist jedoch nicht vollkommen überraschend: Obwohl unsere Studie eine der größten in ihrem Bereich ist, so können die Patientenzahlen trotzdem zu niedrig gewesen sein, um solche Wirkungen aufzudecken, besonders unter Berücksichtigung der zahlreichen Störfaktoren wie Krankheitsaktivität, Schwere des Anfalls, klinische Präsentation, Art und Dauer der Behandlung, medikamentenspezifische Latenzzeiten und Zeit seit dem Ausbruch der Krankheit. Prospektive Studien mit festen Entnahmeintervallen und definierten Therapien sind

dringend nötig um die Wirkung von Immuntherapie auf MOG-IgG-Titer und deren Auswirkungen auf Krankheitsentwicklung und -prognose in konkreter Weise einschätzen zu können.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend liefert diese Studie Nachweise für eine potentielle pathogene Rolle von MOG-IgG und damit für die Vorstellung, dass MOG-IgG eine eigenständige Krankheitsentität kennzeichnet, durch Untersuchung der folgenden Aspekte an der größten Patientenkohorte bisher:

- (i) eine enge Verbindung des MOG-IgG mit einem spezifischen klinischen Erscheinungsbild (ON und/oder Myelitis);
- (ii) ansteigende MOG-IgG-Titer im Serum im Verlauf akuter Anfälle;
- (iii) das Vorliegen von MOG-IgG im Liquor in frühen Phasen akuter Anfälle bei unbehandelten Patienten;
- (iv) Vorliegen von komplement-aktivierenden Anti-MOG-Antikörpern der IgG1-Unterkategorie sowohl im Serum als im Liquor;
- (v) Abwesenheit von AQP4-IgG, einer nachgewiesenen Ursache von Schädigungen an Optikusnerv und Rückenmark, bei MOG-IgG-positiven Patienten. Detaillierte klinische und paraklinische Daten waren für alle 50 MOG-IgG-positiven ON- und/oder Myelitis-Patienten in dieser Studie verfügbar und werden in den Teilen 2, 3 und 4 dieser Serie umfassend analysiert.

Verwendete Abkürzungen

	EN	DE
ADEM	acute disseminated encephalomyelitis	akute disseminierte Enzephalomyelitis
AI	antibody index	Antikörper-Index
AQP4	aquaporin-4	Aquaporin-4
CBA	cell-based assay	zellbasiertes Assay
CSF	cerebrospinal fluid	Liquor
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	enzym-gekoppeltes Immunassay
IgG	immunoglobulin G	Immunglobulin G oder Gammaglobulin
IM	immunomodulatory	immunmodulierend
IS	immunosuppressive	immunsuppressiv
IVIG	intravenous immunoglobulins	intravenöse Immunglobuline
IVMP	intravenous methylprednisolone;	intravenöses Methylprednisolon
LETM	longitudinally extensive transverse myelitis;	längs ausgedehnte transverse Myelitis
LP	lumbar puncture	Lumbalpunktion
MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein;	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MS	multiple sclerosis	Multiple Sklerose
NMO	neuromyelitis optica	Neuromyelitis optica
NMOSD	neuromyelitis optica spectrum disorder	Erkrankung(en) des Formenkreises der NMO
OCB	oligoclonal bands	oligoklonale Banden
OCT	optical coherence tomography;	optische Kohärenztomografie
ON	optic neuritis	Optikusneuritis
PLEX oder PEX	plasma exchange	Plasmaaustausch
PPMS	primary progressive MS	primär progrediente MS
QAib	albumin CSF/serum quotient;	Albuminquotient Liquor/Serum
QIgG	IgG CSF/serum quotient;	IgG-Quotient Liquor/Serum
RRMS	relapsing remitting MS;	schubförmig remittierende MS
SPMS	secondary progressive MS	sekundär progrediente MS

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 für den Originalartikel

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.

Quellen für die anderen Beiträge dieser Serie

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.

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.

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.