

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

Teil 2: Epidemiologie, klinisches Erscheinungsbild, radiologische und labormedizinische Merkmale, Wirkung der Behandlung, Langzeitverlauf

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, Pache F, Stich O, Beume L, Hu \ddot{u} mmert MW, et al.¹

Zusammenfassung in deutscher Sprache

Kurzfassung

Seit Jahren wird eine eigenständige Rolle des MOG-IgG bei einer Minderheit von Patienten mit entzündlichen Erkrankungen des ZNS vermutet. Ziel dieses Teils der Studie ist es, die epidemiologischen, klinischen, radiologischen, den Liquor betreffenden und elektrophysiologischen Merkmale einer Gruppe von 50 MOG-IgG-positiven Patienten mit Optikusneuritis (ON) und/oder Myelitis zu beschreiben sowie das Auftreten von Anfällen und den langfristigen Verlauf.

Dazu wurden Patienten aus mehreren europäischen Einrichtungen retrospektiv untersucht. Frauen waren 2,8 Mal häufiger betroffen als Männer. In 80% der Fälle traten Rückfälle auf, mit einer mittleren Dauer bis zum ersten Rückfall von 5 Monaten. Die auf das Jahr bezogene Häufigkeit lag bei 0,92. Bei 40% der Patienten führte die Erkrankung zu einer schwerwiegenden Behinderung, schwerer Sehbeeinträchtigung oder funktioneller Blindheit (36%) oder stark eingeschränkter Gehfähigkeit durch Lähmung oder Bewegungsstörung (25%) als häufigste Folgen. Funktionelle Erblindung eines oder beider Augen trat bei rund 70% während mindestens einem ON-Anfall auf. Kontrastverstärkung der Sehnervenscheide wurde bei mehreren Patienten nachgewiesen. Bei akuter Myelitis traten Fehlempfindungen und Schmerzen bei 70% auf und waren somit neben Tetra-/Paraparese die häufigsten Symptome. Längs ausgedehnte Rückenmarksläsionen waren häufig, kurze Läsionen traten bei 44% mindestens einmal auf. Bei 41% traten ON und Myelitis gleichzeitig auf. Klinische oder radiologische Beteiligung des Gehirns, Hirnstamms oder Kleinhirns wurde bei 50% nachgewiesen. Zu den nicht den Sehnerv oder das Rückenmark betreffenden Symptomen gehörten therapieresistente Übelkeit und Erbrechen sowie Ateminsuffizienz (mit tödlichem Ausgang bei einem Patienten). Liquorpleozytose (teilweise neutrophil) wurde bei 70% nachgewiesen, oligoklonale Banden (OCB) bei lediglich 13%, eine Fehlfunktion der Blut-Liquor-Schranke bei 32%. Die Wingerchuk-Kriterien für NMOSD von 2006 und 2015 sowie die Barkhof- und McDonald-Kriterien für multiple Sklerose (MS) wurden von 28% bzw. 32%, 15% und 33% erfüllt. MS war in 36% der Fälle vermutet worden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung einer vorwiegend kaukasischen Gruppe von Patienten widersprechen deutlich der Auffassung, dass MOG-IgG eine mildere und in der Regel monophasische Variante der NMOSD kennzeichnet. Die häufigen Rückfälle, der oft schwere Krankheitsverlauf und

¹ siehe Quellenangabe zur Artikelserie am Ende des Beitrags

die kurze Dauer bis zum zweiten Anfall lassen die prophylaktische Anwendung von langfristigen Therapien angemessen erscheinen.

Fragestellung

Das erkenntnisleitende Interesse der vierteiligen Artikelserie über „MOG-IgG bei NMO und verwandten Erkrankungen“² – deren zweiter, 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 ZNS, vor allem bei Erkrankungen, die bisher zum Teil dem Formenkreis der NMO (NMOSD) zugeschrieben wurden.

Wie bekannt, wurde in neueren Studien bei einer Minderheit von NMOSD-Patienten sowie Patienten mit isolierter Optikusneuritis (ON) oder isolierter längs ausgedehnter transverser Myelitis (LETM) der Antikörper MOG-IgG nachgewiesen. Dies bisher nahezu ausschließlich bei Patienten, bei denen keine Antikörper gegen Aquaporin 4 (AQP4-IgG) festgestellt wurden. Da sowohl die Struktur der angegriffenen Zellen – der Wasserkanal AQP4 besteht aus Astrozyten, das MOG aus Oligodendrozyten – und damit der Krankheitsmechanismus und die Art der verursachten Gewebeschädigungen unterschiedlich sind, stellt die Frage, ob die durch das MOG-IgG ausgelösten Formen nicht ein eigenes Krankheitsbild darstellen.

Im Gegensatz zu den bisher durchgeführten klinischen Studien über MOG-IgG, die durch relativ kleine Gruppengrößen, kurze Beobachtungszeiten und Teilnahme von vorrangig oder ausschließlich asiatischen Patienten beschränkt waren, umfasst vorliegende Studie eine große Gruppe von 50 Patienten mit MOG-IgG-positiver ON und/oder LETM, die fast ausschließlich kaukasischer Herkunft sind. Da der Krankheitsmechanismus möglicherweise auch genetische Aspekte hat, kann letzteres von Bedeutung sein.

² siehe Quellenangabe zur Artikelserie am Ende des Beitrags

Der vorliegende zweite Teil der Artikelserie berichtet über

- (i) Epidemiologie³
- (ii) klinische Vorstellung bei Ausbruch
- (iii) Krankheitsverlauf
- (iv) Dauer bis zum zweiten Anfall
- (v) Art und Häufigkeit der Anfälle
- (vi) MRT-Ergebnisse für Gehirn, Sehnerv und Rückenmark
- (vii) Ergebnisse der Liquoruntersuchung
- (viii) Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen (VEP⁴, SSEP⁵)
- (ix) Art und Häufigkeit begleitender Autoimmunitäten
- (x) Art und Häufigkeit vorangegangener Infektionen
- (xi) Zusammenhang zu Neoplasien
- (xii) Zusammenhang mit Schwangerschaft und Geburt
- (xiii) Behandlung von akuten Anfällen und Behandlungserfolg
- (xiv) Behandlungserfolg von langfristigen Behandlungen
- (xv) langfristige Prognose

Zusätzlich wurde ausgewertet, ob und inwiefern MOG-IgG-positive Patienten mit ON oder/und Myelitis den Diagnosekriterien für NMO von 2006⁶, den revidierten Kriterien für NMOSD von 2015⁷ bzw. Barkhofs und/oder McDonalds Diagnosekriterien für multiple Sklerose entsprechen.

Methode

Die Patienten

Es wurden die klinischen und paraklinischen Daten von 50 MOG-IgG-positiven Patienten rückwirkend ausgewertet. Sie stammen aus 12 nicht-

³ Lehre der Verbreitung von Krankheiten unter einer Bevölkerung, deren Ursachen und Folgen

⁴ visuell evozierte Potentiale

⁵ somatosensibel evozierte Potentiale

⁶ s. Literaturangaben, Wingerchuk u.a., 2006

⁷ s. Literaturangaben, Wingerchuk u.a., 2015

pädiatrischen Zentren in Europa, von denen acht Einrichtungen der Neuromyelitis Optica Studiengruppe NEMOS⁸ angehören. Als Testsysteme für MOG-IgG wurden Lebendzellen-CBAs⁹ verwendet, wie in Teil 1 der Artikelserie beschrieben.

Fallstudien

Zusätzlich zu den beschreibenden statistischen Analysen enthält dieser Artikel in der englischen Fassung detaillierte Fallberichte über alle Teilnehmer. Die Autoren begründen dies damit, dass bisher wenige Studien über MOG-IgG vorliegen und Fallstudien einen unmittelbaren Eindruck dieser seltenen Erkrankung vermitteln können, mehr als rein statistische Angaben, andererseits aber auch, weil die sinnvolle Beschreibung des Behandlungserfolgs und langfristigen Verlaufs nur in dieser Form möglich ist, berücksichtigt man die Seltenheit der Krankheit und den kurzen Zeitraum, seitdem aussagekräftige MOG-IgG-Test verfügbar sind.

Ergebnisse

Epidemiologie (FN)

Von den 50 MOG-IgG-positiven Patienten waren 37 Frauen. Das mediane¹⁰ Alter bei Ausbruch der Krankheit lag bei 31 Jahren, bei den 32 Patienten, die nur mit ON überwiesen wurden, höher (35,5 Jahre) als bei den 18 anderen (28,5 Jahre). Die Erkrankung kann sowohl in früher Jugend als auch im fortgeschrittenen Alter auftreten, vier Patienten waren bei ihrem ersten Anfall unter 12, acht unter 18, drei 60 oder mehr Jahre alt. 49 Patienten waren kaukasischen, einer asiatischen Ursprungs.

⁸ Neuromyelitis Optica Studiengruppe, <https://nemos-net.de>

⁹ CBA, engl. Abkürzung für *cell based assay*, zellbasiertes Testsystem

¹⁰ 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).

Die durchschnittliche Beobachtungsdauer der Patienten lag bei 75 ± 46 Monaten (in einem Bereich von 1 - 507 Monaten). Wie zu erwarten – da viele MOG-IgG-positive Patienten ON und Myelitis erst in einem zweiten Moment ausprägen – war die Beobachtungsdauer bei den 22 Patienten, die sowohl ON als auch Myelitis aufwiesen, mit 88 Monaten im Schnitt länger als die 64 Monate bei den 28 Patienten, die entweder ON oder Myelitis aufwiesen.

Krankheitsverlauf

Vierzig der 50 MOG-IgG-positiven Patienten erlitten Rückfälle. Der Anteil der Patienten mit monophasischem Verlauf nahm mit der Dauer der Beobachtungszeit ab. Von den 14 Patienten, die länger als acht Jahre, also sehr lange beobachtet wurden, erlitten 13 Patienten Rückfälle. Im Umkehrschluss erscheint die mediane Beobachtungszeit bei Patienten, die nur einen Anfall erlitten, mit 36 Monaten kürzer als bei den Patienten, die Rückfälle erlitten (52 Monate).

Die Symptome entwickelten sich in der großen Mehrzahl der Fälle entweder akut oder subakut; eine progressive Verschlimmerung der Symptome war sehr selten und trat nur bei Myelitis auf.

Klinische Vorstellung bei Ausbruch der Erkrankung

Insgesamt wurden für 50 Patienten 276 klinisch auffällige Anfälle dokumentiert. 205 davon betrafen den Sehnerv, 73 das Rückenmark, 20 das Stammhirn, 3 das Kleinhirn, 9 das Großhirn. 44 der 50 Patienten (88%) erlitten mindestens eine akute ON, 28 (56%) mindestens eine akute Myelitis, 12 (24%) mindestens einen Stammhirn-Anfall, 2 (4%) akute Zerebellitis¹¹ und 7 (14%) akute supratentorielle Enzephalitis¹². Zum Zeitpunkt der jeweils letzten Untersuchung waren bei 26 der 50 Patienten mindestens zwei verschiedene klinische Syndrome entweder gleichzeitig oder in Folge aufgetreten. Von diesen 26 waren bei 22 Patienten (85%) sowohl ON als auch Myelitis aufgetreten. Bei weiteren 22 Patienten lag ON, aber keine Myelitis vor (mit Rückfällen bei 15

¹¹ Entzündung des *Cerebellum*, des Kleinhirns

¹² Entzündung des über dem *Tentorium*, der Trennschicht zwischen Klein- und Großhirn befindlichen Teils des Gehirns, also des Großhirns

Patienten = 68%), bei 6 Myelitis, aber keine ON (mit Rückfällen in 4 Fällen, alle LETM). Myelitis und ON (mit oder ohne zusätzlicher Beeinträchtigung von Stammhirn oder Gehirn) traten gleichzeitig mindestens einmal bei 9 von den 22 Patienten auf, bei denen sowohl Myelitis als auch ON vorlag.

Insgesamt trat bei 16 der 50 Patienten der Gesamtgruppe mindestens ein Anfall auf, der mehr als ein Syndrom betraf. Während im Verlauf von 15 Myelitis-Anfällen (ohne ON) bei 11 Patienten Anzeichen und Symptome einer simultanen Beteiligung von Gehirn oder Stammhirn festgestellt wurde, wurde eine ähnliche Beteiligung nur bei einem ON-Anfall (ohne Myelitis) bei einem Patienten festgestellt. Klinisch unauffällige Beteiligung des Rückenmarks, Gehirns oder Stammhirns wurde bei weiteren Patienten durch MRT nachgewiesen.

Symptome der akuten Myelitis

Zu den Symptomen, die bei Anfällen von Myelitis mindestens einmal auftraten, gehörten unvollständige Lähmung aller vier Gliedmaßen bei 8, der Beine bei 14, halbseitige Lähmung bei 2 und Lähmung eines Glieds ebenfalls bei 2 von jeweils 29 Patienten. Die Lähmung war mindestens einmal schwer (BMRC¹³ Grad ≥ 2) bei 6 der 29 Patienten. Schmerz und Mißempfindungen während des Anfalls traten bei 19 Patienten auf, bei 15 lediglich Empfindungsstörungen. Zu den Empfindungsstörungen gehörte das Lhermitte-Zeichen. Fehlfunktionen von Blase, Darm und Sexualorganen traten bei 20 von den 29 Patienten mindestens einmal auf.

Symptome der akuten ON

Bei 36 von 39 Patienten (92%) stand die ON in Zusammenhang mit nachlassender Hochkontrastsehschärfe, die durch eine Snellen-Sehtafel¹⁴ festgestellt wurde.

Die meisten ON-Patienten berichteten über Schmerzen hinter dem Augapfel und/oder Schmerzen bei Augenbewegung.

¹³ Skala des British Medical Research Council zur Bewertung der Muskelstärke

¹⁴ Sehtest mit Snellen-Haken (**E**), bei denen der Prüfling erkennen muss, wo die Öffnung des Hakens hinzeigt

Funktionelle Blindheit (definiert als Sehschärfe $\leq 0,1$) in einem oder beiden Augen trat in Zusammenhang mit einem Anfall bei 27 der 39 Patienten auf, eine Sehschärfe von $\leq 0,5$ lag bei 33 von ihnen vor. Beide Augen waren bei 22 von 43 Patienten betroffen, ein Skotom¹⁵ wurde bei 23 der 25 Patienten mit verfügbaren Daten dazu festgestellt.

Andere Symptome

Den Hirnstamm betreffende Symptome traten bei 12 MOG-IgG-positiven Patienten auf. Diese Untergruppe ist in Teil 3 der Artikelserie gesondert beschrieben. Ateminsuffizienz trat zwei Mal durch Entzündung des Hirnstamms und einmal durch Myelitis bedingt auf und nahm in einem der beiden Fälle tödlichen Verlauf. Bei zwei Patienten lagen Anzeichen und Symptome vor, die auf eine Beteiligung des Kleinhirns hinwiesen: Glieder-, Gang und Standataxie mit oder ohne begleitender Sprachstörung.

Großhirnläsionen traten bei 7 Patienten auf. Diese Patienten litten unter (häufig schweren) Kopfschmerzen, Fatigue, psychomotorischer Verlangsamung, Orientierungslosigkeit, beeinträchtigtem Bewusstsein/Schläfrigkeit, Hemihypästhesie¹⁶, Meningismus¹⁷ und Photophobie¹⁸.

Vorstellung bei Krankheitsbeginn

ON war eindeutig die häufigste Erscheinung bei Krankheitsbeginn und trat bei 37 von 50 Patienten (74%) auf, gefolgt von Myelitis (17 von 50, 34%), Hirnstamm-Enzephalitis (4 von 50, 8%) und Symptomen, die Läsionen in Gehirn (3 von 50, 6%) und Kleinhirn (1 von 50, 2%) zugeschrieben werden können. Bei einigen Patienten traten die Schädigungen bei Krankheitsbeginn isoliert an einer Stelle auf: isolierte ON bei 32 von 50 Patienten (64%), isolierte Myelitis bei 9 (18%).

¹⁵ verminderte Sensibilität eines Teilbereichs des Sichtfeldes

¹⁶ die *Hypästhesie*, herabgesetzte Empfindlichkeit der Berührungs- und Drucksensibilität der Haut; als *Hemihypästhesie* bezeichnet, wenn sie nur auf einer Körperseite auftritt

¹⁷ schmerzhafte Nackensteifigkeit durch Reizung und Erkrankung der Hirnhäute

¹⁸ Lichtscheu als Folge von neurologischen Krankheitszuständen wie Migräne oder Entzündungen im Augenbereich

Gleichzeitige ON und Myelitis trat bei 5 von 50 Patienten (10%), in insgesamt 4 weiteren Fällen trat Myelitis gleichzeitig mit einer Form von Enzephalitis auf. Klinische Anzeichen für ein Auftreten an mehreren Stellen lagen daher bei Krankheitsbeginn bei 8, bei Berücksichtigung der gesamten Beobachtungsdauer bei 16 der 50 Patienten vor.

Untersucht man die Untergruppe der 26 Patienten, bei denen später multiple Erscheinungen festgestellt wurden, so hatte die Erkrankung bei 17 von ihnen als isoliertes Syndrom begonnen (ON bei 12, Myelitis bei 5). Bei 4 Patienten als simultane ON und Myelitis, bei 4 weiteren Patienten mit Beteiligung einer Enzephalitis.

In der Untergruppe der Patienten, die bei der letzten Kontrolle Wingerchuks Konsenskriterien für NMO von 2006¹⁹ erfüllten, wurden beim ersten Anfall bei 3 von 14 Patienten gleichzeitig ON und Myelitis festgestellt (mit oder ohne Beteiligung des Gehirns); bei 3 von 8 Patienten mit ON bei Krankheitsbeginn (einschließlich von 2 der 3 Fälle simultaner ON und Myelitis) betraf die ON beide Augen.

Der erste Anfall betraf beide Augen bei 15 von 37 aller Patienten mit ON bei Krankheitsbeginn.

Der erste Myelitis-Anfall war bei 5 Patienten durch Tetraparese, bei 6 durch Paraparese gekennzeichnet. Bei 5 weiteren Patienten zeitigte die Myelitis lediglich sensorische und/oder vegetative Symptome. Bei 2 Patienten war Ateminsuffizienz unter den Vorstellungssymptomen.

Dauer bis zum zweiten Anfall

Lediglich 5 Monate betrug die Dauer zwischen dem ersten und dem zweiten Anfall. Es gab keinen nennenswerten Unterschied zwischen Patienten mit ON oder Myelitis beim ersten Anfall. Der Abstand zwischen dem ersten und zweiten Anfall war bei Patienten geringfügig höher, die sich vom ersten Anfall voll erholt hatten.

Vorstellung beim zweiten Anfall

ON war auch beim zweiten Anfall die häufigste Erscheinung, insgesamt bei 23 Patienten, entweder in isolierter Form oder in Verbindung mit

¹⁹ s. Literaturangaben, Wingerchuk u.a., 2006

anderen Syndromen. Zu den anderen Vorstellungen gehörten isolierte Myelitis in 12 Fällen, isolierte supratentorielle Enzephalitis in 1 Fall, Myelitis mit Beteiligung des Gehirns oder Hirnstamms in 2 Fällen und simultane ON und Myelitis mit Beteiligung des Gehirns in 1 Fall.

Die Erstvorstellung hatte hohen Voraussagewert für den zweiten Anfall: bei 18 von 25 Patienten, die ursprünglich mit isolierter ON vorstellig geworden waren, verlief der zweite Anfall ebenfalls als isolierte ON. Ähnlich war bei 6 von 8 Patienten der zweite Anfall auch isolierte Myelitis.

Bemerkenswert ist, dass beide Sehnerven früh im Krankheitsverlauf betroffen waren: Bei 6 von 10 Patienten mit verfügbaren Daten, die im ersten Anfall von einseitiger ON betroffen gewesen waren, betraf der zweite Anfall das vorher nicht betroffene Auge (oder beide Augen). Insgesamt waren bei 21/34 ON-Patienten beide Sehnerven bereits mit dem zweiten Anfall betroffen.

Jährliche Rückfallquote

Bei Berücksichtigung aller Patienten mit einer Beobachtungsdauer von einem Jahr oder mehr betrug die mediane Rückfallquote ARR²⁰ pro Jahr 0,83 (in einem Bereich von 0,05 - 6,92) in der Gesamtgruppe von 39 Patienten und 0,92 (in einem Bereich von 0,05 - 6,92) in der Untergruppe der 34 Patienten mit Rückfällen. Die ARR-Quote lag bei Patientinnen mit 0,92 höher als bei männlichen Patienten mit 0,53. Am höchsten lag die mediane ARR-Quote mit einem Wert von 1,17 bei multiphasischen Patienten mit ON und Myelitis.

Ergebnisse des Hirn-MRTs

Supratentorielle MRT-Anomalien bei Ausbruch der Krankheit wurden bei 17 von 48 Patienten nachgewiesen, infratentorielle²¹ MRT-Schädigungen bei 7 von 48.

²⁰ engl., *annualized relapse rate*, auf das Jahr umgerechnete Häufigkeit von Rückfällen

²¹ 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

Berücksichtigt man nicht nur das erste, sondern sämtliche MRTs, so wurden bei supratentorielle Schädigungen mindestens einmal bei 22 von 47 Patienten, Schädigungen des Hirnstamms bei 14 von 48 und des Kleinhirns bei 6 von 48 Patienten nachgewiesen.

Ergebnisse des Sehnerven-MRTs

Anzeichen für ON im MRT wurden bei mindestens 24 der 44 Patienten nachgewiesen, für die Daten verfügbar waren. Intraorbitale Schwellung des Sehnerven wurde bei 13 von 21 Patienten mindestens einmal festgestellt, Verstärkung durch Kontrastmittel bei 20 von 21 Patienten. Eine längs ausgedehnte Schädigung des Sehnerven über mehr als die Hälfte der Länge (bei 6 Patienten) und/oder eine Beteiligung des Chiasma²² (bei 4 Patienten), zwei Merkmale, die bisher als typisch für AQP4-IgG-positive NMO angesehen wurden, wurden während akuter ON bei 8 von 26 Patienten mit verfügbaren Daten nachgewiesen. Bemerkenswert ist besonders, dass bei 11 von 28 Patienten (39,3%) mit verfügbaren Daten während der akuten ON eine Gadoliniumkontrastverstärkung²³ innerhalb der Nervenscheide und der unmittelbar umliegenden Orbitalgewebe vorlag. Dieser Anteil kann höher liegen, denn bei einigen anderen Patienten war kein orbitales MRT nach Kontrastmittelverabreichung durchgeführt worden oder dessen Ergebnisse lagen nicht vor.

Ergebnisse des Rückenmarks-MRTs

MRT-Anzeichen für eine Entzündung des Rückenmarks fanden sich bei 29 der 44 Patienten für die betreffende Daten vorlagen, darunter bei 27 der 28 Patienten mit einer Myelitis-Krankengeschichte. Ein Rückenmarks-MRT wurde bei den 16 Patienten durchgeführt, bei denen keine Myelitis klinisch auffällig geworden war. Bei zweien zeigte sich eine Schädigung des Rückenmarks über 2 Segmente.

²² das *Chiasma opticum*, Kreuzungsstelle der Sehnerven

²³ das *Gadolinium*, erhöht die Kontrastunterschiede zwischen verschiedenen Geweben bei MRT-Untersuchungen; Gadolinium reichert sich in frischen Läsionen an, in alten nicht; Kontrastverstärkung im Liquor oder Gehirn kann Anzeichen für eine Überwindung der Blut-Hirn- bzw. der Blut-Liquor-Schranke und damit für eine Anomalie, z.B. Entzündung sein

Rückenmarksschädigungen mit einer Ausdehnung von drei oder mehr Wirbelsegmenten, sogenannte LETM-Läsionen²⁴ wurden bei 21 von 29 Patienten mindestens einmal festgestellt, davon 11 Mal bei den 17 Patienten, deren erster Anfall eine akute Myelitis gewesen war. Im Gegensatz dazu lagen bei 8 Patienten über die gesamte Beobachtungszeit ausschließlich kurze Schädigungen vor, sogenannte NETM-Läsionen²⁵. Von potentiell Interesse für die Differentialdiagnose ist, dass bei 6 von 17 Patienten, deren erster Anfall eine akute Myelitis gewesen war, eine oder mehrere NETM-Läsionen, aber keine LETM-Läsion vorlagen. Berücksichtigt man alle verfügbaren MRTs, so waren die Rückenmarksschädigungen während akuter Myelitsanfälle bei 12 von 27 Patienten kürzer als drei Segmente. Schwellungen des Rückenmarks wurde bei 19 von 27 Patienten mindestens einmal festgestellt, Kontrastverstärkung bei 19 von 28. Die Verortung der Läsionen im Rückenmark war bei 23/28 Patienten mindestens einmal in der Halswirbelsäule, bei 21/28 Patienten in der Brustwirbelsäule, bei 6/27 in der Lendenwirbelsäule. Berücksichtigt man alle verfügbaren Rückenmarksaufnahmen, so waren 44 von jeweils 81 Läsionen auf zervikaler, 31 auf thorakaler und 7 lumbaler Ebene verortet. Allerdings wurden nicht alle MRTs für die gesamte Länge der Wirbelsäule durchgeführt und für 18 Myelitsanfälle von 8 Patienten lagen keine MRT-Daten vor. Das MRT des Rückenmarks ergab in zwei Fällen während des Anfalls keinen Befund: in beiden Fällen waren die Symptome ausschließlich sensorisch (Parästhesien²⁶ in einem, Hypästhesien²⁷ und Dysästhesien²⁸ im anderen Fall).

²⁴ engl.: *longitudinally extensive transverse myelitis*, „längs ausgedehnte TM“

²⁵ engl.: *non-longitudinally extensive transverse myelitis*, Schädigung mit einer Länge < 3 Segmenten

²⁶ die *Parästhesie*, nicht schmerzhaftes Fehlempfinden ohne erkennbaren Reiz, meist als Kribbeln, „Ameisenlaufen“, Kälte oder Wärmeempfindung beschrieben

²⁷ die *Hypästhesie*, herabgesetzte Empfindlichkeit der Berührungs- und Drucksensibilität der Haut

²⁸ die *Dysästhesie*, allgemeiner Ausdruck für Empfindungsstörung der Haut, Oberbegriff der obigen u.a.

Insgesamt fünf asymptomatische Rückenmarksläsionen wurden bei zwei Patienten mit ON-Krankengeschichte ohne klinische Anzeichen für Myelitis festgestellt.

Bewertung im Licht der MRT-Kriterien für MS

Sieben der 46 MOG-IgG-positiven Patienten mit Myelitis und/oder ON und 7 von 26 der Patienten mit Gehirnschädigungen entsprachen Barkhofs MRT-Kriterien²⁹ für MS mindestens einmal.

Allerdings wiesen mindestens zwei dieser 7 Patienten auch typische NMOSD-Läsionen auf.

12 der 48 Patienten wiesen bei ihrem ersten Anfall ein MRT auf, das mit Patys MRT-Kriterien³⁰ übereinstimmt.

Intrathekale³¹ IgG-Synthese

Daten über oligoklonale Banden (OCB)³², die auf den Liquor beschränkt sind, waren für 45 der 50 Patienten verfügbar. Anzeichen für eine intrathekale Synthese lagen bei 6 der 45 Patienten vor und blieben auch bei einer zweiten Punktion positiv.

Die für MS-Patienten typische MRZ-Reaktion³³ wurde bei 11 MOG-IgG-positiven Patienten getestet und war in allen Fällen negativ.

Visuell evozierte Potentiale³⁴

Daten über visuell evozierte Potentiale (VEP) waren für 47 Patienten der Gruppe verfügbar. Eine verzögerte P100-Latenz³⁵ wurde bei 34

²⁹ s. Literaturangaben: Barkhof u.a., 1997

³⁰ s. Literaturangaben: Paty u.a., 1988

³¹ die intrathekale Antikörperproduktion meint die Antikörperproduktion im Liquor

³² die *oligoklonalen Banden*, engl. *OCB, oligoclonal bands*. In der isoelektrischen Fokussierung stellen sich Immunglobuline vom Typ IgG als Banden dar. Wenn sich im Liquor, verglichen mit dem Serum, vermehrte Banden zeigen, lässt dies den Schluss auf eine IgG-Synthese im ZNS zu. Dies ist ein Hinweis auf einen dort stattfindenden Entzündungsprozess.

³³ Masern-Röteln-Zoster-Reaktion: Bildung von intrathekalen IgG-Antikörpern; die MRZ-Reaktion ist bei 96% der MS-Patienten positiv

³⁴ Messung der elektrischen Ladung der Sehnerven nach visueller Reizung der Netzhaut zur Bewertung der Leitfähigkeit

³⁵ dabei wird Latenz (Laufzeit) und Amplitude (Erregbarkeit) unterschieden; bei Gesunden liegt die Latenzzeit bei 100

mindestens einmal festgestellt. Bei sechs weiteren Patienten war eine Prüfung nicht möglich, da die Potentiale durch schwere Schäden am Sehnerv vollständig verloren gegangen waren.

Nur 41 der 47 untersuchten Patienten hatten eine Vorgeschichte klinisch manifester ON, bei 31 von ihnen war die P100-Latenz verzögert. Die verbleibenden 6 waren Myelitis-Patienten (LETM in allen Fällen) ohne klinisch manifeste ON-Vorgeschichte. Drei von ihnen wiesen verzögerte P100-Latenzen in mindestens einem Auge auf, ein Hinweis darauf, dass subklinische Schädigungen des Sehnervs bei MOG-IgG-positiven Myelitispatienten relativ häufig sein können.

Somatosensibel evozierte Potentiale³⁶

Daten über somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) lagen für 39 Patienten vor, darunter 34 mit klinisch manifester Myelitis. SSEP erschienen bei 19 der 39 Patienten verzögert, mit verminderten Amplituden.

Auch hier bemerkenswert: bei 3 Patienten ohne klinisch auffällige Myelitis wurden SSEP-Anomalien nachgewiesen, die auf eine Rückenmarksschädigung hinweisen.

Diagnosekriterien für MS, NMO und NMOSD

Auf Grundlage der rein klinischen und radiologischen Kriterien – ohne also anzunehmen, die Seropositivität auf MOG-IgG stelle eine „bessere Erklärung“³⁷ dar – erfüllten 15 der 46 Patienten mit verfügbaren Daten die aktuellen Diagnosekriterien für MS von McDonald von 2010³⁸.

Berücksichtigt man nur die Patienten mit sowohl ON als auch Myelitis, so erhöht sich dieser Anteil von einem Drittel auf die Hälfte,

berücksichtigt man nur Patienten mit Rückfällen, so steigt er auf 44%.

Wingerchuks Kriterien für NMO von 2006³⁹ wurden von 14 von 22 der Patienten mit sowohl ON als auch Myelitis erfüllt. Von den 8 Patienten

³⁶ Messung der elektrischen Ladung von Nervenfasern der Schleifenbahn nach elektrischer Reizung eines peripheren Nerven zur Bewertung der Leitfähigkeit

³⁷ s. Literaturangaben: McDonald u.a. 2010

³⁸ ibid.

³⁹ s. Literaturangaben: Wingerchuk u.a. 2006

mit ON und Myelitis, die diese Kriterien nicht erfüllten, hatten zwei LETM-Läsionen, aber das erste Hirn-MRT erfüllte die Paty-Kriterien für MS; fünf erfüllten Patys Kriterien nicht, aber ihre Rückenmarksläsionen erstreckten sich über weniger als drei Wirbelsegmente; einer erfüllte die Paty-Kriterien und hatte keine LETM-Läsionen.

28 Patienten hatten entweder ON oder Myelitis, aber nicht beide Syndrome und erfüllten die NMO-Diagnosekriterien von 2006 somit nicht.

Die internationalen Konsenskriterien für NMOSD von 2015⁴⁰ wurden von 16 von 50 Patienten erfüllt, wenn man nicht davon ausgeht, dass MOG-IgG-Seropositivität an sich eine „alternative Diagnose“⁴¹ darstellt und nur die klinischen und radiologischen Merkmale berücksichtigt werden. Von diesen 16 Patienten hatten 15 ON und Myelitis und einer ausschließlich ON. Letzterer erfüllte die Kriterien trotz der Abwesenheit von Myelitis durch das Vorliegen einer Hirnstamm-Enzephalitis. Von den Patienten, welche die Kriterien von 2006 erfüllten, erfüllten 12 auch die Kriterien von 2015. 8 der 43 Patienten, für die Daten vorlagen, erfüllten sowohl die klinischen und radiologischen Kriterien für NMOSD von 2015 als auch die klinischen und radiologischen Daten für MS von 2010.

Frühere Diagnosen

Da erst seit kurzer Zeit verlässliche Tests für MOG-IgG verfügbar sind, wurden für die meisten Patienten ursprünglich andere Diagnosen gestellt als MOG-IgG-positive Enzephalomyelitis (EM). Bei 16 von 45 Patienten wurde eine MS-Diagnose mindestens einmal vermutet. Zu den weiteren vermuteten Diagnosen gehörten akute disseminierte Enzephalitis (ADEM), multiphasische disseminierte Enzephalitis, AQP4-IgG-negative NMO nach den Kriterien von 2006, AQP4-IgG-negative NMOSD nach den Kriterien von 2015, virale Enzephalitis, bakterielle Enzephalitis, paraneoplastische Enzephalitis, isolierte Vaskulitis des ZNS, CRION⁴², ZNS-Lymphom, Sarkoidose und andere.

⁴⁰ s. Literaturangaben: Wingerchuk u.a. 2015

⁴¹ *ibid.*

⁴² engl.: *chronic relapsing inflammatory optic neuropathy*

Tabelle 1 – Patienten und Diagnose

Diagnosekategorie	Anzahl (%)
ON und/oder MY	50/50 (100%)
ON	44/50 (88%)
MY	28/50 (56%)
Erfüllen Wingerchuks Kriterien von 2006 für NMO	14/50 (28%)
Erfüllen Kriterien von 2015 für NMOSD	16/50 (32%)
Erfüllen McDonalds Kriterien von 2010 für MS	15/46 (33%)
ON und MY	22/50 (44%)
Erfüllen Wingerchuks Kriterien von 2006 für NMO	14/22 (64%)
Erfüllen Kriterien von 2015 für NMOSD	15/22 (68%)
ON, keine MY	22/50 (44%)
Erfüllen Wingerchuks Kriterien von 2006 für NMO	0/22 (0%)
Erfüllen Kriterien von 2015 für NMOSD	1/22 (4,5%)
MY, keine ON	6/50 (12%)
Erfüllen Wingerchuks Kriterien von 2006 für NMO	0/6 (0%)
Erfüllen Kriterien von 2015 für NMOSD	0/6 (0%)

Begleitende Autoantikörper

Gleichzeitig existierende Autoantikörper lagen bei 19 von 45 Patienten vor, in 14 Fällen davon antinukleäre Antikörper (ANA). Keiner der 50 Patienten war positiv auf AQP4-IgG.

Begleitende Autoimmunerkrankungen lagen nur bei 4 von 47 Patienten vor, rheumatoide Arthritis (RA) in zwei Fällen, Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow in jeweils einem Fall. Ein weiterer Patient wies atopisches Ekzem und Asthma auf.

Vorangegangene Infektionen

Eine Infektion war dem Krankheitsausbruch bei mindestens 11 Patienten vorangegangen. Zu den Diagnosen zählten Erkältung, Halsschmerzen, Mandelentzündung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, „Infektion der Atemwege“, „fiebrige Infektion“ und, in einem Fall, eine Magen-Darm-Infektion mit positiver *Yersinia*-Serologie. Bei Berücksichtigung nicht nur des ersten, sondern aller Anfälle, ging eine Infektion dem Anfall in 15 von 37 Fällen voran.

Vorangegangene Impfungen

Bei einem Patienten ging dem Krankheitsausbruch eine Wiederimpfung gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Polio und Influenza zwei Wochen zuvor voran. Einzelheiten zu diesem Fall sind in Teil 3⁴³ der Artikelserie beschrieben. In einem zweiten Fall wurde der Patient 13 Tage vor Krankheitsausbruch gegen Diphtherie, Tetanus und Keuchhusten geimpft und bekam 2-3 Tage vor Beginn der Symptome Fieber. Beide Patienten wurden im Erwachsenenalter (19 und 47 Jahre) geimpft und ihr Krankheitsverlauf war rezidivierend.

Anfälle in Zusammenhang mit Schwangerschaft

Siebzehn Prozent (5/30) aller weiblichen Patientinnen im Alter von 15 oder mehr Jahren erlitten mindestens einen ON- oder Myelitis-Anfall während der Schwangerschaft oder unmittelbar nach der Geburt. Dies entspricht 50% (5/10) aller Patientinnen mit dokumentierter Schwangerschaft (für 9 Patientinnen liegen keine Daten vor) und allen 5 (von 5) Frauen im gebärfähigem Alter, die kurz vor, während oder nach dem Krankheitsausbruch schwanger wurden. Von insgesamt sieben Anfällen ereigneten sich drei während der Schwangerschaft und vier *post partum*. Unter den letzteren war es für drei Patientinnen der erste Anfall überhaupt. Die Erkrankung begann mit simultaner ON und LETM und begleitenden Schädigungen in Hirnstamm und Gehirn nur 6 Wochen nach der Geburt des ersten Kindes in einem Fall, mit einem Anfall einseitiger ON 3 Monate nach der Niederkunft und während des Stillens bei einer zweiten Patientin sowie mit beidseitiger ON 8 Monate nach Niederkunft und während des Stillens bei einer dritten. Bei einer vierten Patientin erfolgte ein LETM-Anfall in der 6.

Schwangerschaftswoche und einem ON-Anfall wenige Wochen nach der Niederkunft. Die Erkrankung hatte bei dieser Patientin allerdings bereits acht Jahre früher begonnen und in der Zwischenzeit hatten sich mehrere ON-Anfälle ereignet. Eine fünfte Patientin erlitt mindestens zwei ON-Anfälle während der Schwangerschaft, die gut auf IVMP⁴⁴ ansprachen; die Erkrankung hatte zwei Jahre zuvor begonnen. Bei drei der

⁴³ siehe Quellenangabe zur Artikelserie am Ende des Beitrags

⁴⁴ intravenös verabreichtes Methylprednisolon

Patientinnen ist der Verlauf rezidivierend, bei zweien sind bisher keine weiteren Anfälle aufgetreten, wenn auch die Nachbeobachtungszeit kurz ist und nur 6 bzw. 3 Monate beträgt. Insgesamt standen 7 der 23 Anfälle der drei rezidivierenden Patientinnen in Zusammenhang mit Schwangerschaft oder Niederkunft.

Behandlung von akuten Anfällen

Akute Anfälle wurden in 47/48 Fällen mindestens einmal mit hochdosiertem IVMP behandelt, in 19/48 Fällen mit PEX⁴⁵ und in 2 Fällen durch Immunadsorption (IA)⁴⁶.

Insgesamt wurden 136 dokumentierte Anfälle mit IVMP, 15 mit PEX und 25 mit sowohl IVMP als auch PEX – oder, in 5 Fällen davon, mit IA behandelt. 18 wurden überhaupt nicht behandelt. PEX oder IA wurden bei 20 ON-Anfällen, 16 Myelitis-Anfällen, 3 Anfällen gleichzeitiger ON und Myelitis und 1 reinen Hirnstammanfall angewendet.

Verlauf der akuten Anfälle

Daten über das Ergebnis von Anfällen lagen für 134 ON-Anfälle von 39 Patienten und 46 Myelitis-Anfälle von 23 Patienten vor. Bei den ON-Anfällen in 70 Fällen trat vollständige oder fast vollständige, in 54 partielle, in 10 keine oder fast keine Erholung ein. Bei den Myelitis-Anfällen trat 16 Mal vollständige oder fast vollständige, 30 Mal partielle, und kein Mal keine oder fast keine Erholung ein.

Bei der letzten Nachbeobachtung hatten sich 38 von 48 Patienten vollständig oder fast vollständig von mindestens einem Anfall erholt. Im Gegensatz dazu hatten 22 von 48 mindestens einen Anfall erlitten, auf den keine oder fast keine Erholung folgte. Während auf 62% (28 von 45) aller ersten Anfälle eine vollständige oder fast vollständige Erholung folgte, war der Anteil für alle folgenden Anfälle mit 41% (69 von 170) deutlich niedriger und fiel nach dem fünften Rückfall auf 26% (19 von 72).

⁴⁵ engl. Abk. PEX oder PLEX für *plasma exchange*: Plasmapherese, Plasmaaustausch

⁴⁶ bei der *Immunadsorption* wird das Blutplasma nicht durch fremdes Plasma ersetzt (s.o.) sondern gefiltert und wieder in den Körper zurückgeführt

Ergebnisse der Behandlung mit IVMP

Informationen über das Behandlungsergebnis lagen für 122 Anfälle vor, die mit IVMP ohne PEX behandelt wurden. In 61 Fällen folgte auf die IVMP-Therapie eine vollständige oder fast vollständige Erholung, in 54 Fällen eine teilweise Erholung, in 7 Fällen keine oder fast keine Erholung.

Bemerkenswert ist, dass bei 21 von 47 Patienten (44 %) auf das Absetzen oder Ausschleichen der Steroide mindestens einmal ein Wiederaufflackern der Symptome folgte. Um die Symptome in den Griff zu bekommen, wurde IVMP bei 17 von 48 Patienten mindestens einmal mit PEX oder IA⁴⁷ kombiniert oder hochdosiert zu PEX oder IA. Dies war bei 25 der insgesamt 276 Anfälle der Fall. Berücksichtigt man auch die Anfälle, die anschließend mit PEX behandelt wurden und geht man davon aus, dass die Anwendung von PEX nach IVMP einem teilweisen oder kompletten Scheitern der IVMP-Therapie entspricht, so folgte auf die IVMP-Therapie in 86 von 147 Fällen (58%) keine oder eine nur teilweise Erholung, während vollständige oder nahezu vollständige Erholung in 41% eintrat.

Ergebnisse der Behandlung mit PEX oder IA

Informationen über das Behandlungsergebnis lagen für 40 Anfälle vor, die nur mit PEX/IA oder mit PEX/IA in Zusammenspiel mit IVMP behandelt wurden. IA wurde bei fünf dieser Anfälle anstelle von PEX angewendet.

Nur PEX/IA wurde bei der Behandlung von 15 ON- und/oder Myelitis-Anfällen eingesetzt. Die mediane Anzahl von PEX/IA-Zyklen pro Anfall lag bei 5, in einem Bereich von 3 bis 11. In drei Fällen (20%) folgte auf die PEX-Behandlung eine vollständige oder nahezu vollständige Erholung, in 11 Fällen (73,3%) eine teilweise Erholung, in 1 Fall keine oder nahezu keine Erholung.

Zusätzlich dazu wurden 25 ON- und/oder Myelitis-Anfälle sowohl mit PEX/IA als auch mit IVMP therapiert. In 10 Fällen (40%) folgte darauf

⁴⁷ die *Immunadsorption*, Verfahren zur Entfernung von Autoantikörpern aus dem Blutplasma

eine vollständige oder nahezu vollständige Erholung, in 14 Fällen (56%) eine teilweise Erholung, in 1 Fall keine oder nahezu keine Erholung. Berücksichtigt man PEX/IA sowohl mit als auch ohne IVMP, so folgte auf die PEX-Behandlung in 13 Fällen (32,5%) eine vollständige oder nahezu vollständige Erholung, in 25 Fällen (62,2%) eine teilweise Erholung, in 2 Fällen (5%) keine oder nahezu keine Erholung.

IA wurde anstelle von PEX bei zwei ON-Anfällen des Patienten in Fallstudie 11 eingesetzt. Auf die Behandlung mit vier Zyklen IA folgte eine fast vollständige Erholung von einem ON-Anfall, bei dem zuvor IVMP nur vorübergehend angeschlagen hatte und von einem zweiten, bei dem IVMP gar nicht angeschlagen hatte, sowie ein rückfallfreier Zeitraum von drei Jahren. Der darauf folgende ON-Anfall schlug jedoch nur teilweise auf IVMP und vier Zyklen IA an. Der Grund für das unterschiedliche Behandlungsergebnis ist nicht bekannt, doch können bei IA, ebenso wie bei PEX, die Antikörpertiter ebenso wie der Zeitpunkt der Anwendung eine Rolle gespielt haben.

Auswirkungen nicht behandelter Anfälle

Nur 14 Anfälle von 11 Patienten wurden nicht mit Steroiden oder PEX/IA behandelt. Keine oder nahezu keine Erholung trat in zweien dieser Fälle ein, davon verlief einer tödlich. Eine teilweise Erholung wurde in 3 Fällen, eine vollständige oder fast vollständige Erholung in 9 Fällen verzeichnet. Die Gründe für die Nicht-Behandlung der Patienten bei akuten Anfällen war in allen Fällen nicht angegeben worden. Eine IVMP-Behandlung wurde von mindestens zwei Patienten einmal abgelehnt (keine Erholung in einem und vollständige Erholung im anderen Fall). Bei einem weiteren Patienten war eine Entscheidung für palliative Versorgung im Vorfeld getroffen worden; in mindestens einem Fall war die ON als leicht eingeschätzt und aus diesem Grund nicht behandelt.

Langfristige Therapien

Langfristige immunsuppressive (IS) oder immunmodulierende (IM) Medikamente wurden bei 35/49 Patienten mindestens einmal eingesetzt: Azathioprin (AZA) wurde bei 18, Methotrexat (MTX) bei 8, Rituximab bei 16, Glatiramacetat (GLAT) bei 5, Interferon-Beta (IFN-β)

bei 4, Natalizumab (NAT) bei 3, Ofatumumab bei 1, i.v. Immunglobuline (IVIG) bei 1, Mitoxantron bei 2, Ciclosporin bei 1, Mycophenolat-Mofetil bei 1 und orale Steroide 5 Patienten verabreicht. 14 Patienten (darunter 8 ohne Rückfälle bisher) haben nie eine IS-/IM-Behandlung bekommen.

AZA

Informationen über akute Anfälle während der AZA-Behandlung liegen für 17 der 18 damit behandelten Patienten vor. Die mediane Dauer der Behandlung lag bei 10 Monaten, in einem Bereich von 2 bis 101 Monaten.

Von diesen 17 Patienten erlitten 14 (82%) mindestens einen Anfall während der AZA-Behandlung. Insgesamt ereigneten sich 34 Anfälle über einen gesamten Behandlungszeitraum von 412 Monaten (ARR gesamt 0,99), mit einem Medianwert von 1 Anfall pro 1 Patienten. Bemerkenswert ist, dass 14 der 34 Anfälle (41%) in den ersten 6 Therapiemonaten stattfanden, also während der arzneimittelspezifischen Latenzperiode, davon 11 Anfälle bereits in den ersten 3 Monaten. Eine begleitende Behandlung mit oralen Steroiden oder, in einem einzigen Fall, PEX, fand nur bei 9 von 23 Patienten statt. Auffällig ist, dass die meisten Anfälle (12 von 14) in der AZA-Latenzzeit bei Patienten auftraten, die keine begleitende Behandlung bekommen hatten. Rückfälle traten nur bei einem der 14 Patienten mit begleitender Behandlung ein, hingegen bei 6 der 9 ohne begleitende Behandlung. In ähnlicher Weise erlitten 4 der 5 Patienten ohne Begleitbehandlung Rückfälle nach der Latenzzeit und 14 der 17 Anfälle in dieser Zeit betrafen Patienten ohne Begleitbehandlung. Berücksichtigt man die gesamte Behandlungsdauer, so bekamen 10 der 12 Patienten, die Rückfälle unter AZA erlitten, keine Begleitbehandlung und 26 von 31 Anfällen betrafen Patienten ohne Begleitbehandlung.

MTX

Informationen über akute Anfälle vor und während der Behandlung mit MTX lagen für 6 Patienten vor. Die mediane Dauer der Behandlung lag bei 10 Monaten, in einem Bereich von 2 bis 101 Monaten). Im Fall 13 (siehe den Teil *Fallstudien* ab Seite 37) erfolgte ein einzelner, wenn auch

schwerer und nicht remittierender Rückfall innerhalb von 134 Monaten MTX-Behandlung nach 3 vorangegangenen Anfällen in einem Zeitraum von 11 Monaten, einschließlich 9 Monaten kombinierter Behandlung mit AZA und oralen Steroiden.

Insgesamt fanden 5 Anfälle in 22,5 Jahren bei den mit MTX behandelten Patienten statt. Dies entspricht einer kumulativen ARR von 0,22. Diese Häufigkeit ist deutlich niedriger als der gleiche Wert (0,95) für die gesamte Gruppe der Patienten mit Rückfällen. Patient 1, der drei Anfälle innerhalb von 8 Monaten MTX-Therapie erlitt, ist der einzige Patient, bei dem die MTX-Behandlung gescheitert ist.

IFN- β

Kein Rückgang der Rückfallquote ARR wurde bei Behandlungen mit verschiedenen IFN- β -Präparaten festgestellt, die gegen den Verdacht auf multiple Sklerose verabreicht worden waren. Sowohl IFN- β -1a als auch IFN- β -1b führten zu einer Verminderung der Leukozytenzahl. Bei einigen Patienten führte der Beginn der INF-Therapie zu weiteren Rückfällen und einer deutlichen Zustandsverschlimmerung im MRT.

GLAT und NAT

Fünf Patienten wurden mit Glatirameracetat und drei mit Natalizumab gegen Verdacht auf multiple Sklerose behandelt. Insgesamt fanden 8 Anfälle in 80 Monaten Therapie mit GLAT statt, wobei ein Teil der Patienten bereits vor Beginn der Therapie seit längerer Zeit keine Rückfälle erlitten hatten.

Im Verlauf der insgesamt 29 Monate NAT-Behandlung traten vier Anfälle auf.

Rituximab und Ofatumumab

Auf die Behandlung mit Rituximab folgte eine Abnahme der Anfallshäufigkeit bei 3 von 9 Patienten für die ausreichende Daten vorlagen. Bei den anderen 6 Patienten wurden einer oder mehrere Anfälle während der Therapie festgestellt, von denen sich die meisten kurz nach der Rituximab-Infusion ereigneten. Das erinnert an die frühen Anfälle, die AQP4-IgG-positive NMO-Patienten erlitten, die mit diesem

Medikament behandelt wurden. Zwei Rückfälle ereigneten sich am Ende der Dosierung.

Ein einzelner Patient wurde mit **Ofatumumab** behandelt. Bei diesem Patienten sank die jährliche Rückfallquote von 2,1 auf 0,66.

Mitoxantron und andere seltene Therapien

Jeweils ein Patient wurde mit Mitoxantron, Fingolimod, Ciclosporin, Dimethylfumarat und IVIG behandelt, teilweise im Zusammenhang mit anderen Therapien und ohne eindeutiges Ergebnis.

Langfristiges Ergebnis

Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung war bei 21 der 38 ON-Patienten die Sehschärfe mindestens eines Auges reduziert und rund ein Drittel (14 von 38) der Patienten war auf einem oder beiden Augen funktionell blind bzw. hatten eine schwere Sehbeeinträchtigung ($VA^{48} > 0,1 \leq 0,5$). Bei 10 Patienten (26%) war mindestens ein Auge blind ($VA > 0,1$), 4 Patienten (10,5%) wiesen eine schwere Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, aber keine Blindheit auf ($VA > 0,1 \leq 0,5$), 2 Patienten (5,3%) eine moderate Beeinträchtigung ($VA > 0,5 \leq 0,75$) und 5 Patienten eine leichte Beeinträchtigung ($VA > 0,75 \leq 1$).

Von den 28 Myelitis-Patienten hatten einer zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung eine schwere Lähmung, 4 eine moderate Lähmung und 6 eine leichte Lähmung. Durch Lähmung und/oder Ataxie war bei 25% das Gehvermögen eingeschränkt.

Bezogen auf die gesamte Gruppe war zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung das Sehvermögen bei 23 von 47 Patienten mit verfügbaren Daten reduziert und eine Parese lag bei 14 von 48 vor.

⁴⁸ engl. Abkürzung for *visual acuity*, Sehschärfe

EDSS⁴⁹ bei letzter Untersuchung

Die „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) ist zur Erfassung des Schweregrads von Behinderungen bei klassischer Multipler Sklerose entwickelt worden und betont stark die Rolle der Gehfähigkeit. Bei der Interpretation von EDSS-Ergebnissen ist daher immer zu berücksichtigen, dass ein kompletter beidseitiger Sehverlust beispielsweise nur einem EDSS-Grad von 4 (von 10) entspricht und somit der höchste Beeinträchtigungsgrad ist, der Patienten mit isolierter ON zugeschrieben werden kann. Dieser bekannten unzureichenden Berücksichtigung der visuellen Defizite entsprechend lagen die EDSS-Grade der untersuchten Gruppe zum Zeitpunkt der letzten Kontrollvisite in den meisten Fällen nominell niedrig: median 2,5 (in einem Bereich von 0-10) in der gesamten Gruppe und 3 bei der Untergruppe der Patienten mit Rückfällen. Ein medianer EDSS-Grad von $\geq 3,5$ wurde nach mehr als 60 Monaten erreicht.

Höher lag der EDSS bei Frauen (median EDSS-Grad 3) als bei Männern (EDSS-Grad 1), obwohl die Beobachtungszeit der Untergruppe männlichen Geschlechts im Mittelwert länger war.

Überlebensrate

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 52 Monaten (im Bereich von 1 bis 507) waren 49 der 50 Patienten noch am Leben. Ein Patient verstarb an einer schweren Hirnstamm-Enzephalitis mit folgender Ateminsuffizienz 123 Monate und insgesamt 27 Anfällen nach Krankheitsausbruch⁵⁰.

⁴⁹ EDSS, Abkürzung für engl. *expanded disability status scale*, Leistungsskala, die den Grad einer Behinderung von 1 bis 10 angibt; im wesentlichen für MS entwickelt, hebt sie Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit hervor

⁵⁰ siehe Fall 1 in Teil 3 dieser Artikelserie

Diskussion

MOG-IgG-positive ON und Myelitis werden zunehmend als wichtige Differentialdiagnose der AQP4-IgG-positiven NMOSD anerkannt. Die vorliegende Studie untersucht eine der größten MOG-IgG-positiven Kohorten bisher, die über den längsten Zeitraum beobachtet wurde (im Schnitt 75 Monate \pm 46 Monate seit Krankheitsausbruch). Sie macht offensichtlich, dass die Erkrankung in den meisten Fällen einen rezidivierenden Verlauf nimmt, die Anfälle häufig schwer sind und bedeutende dauerhafte Schädigungen hinterlassen.

Phänotypische⁵¹ Überlappung mit AQP4-IgG-positiver NMOSD und MS

MOG-IgG-positive ON und Myelitis weisen eine deutliche Überlappung der Merkmale mit AQP4-IgG-positiver NMOSD auf. Über 60% der Patienten erfüllen Wingerchuks NMO-Kriterien von 2005 und rund ein Drittel die überarbeiteten Konsenskriterien von 2015. Sogar Merkmale, die als relativ typisch für AQP4-IgG-positive NMOSD angesehen werden, wie Läsionen der Medulla oblongata⁵², therapieresistente Übelkeit und Erbrechen⁵³ oder ON mit Beteiligung des Chiasma⁵⁴, wurden in einigen Fällen festgestellt.

Multiple Sklerose war ursprünglich bei über einem Drittel aller Patienten vermutet worden und jeder vierte Patient mit MOG-IgG-positiver ON und/oder Myelitis, der Läsionen in Gehirn und/oder Hirnstamm aufwies, erfüllte Barkhofs MS-Kriterien, was ebenfalls eine deutliche phänotypische Überlappung zwischen den beiden Erkrankungen zeigt. Mit der Entdeckung über die letzten zehn Jahre von AQP4-IgG, MOG-IgG und einer Vielzahl weiterer Autoantikörper, die bei akuten Entzündungen des ZNS eine Rolle spielen, wird es zunehmend klar, dass nicht alle Patienten mit rezidivierenden Erkrankungen des ZNS

⁵¹ der *Phänotyp*, Erscheinungsbild, Merkmale, hier einer Krankheit

⁵² die *Medulla oblongata*, das „verlängerte Mark“, unterster Teil des Hirnstamms, geht ins Rückenmark über

⁵³ engl.: *intractable nausea and vomiting*, abgek. *INV*

⁵⁴ das *Chiasma opticum*, „Sehnervenkreuzung“, Kreuzungsstelle der Sehbahn

mutmaßlich autoimmunen Ursprungs klassische MS haben, selbst wenn sie der aktuellen Form nach die „positiven“ klinischen und radiologischen MS-Kriterien erfüllen. Dabei sind MOG-IgG-positive Patienten, bei denen die Erkrankung mit einer isolierter Beteiligung des Gehirns oder Hirnstamms einhergeht, besonders problematisch. Umso mehr Bedeutung kommt daher der sorgfältigen Prüfung des „negativen“ Kriteriums des Ausschlusses anderer Diagnosen zu („keine bessere Erklärung“), der in den aktuellen Konsenskriterien für MS enthalten ist.

Bleibt zu bemerken, dass bei 11 Patienten, welche die klinischen und radiologischen Kriterien für MS erfüllten und bei 11 von 14 Patienten, für die ursprünglich eine MS-Diagnose gestellt wurde, keine auf den Liquor beschränkten oligoklonale Banden (OCB) nachgewiesen werden konnten. Auf ähnliche Weise waren AQP4-IgG-positive Patienten, für die in der Vergangenheit anfänglich ebenfalls eine irrige MS-Diagnose gestellt worden war, ebenfalls keine OCB nachweisbar. Dies legt nahe, die Liquoranalyse wieder in die Diagnosekriterien für MS aufzunehmen, als wichtiges Instrument, mit dem alternative Diagnosen ausgeschlossen werden können.

Rückfälle bei den meisten Patienten

Die verhältnismäßig lange Beobachtungsdauer ist eine der Stärken der vorliegenden Studie, da sie eine Einschätzung des langfristigen Krankheitsverlaufs ermöglicht. Während frühere Studien nahelegten, dass der Krankheitsverlauf von MOG-IgG-Patienten häufig monophasisch sei, kann diese Studie das Gegenteil nachweisen. Die sehr kurze mediane Dauer von nur 5 Monaten bis zum ersten Rückfall macht darüberhinaus ein insgesamt hohes Risiko eines frühen Rückfalls deutlich.

In Anbetracht der kürzeren Beobachtungsdauer monophasischer Patienten, des Anstiegs der Quote rezidivierender Patienten mit der Länge der Beobachtungsdauer und des langen Intervalls zwischen dem ersten und zweiten Anfall bei manchen Patienten (über 12 Monaten bei acht Patienten, in einem Fall 492 Monate) ist es möglich, dass einige der wenigen „monophasischen“ Patienten in Zukunft ebenfalls Rückfälle

erleiden werden und ein monophasischer Verlauf daher sogar noch seltener sein könnte, als in dieser Studie angenommen. Andererseits sind bei drei Patienten der monophasischen Gruppe mehr als 5 Jahre seit dem Ausbruch der Erkrankung vergangen und keiner dieser Patienten wurde mit Immunsuppressiva behandelt, sodass ein monophasischer Verlauf bei einem kleinen Anteil der Fälle in der Tat vorzuliegen scheint.

In ähnlicher Weise ist die festgestellte deutlich kürzere Beobachtungsdauer seit Krankheitsausbruch bei Patienten mit ON und keiner Myelitis und Patienten mit LETM und keiner ON ein Anzeichen dafür, dass die Beobachtungsdauer in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt und einige dieser Patienten in Zukunft das jeweils andere Syndrom ausprägen werden. Bei rund drei Vierteln der Patienten, für die zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung eine NMO-Diagnose feststand, hatte die Erkrankung ursprünglich als isolierte ON oder isolierte Myelitis begonnen. Myelitis trat bei einigen dieser Patienten erst nach mehreren ON-Anfällen auf, ebenso wie umgekehrt ON erst nach mehreren Myelitis-Anfällen, ähnlich wie bei der großen Mehrheit von AQP-IgG-positiven Patienten.

Diese Ergebnisse sind besonders wichtig, wenn es darum geht, zu entscheiden, ob MOG-IgG-positive Patienten behandelt werden oder nicht. Der häufig rezidivierende Verlauf in der untersuchten Gruppe zeigt, dass prophylaktische langfristige Immuntherapie für MOG-IgG-positive Patienten in Betracht gezogen werden sollte. Da der rezidivierende Verlauf auch bei 5 von 8 Patienten im Alter von unter 18 Jahren festgestellt wurde, trifft dies auch für Kinder und Jugendliche zu.

Schwere Anfälle und ungünstige langfristige Entwicklung sind relativ häufig

Die Anfälle hatten in vielen Fällen schwere Folgen: Tetraparese bei ca. 1 Drittel der Patienten, schwere motorische Beeinträchtigungen mit MRC⁵⁵-Graden ≥ 2 bei ca. 1 Viertel, Schmerzen und/oder Dysästhesien bei rund 70%, Blasen- und Darmprobleme bei 70%, funktionelle

⁵⁵ *Medical Research Council (Scale)*, Skala zur Bewertung der Muskelstärke, besonders der Handmuskeln

Blindheit bei fast 75%, beidseitige Schädigung des Sehnervs bei über 50%, Skotome bei 66% und Hirnstamm-Enzephalitis mit, unter anderem, Ataxie, nicht therapierbare Übelkeit und Erbrechen sowie Ateminsuffizienz bei 2 Patienten, die bei einem von ihnen tödlich endete.

Zu den langfristigen Schädigungen zählen vor allem schwere Seheinschränkungen bis hin zur Erblindung und/oder deutlich eingeschränkte Gehfähigkeit bei 40%. Zusätzlich wurden entzündliche Schädigungen des gesamten ZNS, einschließlich von Rückenmark, Sehnerven, Hirnstamm, Zwischen-, Klein- und Endhirn bei einzelnen Patienten festgestellt. Dieser Verlauf unterstreicht, zusammen mit dem rezidivierenden Charakter bei einem Großteil der Patienten der untersuchten Gruppe, dass die MOG-IgG-bezogene Autoimmunität des ZNS eine schwere Erkrankung ist, die entsprechender Behandlung und Pflege bedarf.

Eine günstige Entwicklung wurde zwar bei etlichen Patienten festgestellt, doch die Ergebnisse dieser Studie lassen nicht den Schluss zu, dass MOG-IgG-Seropositivität generell einen milden Verlauf kennzeichnet. Diese in früheren Studien gemachte Annahme ist wohl auf die kurze Beobachtungszeit und auf die geringen Gruppenstärken dieser früheren Studien zurückzuführen.

In zukünftigen epidemiologischen und therapeutischen Studien sollte berücksichtigt werden, dass die hauptsächliche Erscheinungsform der MOG-IgG-positiven Autoimmunität die Schädigung des/der Sehnerven ist und die betreffenden Patienten über Jahre oder gar Jahrzehnte zunächst isolierte ON aufweisen. Die EDSS-Skala, die für die Verwendung bei klassischer MS entwickelt wurde und sich vor allem auf Beeinträchtigungen der Gehfähigkeit konzentriert, ist daher nur eingeschränkt geeignet, den Grad der Behinderung auszudrücken, den der Verfall der Sehfähigkeit für einen Großteil der MOG-IgG-positiven Patienten bedeutet.

IVMP nicht immer wirksam, Wiederaufflammen häufig

In diesem Zusammenhang ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Therapie mit hochdosiertem intravenösen Methylprednisolon (IVMP), in

vielen Fällen wirksam war, aber bei 50% aller behandelten Anfälle zu einer nur teilweisen oder zu keiner Erholung führte. Bei 44% aller Patienten stellte sich die durch IVMP bewirkte Erholung darüberhinaus mindestens einmal als nur zeitweilig heraus und führte zu einem Wiederaufflackern der Symptome nach dem Absetzen oder Ausschleichen, wodurch die Wiederholung der Therapie oder eine Ultrahochdosierung erforderlich wurde.

Das Auftreten einer Sinusthrombose⁵⁶ bei einem Patienten unterstreicht das Risiko, das einer wiederholten oder ultra-hochdosierten IVMP-Therapie innewohnt.

MOG-Autoimmunität und CRION⁵⁷

In Anbetracht des hohen Patientenanteils, bei dem ein Wiederaufflammen der ON nach Absetzen der Steroide auftrat, schlagen die Autoren die Möglichkeit vor, Patienten, für die eine CRION-Diagnose gestellt wurde, auf MOG-IgG-Seropositivität zu untersuchen.

Plasmapherese: oft vollständige oder teilweise Erholung

Plasmapherese (PEX) wurde in den meisten Fällen als Notfalltherapie eingesetzt, wenn die Behandlung mit Steroiden nicht zur vollständigen Erholung führte. Nur in vier Fällen wurde PEX als Ersttherapie für akute Anfälle angewendet.

PEX (entweder als isolierte Therapie oder nach IVMP) hat zu vollständiger oder fast vollständiger Erholung bei rund 40% der behandelten Patienten geführt. Die Wirksamkeit von PEX hat möglicherweise bedeutende Implikationen, da sie auf eine direkte pathogene Rolle des Antikörpers hinweist.

Einschränkend führte PEX bei fast 60% der damit behandelten Anfälle zu einer nur teilweisen Erholung und schlug in zwei Fällen gar nicht an. Diese Unterschiede können durch den vorliegenden Titer, dem

⁵⁶ Auftreten von Blutgerinnseln (Thrombose) in den großen venösen Zusammenflüssen des Gehirns in der harten Hirnhaut, den venösen *sini durae matris*

⁵⁷ engl.: *chronic relapsing inflammatory optical neuropathy*. CRION ist eine auf Steroide ansprechende Form von Optikusneuritis

Zeitpunkt der Behandlung sowie durch die Anzahl der PEX-Zyklen bedingt sein. In der vorliegenden Untersuchung variierte die Anzahl der Zyklen zwischen 3 und 11. Laborergebnisse der Autoren haben gezeigt, dass MOG-IgG ebenso wie AQP4-IgG noch nach drei bis fünf Plasmaaustauschen nachweisbar bleiben, was die Frage aufwirft, ob die PEX-Behandlung in einigen Fällen nicht zu früh abgesetzt wurde. Davon ausgehend, dass die Anwendung von PEX nach IVMP ein Scheitern der IVMP-Erstbehandlung impliziert, wurde bei der Gesamtheit der mit IVMP behandelten Anfälle bei 60% eine nur unvollständige oder keine Erholung erzielt. 25 dieser Anfälle wurden anschließend mit PEX behandelt und in 40% davon trat eine vollständige Erholung ein.

Die insgesamt gute Reaktion auf PEX sowie das genannte Thromboserisiko legen nahe, dass PEX bei MOG-IgG-positiven Patienten mit ON und/oder Myelitis häufiger als Ersatz für ultra-hochdosierte IVMP in Betracht gezogen werden sollte.

Anfälle trotz langfristiger Immuntherapie

Auch die langfristige immunsuppressive (IS) oder immunmodulierende (IM) Behandlung konnte Rückfälle nicht immer verhindern. Nahezu 70% der IS oder IM behandelten Patienten erlitten mindestens einen Rückfall.

Scheitern von AZA in Zusammenhang mit Latenzperiode und fehlender Begleitbehandlung

In der untersuchten Gruppe war Azathioprin (AZA) der am häufigsten zur IS-Therapie eingesetzte Wirkstoff. Über 80% aller mit AZA behandelten Patienten erlitten mindestens einen Rückfall im Verlauf der Therapie. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Zeitpunkt des Eintretens eines AZA-Scheiterns untersucht, da AZA eine Latenzdauer von 3 bis 6 Monaten aufweist, während der eine Begleitbehandlung mit oralen Steroiden empfohlen wird. Von den 34 Anfällen während der AZA-Behandlung traten 14 im Verlauf der ersten 6 Monate auf, 12 davon bei Patienten ohne Begleitbehandlung mit oralen Steroiden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass das Scheitern von AZA bei MOG-IgG-positiven

Patienten zu einem beträchtlichen Teil durch die bekannte Latenz des Arzneimittels bedingt ist.

Niedrige Rückfallquote bei MTX

Eine niedrigere Rückfallquote als im Gruppenschnitt sowie lange anfallsfreie Zeiten wurden bei den acht mit Methotrexat (MTX) behandelten Patienten beobachtet. Auf Grundlage dieses vorläufigen aber vielversprechenden Ergebnisses sollte die Wirksamkeit von MTX bei MOG-IgG-positiven Patienten mit ON und/oder Myelitis weiter untersucht werden.

Anfälle in Zusammenhang mit anfänglicher Rituximab-Infusion

Bei drei von neun Patienten folgte auf die Behandlung von Rituximab ein deutlicher Rückgang der Anfallhäufigkeit. Bei den anderen sechs Patienten folgten die Anfälle auffällig kurz nach der ersten oder zweiten Infusion. Eine ähnliche vorübergehende Zustandsverschlechterung wurde auch bei einigen Patienten von AQP4-IgG-positiver NMO nach dem Behandlungsbeginn mit Rituximab berichtet und steht in Zusammenhang mit einem vorübergehenden Ansteigen der BAFF⁵⁸- und Autoantikörpertiter. Ein Patient erlitt einen Anfall kurz nach dem Wiederauftauchen der B-Zellen, ähnlich wie das auch bei AQP4-IgG-positiven Patienten berichtet wurde. Dies ist ein Hinweis darauf, dass B-Zellen bei MOG-IgG-positiven Patienten, die mit Rituximab behandelt werden, sorgfältig überwacht werden sollten und die Behandlungsintervalle kurz und Dosierungen hoch genug sein sollten, um ein Wiederauftauchen der B-Zellen zu verhindern.

Ofatumumab ist ein rein humaner monoklonaler Antikörper, der sich an ein anderes Epitop⁵⁹ als Rituximab bindet. Der deutliche Rückgang der Anfallshäufigkeit bei dem einzigen damit behandelten Patienten ist vielversprechend.

⁵⁸ engl.: *B cell activating factor*, ist ein Zytokin, das für die Aktivierung und das Überleben von B-Zellen (antikörperbildende weiße Blutkörperchen) wichtig ist

⁵⁹ das *Epitop*, Molekülabschnitt eines Antigens, das eine spezifische Immunantwort auslösen kann

IFN-β: keine Verbesserung, teilweise Verschlimmerung

Vier Patienten wurden mit Interferon-β behandelt. Bei allen vieren trat keine Zustandsverbesserung ein, bei einigen eine Verschlimmerung. Wie schon für AQP4-IgG-positive NMOSD nachgewiesen, scheint IFN-β, bei allen Einschränkungen, die diesbezüglich für die vorliegende Studie gelten, auch bei MOG-IgG-positiven Patienten nicht wirksam zu sein oder eine Verschlimmerung zu verursachen. Durch die beträchtliche Überlappung der klinischen Merkmale zwischen MOG-EM und MS wäre dies von großer klinischer Bedeutung und würde weitere retrospektive Untersuchungen zur Bewertung der Wirksamkeit rechtfertigen.

Vorläufige Ergebnisse sprechen gegen GLAT oder NAT

Auch Glatirameracetat (GLAT) wird, wie IFN-β, bei der Behandlung von klassischer MS eingesetzt. Die Wirksamkeit von GLAT war bei zwei Patienten zweifelhaft und führte zu acht Anfällen bei weiteren drei Patienten. Damit kann GLAT gegenwärtig nicht für MOG-IgG-positive Patienten empfohlen werden.

Natalizumab (NAT), das ebenfalls bei MS mit Erfolg angewendet wird, konnte bei keinem der drei in dieser Studie damit behandelten Patienten Anfälle verhindern.

Die Daten über das Scheitern von Arzneimitteln, die für MS eingesetzt werden, sind vorläufig und unsystematisch, decken sich aber mit den Erfahrungen, die bei AQP4-IgG-positiven Patienten gemacht wurden. Sie sind Hinweise darauf, dass die MS einen anderen Krankheitsmechanismus aufweist als die durch AQP4-IgG oder MOG-IgG vermittelten Erkrankungen. Dies wird durch das Fehlen von oligoklonalen Banden, einem besonderen Kennzeichen der klassischen MS, bei den meisten MOG-IgG-positiven sowie AQP4-IgG-positiven Patienten bestätigt.

MOG-IgG kann in jedem Lebensalter auftreten

Der jüngste Patient in der untersuchten Gruppe war bei Ausbruch der Krankheit erst sechs Jahre alt, der älteste erlitt seinen ersten Anfall im Alter von 70. Daher scheint es, dass MOG-IgG-positive ON und/oder Myelitis, ebenso wie AQP4-IgG-positive NMOSD, in jedem Alter

auftreten können und sowohl bei Kindern als auch im fortgeschrittenem Alter in Betracht gezogen werden müssen.

Alle vier Patienten, bei denen die Erkrankung noch in der Kindheit (im Alter von 6, 10, 12 und 12 Jahren) ausbrach, weisen ursprünglich ON auf, die nur in einem Fall von Myelitis begleitet war. Acht der elf Patienten mit einem Krankheitsbeginn unter 20 Jahren erlitten Rückfälle, bei einem der verbleibenden Patienten war die Beobachtungszeit zu kurz, um einen rezidivierenden Verlauf ausschließen zu können. Dies widerspricht der Auffassung, dass MOG-IgG-positive ON bei jungen Patienten generell eine monophasische Erkrankung ist und legt nahe, dass auch für Kinder und Jugendliche eine langfristige Immuntherapie angewendet werden sollte.

Bemerkenswert ist der außerordentlich lange Zeitraum zwischen erstem Anfall und erstem Rückfall bei einem Patienten, der einen ersten ON-Anfall im Alter von 12 Jahren erlitten hatte und 41 Jahre später einen LETM-Anfall bekam.

Ein rezidivierender Verlauf lag auch bei drei der älteren Patienten vor. Mit einem Alter von 70 Jahren ist Patient 20 der älteste bisher bekannte kaukasische MOG-IgG-Patient.

Frauen häufiger betroffen als Männer

In der untersuchten Gruppe übertrifft der Anteil der Frauen den der Männer um das 2,8-fache. Bei AQP4-IgG-positiver NMOSD ist der Frauenanteil unter kaukasischen Patienten mit einem Verhältnis von 1:9 noch einmal deutlich höher. Das in dieser Studie festgestellte Verhältnis entspricht damit eher dem Verhältnis bei AQP4-IgG-negativer NOSD oder klassischer MS.

Die medianen EDSS-Werte sind bei Frauen ebenfalls höher als bei Männern, obwohl die Männer im Schnitt länger beobachtet wurden.

Anfälle während der Schwangerschaft und nach der Niederkunft

In der untersuchten Gruppe erlitt ein Viertel der Frauen einen oder mehrere Anfälle während der Schwangerschaft oder nach der Niederkunft. Bei drei dieser Patientinnen begann die Erkrankung nach

der Niederkunft. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass immunologische Änderungen durch die Schwangerschaft oder Niederkunft eine Rolle bei der Auslösung von Anfällen spielen. Da jedoch die meisten Anfälle dieser Patientinnen, wie auch der gesamten weiblichen Untergruppe, unabhängig von Schwangerschaft und Niederkunft erfolgten, scheinen andere Risikofaktoren eine wichtigere Rolle zu spielen.

Anfälle können auf Infektion oder Impfung folgen

Anfällen ging in rund 40% der Fälle mindestens einmal eine Infektion voran und die Erkrankung begann in mindestens 11 Fällen nach einer Infektion. In zwei Fällen begann die Erkrankung nach einer Impfung gegen Tetanus, Diphtherie und Keuchhusten. Bei beiden Patienten verlief die Erkrankung rezidivierend, womit sie sich von post-vakzinaler⁶⁰ ADEM unterscheidet, die in der Regel monophasischen Verlauf nimmt.

Ergebnisse der Liquoruntersuchung

Die Liquoruntersuchung liefert wichtige Möglichkeiten zur Differenzierung zwischen klassischer MS und MOG-IgG-positiver EM, aber nicht zwischen letzterer und AQP4-IgG-positiver EM. Wie auch bei AQP4-IgG-positiven Patienten sind oligoklonale Banden (OCB) und ein positives IgG Liquor-Serum-Verhältnis, die ein diagnostisches Merkmal der MS darstellen, bei rund 90% der MOG-IgG-positiven Patienten nicht vorhanden. Bei 2 der 6 OCB-positiven Patienten verschwanden diese im weiteren Verlauf, während OCBs bei MS gemeinhin jahrzehntelang stabil blieben.

Schließlich wurden bei 64% aller Patienten mindestens einmal neutrophile Granulozyten im Liquor festgestellt, wie sie ebenfalls bei AQP4-IgG-positiver NMO vorliegen, aber in der klassischen MS unbekannt sind.

Fehlende OCB oder granulozytäre Pleozytose im Liquor sollte daher Ärzte dazu bewegen, die Diagnose bei Patienten mit Verdacht auf MS

⁶⁰ nach einer Impfung auftretend

zu überdenken und MOG-IgG- oder AQP4-IgG-positive Enzephalomyelitis in Betracht zu ziehen.

Subklinische Anzeichen für räumliche Ausbreitung

Bei mindestens 3 Patienten, die keine klinisch auffälligen Anzeichen für eine ON hatten, lagen elektrophysiologische Hinweise auf Schädigung des Sehnervs vor. Bei weiteren 3 Patienten, die keine Myelitis im klinischen Sinn hatten, lagen elektrophysiologische Hinweise auf Schädigung des Rückenmarks vor. Auf ähnliche Weise wurden im MRT Schädigungen des Hirnstamms oder Kleinhirns bei 21 Patienten festgestellt, die nie klinische Anzeichen für Enzephalitis oder Zerebellitis gezeigt hatten, sondern nur für ON und/oder Myelitis. Schließlich wurden MRT-Läsionen des Rückenmarks bei 2 Patienten mit ON, aber keiner Myelitis festgestellt. Das zeigt, dass eine subklinische Entzündung auftritt und die klinische Untersuchung durch elektrophysiologische und MRT-Untersuchungen ergänzt werden sollte, um das tatsächliche Ausmaß der ZNS-Entzündung bei MOG-IgG-positiven Patienten festzustellen.

Zieht man nicht nur die klinischen Anfälle in Betracht, sondern auch die klinisch unauffälligen Läsionen, die durch elektrophysiologische Untersuchung oder MRT nachgewiesen wurden, so lagen Anzeichen für eine räumliche Ausbreitung bei 37 von 50 Patienten (74%) vor, im Vergleich zu den 26 von 50 (52%) aufgrund von klinischen Ergebnissen. Visuell evozierte Potentiale (VEP) und somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) sind weder in den NMO-Diagnosekriterien von 1999 und 2006 noch in den NMOSD-Kriterien von 2015 berücksichtigt. Dabei könnte eine systematische Erforschung pathologischer EP⁶¹- und MRT-Ergebnisse, die auf räumliche Ausbreitung bei MOG-IgG-positiven Patienten hinweisen, potentiell wichtige prognostische, diagnostische und therapeutische Hinweise geben, zumal subklinische Schädigungen des Sehnervs auch bei Fällen von AQP4-IgG-positiver NMOSD berichtet wurden.

⁶¹ EP: elektrophysiologische Untersuchung

Bilaterale ON und simultane ON und Myelitis sind bei Krankheitsbeginn häufig

Über 40% aller Patienten, bei denen sowohl ON als auch Myelitis festgestellt worden war, hatten mindestens einen Anfall von simultaner ON und Myelitis erlitten. Das entspricht dem für AQP4-IgG-positiver NMOSD beschriebenen Anteil von 43%⁶² Allerdings ist die Häufigkeit eines simultanen ON- und Myelitis-Anfalls bei Krankheitsbeginn unter MOG-IgG-positiven Patienten deutlich höher (23% zu 6,7%⁶³)

Ähnlich dazu ist auch die Häufigkeit bilateraler ON bei Krankheitsbeginn bei ON-Patienten (35%) deutlich höher als bei AQP4-IgG-positiver NMOSD (14,3%⁶⁴). Simultane ON und Myelitis sowie bilaterale ON bei Krankheitsbeginn können daher diagnostischen Wert haben und einen Hinweis für Ärzte darstellen, einen MOG-IgG-Test in Betracht zu ziehen.

„Kurze“ Rückenmarksläsionen schließen MOG-IgG nicht aus

Rückenmarksläsionen, die sich über drei oder mehr Wirbelsegmente erstrecken (sogenannte LETM), werden als kennzeichnendes Merkmal der AQP4-IgG-positiven NMOSD angesehen und sind bei MS unbekannt.

Bei 8 Patienten der vorliegenden Studie wurden nie Rückenmarksläsionen festgestellt, die mehr als zwei Wirbelsegmente lang waren. Bei weiteren 10 Patienten wurde mindestens einmal eine NETM-Schädigung festgestellt, aber LETM-Läsionen bei früheren oder späteren MRT-Untersuchungen. Möglicherweise ist dies durch den Zeitpunkt der Untersuchung bedingt: Wird das MRT sehr früh im Verlauf des Anfalls oder lange Zeit danach durchgeführt, so kann die Läsion noch in Entwicklung begriffen sein, beziehungsweise sich bereits wieder in Auflösung befinden.

⁶² s. Weitere Literaturangaben: Jarius u.a. 2012

⁶³ ibid.

⁶⁴ ibid.

Läsionen können die gesamte Sehbahn betreffen

Wenn auch der Großteil der ON-Patienten in dieser Studie retrobulbäre⁶⁵ ON aufwies, so wurden Läsionen auch in anderen Teilen der Sehbahn nachgewiesen. Viele Patienten zeigten Anzeichen einer Papillitis, die durch Fundoskopie⁶⁶ festgestellt wurden, Anzeichen einer Entzündung des vorderen Sehnerventeils wurden im MRT gefunden. Einige Patienten wiesen jedoch Läsionen des Chiasma und/oder längs ausgedehnte ON (LEON) auf, die sowohl den vorderen wie den hinteren Teil des Sehnervs betraf. Sowohl LEON-Läsionen als auch chiasmatische Läsionen galten bisher als Hinweise auf NMOSD.

Perioptische Kontrastverstärkung

Eine Kontrastverstärkung wurde nicht nur innerhalb des Sehnerven, sondern auch in der perioptischen Nervenscheide und im unmittelbar darum liegenden Gewebe festgestellt. Dieses MRT-Muster hat potentielle Bedeutung für die Differentialdiagnostik.

Begleitende Autoimmunität ist selten

Gleichzeitig vorliegende Autoimmunitätsstörungen liegen bei über einem Drittel der Patienten mit AQP4-IgG-positiver NMOSD vor. Dagegen weisen nur 9% der MOG-IgG-positiven Patienten in dieser Studie eine solche begleitende Autoimmunität auf. Systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom und *Myastenia gravis*, die bei AQP4-IgG-positiver NMOSD häufig vorkommen, lagen bei keinem der hier untersuchten Patienten vor. Dies entspricht den Ergebnissen aus Studien über AQP4-IgG-negative NMOSD, bei denen begleitende Autoimmunitätsstörungen ebenfalls seltener sind.

⁶⁵ hinter dem Augapfel

⁶⁶ Untersuchung des Augenhintergrunds

Nosologische⁶⁷ Überlegungen

Die Ergebnisse dieser Studie werfen die Frage auf, wie das durch MOG-IgG ausgelöste Krankheitsbild einzuordnen sei, speziell in Bezug auf die Diagnose *neuromyelitis optica spectrum disorders* – *NMOSD*, den „Erkrankungen aus dem Formenkreis der Neuromyelitis Optica“, wie sie aktuell in den diagnostischen Konsenskriterien von 2015⁶⁸ definiert ist. In diesen Kriterien spielt das MOG-IgG lediglich in den Empfehlungen für weitere Zielsetzungen eine Rolle, im Wesentlichen, weil 2015 nur sehr wenige Daten über MOG-IgG verfügbar waren.

Die diagnostischen Konsenskriterien von 2015 sehen den Ausschluss „alternativer Diagnosen“ vor, doch aus dem oben genannten Grund ist MOG-IgG-Seropositivität nicht explizit als Ausschlusskriterium angegeben.

In der vorliegenden Studie erfüllt nur ein Drittel der teilnehmenden Patienten die klinischen und radiologischen Kriterien für die bisher eher als Restkategorie definierte „NMOSD ohne AQP4-IgG“. Der Ausschluss der verbleibenden zwei Drittel von der Diagnose NMOSD würde damit auf bloßer Grundlage der Krankheitsmerkmale erfolgen und vorwiegend diejenigen Patienten ausschließen, die entweder isolierte ON oder isolierte LETM haben, obwohl bei allen MOG-IgG-positiven Patienten ein gleiches Krankheitsbild mit identischer Immunursache zu Grunde liegt.

Die Autoren der Studie befürworten daher die Einstufung der MOG-IgG-Seropositivität als Ausschlusskriterium für NMOSD und die daraus folgende Beschränkung des Begriffs „NMOSD“ auf AQP4-IgG-positive Patienten, möglicherweise unter Einschluss einer zusätzlichen „AQP4-IgG-negativen“ Kategorie für Patienten, die sowohl auf MOG-IgG als auch auf AQP4-IgG negativ sind.

Dieser Ansatz setzt das Vorliegen eines MOG-IgG-Testsystems mit hervorragender Spezifität voraus oder, alternativ, das Vorliegen von Diagnosekriterien für MOG-IgG-positive NMOSD bei denen die serologischen Anhaltspunkte durch klinische und radiologische Merkmale integriert werden.

⁶⁷ die *Nosologie*, Lehre von der medizinischen Einteilung von Erkrankungen

⁶⁸ s. Literaturangaben: Wingerchuk u.a. 2015

Eine weitere potentielle Einschränkung stellt das diagnostische Dilemma dar, das sich durch Patienten stellt, die sowohl auf AQP4-IgG als auch auf MOG-IgG positiv getestet wurden. Möglicherweise liegen in diesen Fällen zwei immunpathologisch verschiedenen Erkrankungen vor. Hinzu kommt, dass diese „doppelt positiven“ Patienten sehr selten zu sein scheinen und die wenigen Fälle, über die man weltweit bisher Kenntnis hat, nicht unabhängig bestätigt wurden.

Schlussfolgerungen

Die Studie zeigt, dass MOG-IgG-positive ON und Myelitis häufig zu einem Krankheitsverlauf mit Rückfällen führen und bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten zu schweren und/oder dauerhaften Schädigungen führen. Die häufigste Folge ist Erblindung durch Schädigung des Sehnerven. Unvollständige Lähmung aller vier Gliedmaßen (Tetra- oder Quadriparese) oder der Beine (Paraparese) sind, zusammen mit Fehlempfindungen (Dysästhesien) und Schmerzen, die häufigsten Symptome bei Myelitis-Patienten. Bei manchen Patienten können rein sensible Symptome auftreten, ohne auffällige Befunde im MRT oder elektrophysiologischen Untersuchungen. Die meisten Patienten in der untersuchten Gruppen hatten längs ausgedehnte Läsionen des Rückenmarks (LETM), doch nicht längs ausgedehnte Läsionen (NETM) wurden ebenfalls mehrmals festgestellt und schließen die Diagnose daher nicht aus. Klinische und radiologische Hinweise auf eine begleitende Beteiligung von Hirn, Hirnstamm oder Kleinhirn sind häufig und in einigen Fällen schwer. Zu den Symptomen für eine Beteiligung des Hirnstamms gehören nicht behandelbare Übelkeit und Erbrechen (INV⁶⁹) sowie in wenigen Fällen lebensbedrohliche oder tödliche Atembeschwerden. Die Liquoranalyse zeigt, wie auch bei AQP4-IgG-positiver NMOSD, meist eine leichte Pleozytose; im Unterschied zur MS liegt in den meisten Fällen keine intrathekale IgG-Synthese vor. Die Akutbehandlung mit IVMP und PEX war bei vielen Patienten erfolgreich und eine immunsuppressive Therapie führte häufig zu langen Intervallen ohne Rückfall. In einigen Fällen brachten akute und langfristige Behandlung jedoch keine Besserung. Das

⁶⁹ engl. Abk. für *intractable nausea and vomiting*

Wiederaufflammen von Symptomen nach dem Absetzen einer IVMP-Akuttherapie scheint bei MOG-IgG-Patienten häufig zu sein, besonders wenn die Steroide nicht oral ausgeschlichen werden. In einigen Fällen erzielte eine Plasmapherese (PEX) vollständige Erholung, auch bei Patienten, bei denen IVMP nicht angeschlagen hatte. Rückfälle während einer AZA-Therapie ereigneten sich besonders häufig während der Latenzzeit des AZA. MTX erwies sich als möglicherweise wirksame Therapie, Rituximab war bei einigen Patienten hilfreich, führte aber bei einer Reihe von Fällen auch zu neuen Rückfällen wenige Wochen nach der ersten Infusion. IFN-beta wurde bei einigen Patienten eingesetzt, für die eine klassische MS vermutet worden war und führte in einigen Fällen zu einer Verschlimmerung des Krankheitsverlaufs.

In der Gruppe befanden sich sowohl Patienten im Kindesalter als auch im Alter über 60 Jahren. Dies legt nahe, dass MOG-IgG-Seropositivität bei Patienten mit ON und/oder Myelitis in jedem Alter vorliegen kann. Frauen sind häufiger – und möglicherweise schwerer – betroffen als Männer.

Begleitende Autoimmunreaktionen scheinen bei MOG-IgG-positiver NMOSD im Vergleich zu AQP4-IgG-positiver NMOSD selten zu sein. Es wurde eine häufige Überlappung klinischer und radiologischer Merkmale mit AQP4-IgG-positiver NMOSD und klassischer MS festgestellt, die in etlichen Fällen dazu führte, dass Patienten fälschlicherweise mit MS diagnostiziert wurden. Vom Standpunkt der internationalen Diagnosekriterien für NMOSD von 2015 aus, wurden diese von rund einem Drittel der in dieser Studie untersuchten Patienten erfüllt, von zwei Dritteln nicht. Etliche klinische und radiologische Merkmale, die man bisher als typisch für eine AQP4-IgG-positiv NMOSD ansah, lagen bei den Teilnehmern dieser Studie ebenfalls vor, darunter: längs ausgedehnte Läsionen des Rückenmarks, Verortung der Läsion im mittleren Bereich des Rückenmarks, längs ausgedehnte Läsionen der Sehnerven, Läsionen des Chiasma, Läsionen der Area postrema, nicht behandelbare Übelkeit und Erbrechen. Ähnliches gilt für einige Merkmale, die als typisch für MS angesehen werden: internukleäre Ophthalmoplegie (INO) oder periventrikuläre, subkortikale oder kallosale Schädigungen der weißen Substanz. Ähnlich wie bei

AQP4-IgG-positiver NMOSD oder MS ging dem Krankheitsausbruch in einigen Fällen eine Infektion oder Impfung vor. Rund ein Drittel der teilnehmenden Frauen, die ein Kind zur Welt brachten, erlitten mindestens einen Anfall während der Schwangerschaft oder unmittelbar nach der Niederkunft.

Die Ergebnisse der Studie widersprechen der bisherigen Auffassung, MOG-IgG-positive NMOSD sei eine leichte und in der Regel ohne Rückfälle verlaufende Variante der NMOSD. Der rezidivierende und häufig schwere Krankheitsverlauf legen es nahe, eine langfristige immunsuppressive Therapie möglichst frühzeitig in Betracht zu ziehen.

Anhang: Fallstudien

Da die Erkrankung neu und selten ist, liegen keine umfassenden Fallserien vor, die das breite und heterogene Spektrum der klinischen und radiologischen Merkmale adäquat beschreiben könnten. Die vorliegende Studie wurde daher von den Autoren durch detaillierte Berichte über 28 Fälle MOG-IgG-positiver ON und/oder Myelitis ergänzt, um eine verständliche Darstellung dieser seltenen Erkrankung zu geben, mehr als das mit rein statistischen Daten möglich wäre. Die wesentlichen Ergebnisse für jeden Fall sind in einem Kurzkommentar zusammengefasst. Weitere Fallberichte befinden sich im Abschnitt „Fallstudien“ in Teil 3 dieser Artikelserie⁷⁰.

Die Fallberichte finden Sie in den englischsprachigen Originaltexten.

Überblick

- I. MOG-IgG-positive NMO ohne Hirnbeteiligung (Fälle 1 - 5)
- II. MOG-IgG-positive NMO mit Hirnbeteiligung (Fälle 6 - 10)
- III. MOG-IgG-positive ON mit Rückfällen (Fälle 11 - 18)
- IV. MOG-IgG-positive ON, monophasisch (Fälle 19 - 24)
- V. MOG-IgG-positive LETM, monophasisch (Fall 25)
- VI. MOG-IgG-positive LETM mit Rückfällen (Fall 26 - 27)
- VII. MOG-IgG-positive postvaksinale NMO (Fälle 28)

Verwendete Abkürzungen

	EN	DE
ANA	antinuclear antibodies	antinukleäre Antikörper
AQP-4	aquaporin-4	Aquaporin-4
AZA	azathioprine	Azathioprin, Immunsuppressivum
BMRC	British Medical Research Council	Skala des BMRC zur Bewertung der Muskelstärke, vor allem der Arme; gelegentlich auch als MRC bezeichnet
EDSS	expanded disability status scale	Leistungsskala, die den Grad der Behinderung von 1 bis 10 angibt
EM	encephalomyelitis	Hirn- und Rückenmarksentzündung

⁷⁰ s. Quellenangaben am Ende

GCIP	ganglion cell and inner PEXiform layer	Ganglienzellenschicht und innere PEXiforme Schicht
GLAT	glatirameracetate	Glatirameracetat
IA	immunoabsorption	Immunoabsorption (Plasmapherese, bei der das gereinigte Plasma zurückgeführt wird)
IFN-β	interferon-beta	Interferon-beta
IgG	immunoglobulin G	Immunglobulin G oder Gammaglobulin
IM	immunomodulation	Immuno-modulierung
IS	immunosuppression	Immunsuppression
IVIG	intravenous immunoglobulin	i.v. Immunglobulin
IVMP	intravenous methylprednisolone	i.v. Methylprednisolon
LETM	longitudinally extensive transverse myelitis	längs ausgedehnte transverse Myelitis
MEP	motor evoked potentials	motorisch evozierte Potentiale
MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein;	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MTX	methotrexate	Methotrexat, Immunsuppressivum
NAT	natalizumab	Natalizumab
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
PEX oder PEX	plasma exchange	Plasmapherese, Plasmaaustausch
RA	rheumatoid arthritis	Rheumatoide Arthritis
RNFL	retinal nerve fiber layer thickness	Nervenfaserschichtdicke der Netzhaut
SSEP	somatosensory evoked potentials	somatosensibel evozierte Potentiale
VA	visual acuity	Sehschärfe
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, 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.

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 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.

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-IgGseropositive*

patients.

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

Weitere Literaturangaben

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Schltens P, Campi A, Polman CH, Corni G, Ader HJ, Losseff N, Valk I Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120(Pt 11):2059-69.

Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Brettschneider J, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9:14.

Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1988;38:180-5.

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SI, Lucchinetti CF, Weinshenker BG: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006;66:1485-9.

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fuhihara K, Greenberg B, Jacob A et al.: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015;85:177-89.