

Längsausgedehnte Transverse Myelitis:

Interview mit Brian G. Weinshenker, M.D.

Professor für Neurologie, Mayo Clinic College of Medicine
Rochester MN USA

Die Mayo-Klinik befindet sich an der vordersten Front der Forschung auf dem Gebiet der neuroimmunologischen Erkrankungen. Aktuelle Untersuchungen der Mayo-Forscher sind zu Erkenntnissen gelangt, welche für die Diagnose, die komplexe Definition und wechselseitige Beziehungen, die Ursache sowie für die akute und Langzeitbehandlung dieser seltenen Erkrankungen von großer Relevanz sind. Mayo hat kürzlich die Ergebnisse dreier grundlegender Studien veröffentlicht, in denen über die Entdeckung eines Antikörpertests für Neuromyelitis optica berichtet und der Nachweis erbracht wird, dass der betreffende Antikörper sich mit Aquaporin 4 verbindet, einem Eiweißstoff, der an der Bewegung von Wasser durch die Blut-Hirn-Schranke beteiligt ist. Von wesentlicher Bedeutung für die TM-Gemeinschaft ist dabei, dass ein positives Ergebnis dieses Tests auf ein signifikantes Rückfallrisiko längsausgedehnter Transverser Myelitis nach einem ersten Anfall von TM hinweist. Die drei genannten Beiträge werden in der nächsten Ausgabe des TMA Journals vom Januar 2007 nachgedruckt. Dr. Weinshenker hat uns außerdem zugesagt, einen einführenden Beitrag zu diesen Untersuchungen zu verfassen, der uns dabei helfen soll, ein klareres Verständnis der Bedeutung der gewonnenen Erkenntnisse für die neuroimmunologische Gemeinschaft zu erlangen.

Die Transverse Myelitis Association erkennt die Bedeutung der Untersuchung über die längsausgedehnte Transverse Myelitis und der Empfehlungen, die sich daraus ergeben. Dr. Weinshenker hat sich freundlicherweise bereit erklärt, für das folgende Interview zur Verfügung zu stehen, damit die Ergebnisse und Empfehlungen unseren Mitgliedern so schnell wie möglich zur Kenntnis gelangen. Es ist wichtig, dass Sie die enthaltenen Informationen sorgfältig studieren und die Empfehlungen mit Ihrem behandelnden Neurologen besprechen.

Dr. Weinshenker, vor welchem Hintergrund erfolgte Ihre kürzliche Entdeckung über das Rückfallrisiko bei der Transversen Myelitis?

Dr. Weinshenker: Wir wissen seit etlichen Jahren, dass die Transverse

Myelitis ein Syndrom und keine spezifische Krankheit mit einer einzelnen Ursache ist. Schließt man die seltenen Fälle von TM aus, bei denen die Erkrankung durch Gefäßmissbildungen oder direkte Virusinfektionen bedingt ist, so kann man allgemein sagen, dass die Mehrzahl der Fälle durch autoimmune Zustände verursacht werden, im Verlauf derer das Immunsystem das Rückenmark schädigt. Die zwei größeren Untergruppen definieren sich im wesentlichen durch die Ausdehnung der Rückenmarkschädigung. Kleinere Schädigungen der äußeren Rückenmarksbereiche treten eher bei Patienten auf, die unter Multipler Sklerose leiden oder ein erhöhtes Risiko aufweisen, diese zu entwickeln; eine partielle TM kann ein erster Hinweis auf eine zukünftige Multiple Sklerose sein. Im Gegensatz dazu stehen Patienten mit schwereren Ausprägungen einer TM, bei denen sich die Rückenmarkschädigungen longitudinal (=längs) über drei oder mehr Wirbel erstrecken (Längsausgedehnte Transverse Myelitis=LETM). Diese Patienten weisen ein geringes Risiko der Entwicklung von Multipler Sklerose auf; viele, wahrscheinlich die Mehrzahl, werden in Zukunft keinen Rückfall erleiden. Trotzdem besteht für rund 20% dieser Patienten das Risiko wiederkehrender Anfälle. Bisher wussten wir wenig über die spezifische Ursache der TM bei dieser Gruppe von Patienten und die Art der autoimmunen Reaktion, die sie hervorgerufen hat. Außerdem waren wir bisher nicht in der Lage, die Patienten zu identifizieren, bei denen ein Rückfallrisiko besteht.

Neuromyelitis optica (NMO) ist ein Zustand, der definiert ist durch Anfälle von LETM sowie Anfälle von Optikusneuritis, die zu Sehverlust führen. Wir wissen, dass bei einigen Patienten mit LETM später eine Optikusneuritis auftreten wird und dass für diese Patienten die Diagnose NMO gestellt werden muss. Bei der Untersuchung des Serums von Patienten mit Neuromyelitis optica hat unser Team kürzlich einen spezifischen Antikörper-Marker identifiziert, der durch eine Immunfluoreszenz genannte Technik sichtbar gemacht werden kann. Wir haben ihn NMO-IgG (NMO-Antikörper) genannt. Die Mayo-Medizinlabore bieten diesen Test als klinischen Test für NMO und verwandte Erkrankungen an. Seit ungefähr drei Jahren wissen wir, dass dieser Test bei Patienten mit NMO, aber auch bei Patienten mit wiederkehrender LETM ein positives Ergebnis zeigt, bei Patienten mit MS oder Patienten mit TM-Anfällen, die den bei Multipler Sklerose auftretenden ähneln, hingegen negativ ausfällt.

Welche Ergebnisse hat Ihre aktuelle Forschung mit LETM-Patienten erbracht?

Dr. Weinshenker: Nachdem wir diesen Marker bei Patienten mit wiederkehrender LETM entdeckt hatten, stellten wir uns die Frage, wie häufig er bei Patienten mit einem ersten Anfall von LETM positiv sein und wie gut er sich zur Vorhersage eines Rückfallrisikos von Optikusneuritis eignen würde. Wir haben 29 Patienten mit einem ersten Anfall von LETM untersucht, deren Blutserum an die Mayo-Klinik zum Test mit NMO-IgG, dem neuen Antikörpermarker für NMO, geschickt worden war. Bei 38 % fiel der Test positiv aus. Über einen Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr stellte sich heraus, dass es zwischen der Gruppe, die ein positives Testergebnis auf NMO-IgG aufwies und der Gruppe, bei der das Testergebnis negativ war, einen großen Unterschied in der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von wiederkehrender LETM oder Optikusneuritis gab. Bei keinem der 14 Patienten mit negativem Testergebnis trat über den Nachverfolgungszeitraum von einem Jahr ein Rückfall von Myelitis oder Optikusneuritis auf, während unter den 9 Patienten mit positivem Testergebnis bei 5 (=44 %) erneute Anfälle von TM und bei 1 Patienten (=11 %) eine Optikusneuritis auftrat.

Welche Empfehlungen können Sie auf der Grundlage dieser Studie aussprechen?

Dr. Weinshenker: Auf der Grundlage unserer Ergebnisse empfehlen wir, dass sich alle LETM-Patienten auf NMO-IgG testen lassen und dass Patienten, bei denen der Test positiv ausfällt, für Behandlungen vorgesehen werden, die das Rückfallrisiko von NMO reduzieren können. Zu den entsprechenden Behandlungen gehören immunsuppressive Medikamente wie Azathioprin (Imurek®), Prednison oder Mycophenolatmofetil (CellCept®). Die spezifische Einschätzung muss der behandelnde Neurologe vornehmen. Die optimale Dauer der Behandlung ist unklar. Das Risiko eines Rückfalls besteht jedoch für mehrere Jahre und wir haben daher willkürlich eine Behandlungsdauer von fünf Jahren ab dem LETM-Anfall für Patienten vorgesehen, deren Test auf den Antikörper-Marker NMO-IgG positiv ausfällt.

Wir sind uns bewusst, dass unsere Untersuchung die erste ist, die zu die-

sem Ergebnis kommt und eine Bestätigung durch weitere Studien ist sicher erforderlich. Es handelt sich, was die Anzahl der teilnehmenden Patienten anbetrifft, um eine Studie geringen Umfangs. Nichtsdestotrotz ist die Unterschiedlichkeit des Rückfallrisikos trotz dieser geringen Zahl groß und überzeugend. Wir konnten auch keine Verzerrungen durch die Länge der Nachverfolgungsdauer feststellen, die die Gültigkeit unserer Ergebnisse in Zweifel ziehen könnten. Wir sind daher der Meinung, dass die weitere Forschung diese Ergebnisse bestätigen wird.

Wer sollte sich einem Test unterziehen?

Dr. Weinshenker: Wir empfehlen, dass sich jeder Patient testen lassen sollte, bei dem LETM im Laufe der vergangenen fünf Jahre aufgetreten ist. Das Risiko sinkt wahrscheinlich mit der Zeit, über die während der klinischen Nachbehandlung keine Folgeepisoden festgestellt werden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es schwierig, die Empfehlung eines Test für Patienten, die über fünf Jahre keine Symptome aufgewiesen haben, zu rechtfertigen. Denn die Daten, auf denen sich unsere Empfehlung gründet, sind begrenzt und es muss der Einschätzung des behandelnden Neurologen überlassen bleiben, was er aus den hier vorgelegten Informationen macht.

Gibt es andere Marker, die Aussagen über das Rückfallrisiko ermöglichen?

Dr. Weinshenker: Forscher der Johns-Hopkins-Universität haben berichtet, dass der Antikörper-Marker SSA, der in Patienten mit Sjögren-Syndrom anwesend ist, bezüglich des Rückfallrisikos von LETM aussagekräftig sein kann. In der Tat hat sich herausgestellt, dass NMO-Patienten und Patienten, die positiv auf NMO-IgG getestet sind, auf andere Antikörper-Marker, zu denen auch SSA zählt, häufig ebenfalls positiv reagieren. In unserer Studie stellte sich der von uns entdeckte NMO-IgG-Marker als sensitiver als der SSA-Antikörper heraus. Alle Patienten, die einen Rückfall erlitten, reagierten positiv auf NMO-IgG, was bei SSA nicht der Fall war. Außerdem stellt NMO-IgG einen spezifischeren Test als SSA dar. Wir sind daher der Meinung, dass unter den gegenwärtigen Umständen NMO-IgG als Test für das Rückfallrisiko von LETM vorzuziehen sei.

Welche anderen Implikationen hat Ihre Untersuchung auf das allgemeine Verständnis der Transversen Myelitis?

Dr. Weinshenker: Die Studie legt nahe, dass Patienten mit der ernsthaftesten Form von Transverser Myelitis, LETM, häufig eine erste Episode oder begrenzte Form von NMO aufweisen. Sie legt nahe, dass rund 40 % der LETM-Patienten unter einem Zustand leiden, der immunologisch mit NMO verwandt ist und dass die Erforschung der Ursachen und Behandlung von NMO auch wichtige Auswirkungen auf die Behandlung von LETM haben kann.

So ist beispielsweise bekannt, dass Plasmaaustausch bei LETM-Anfällen sehr wirksam sein kann, ebenso wie bei Patienten mit Anfällen von LETM und Optikusneuritis, die unter NMO leiden. Aktuelle Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass der oben beschriebene Antikörper-Marker auf ein Protein namens Aquaporin 4 reagiert. Obwohl noch zu beweisen bleibt, dass es dieser Antikörper ist, der die Schäden bei NMO verursacht, und er nicht nur ein Blutestmarker ist, so gibt es Grund für die optimistische Annahme, dass wir tatsächlich den Antikörper entdeckt haben, der für die immunvermittelten Schäden bei dieser Erkrankung verantwortlich ist. Die Entdeckung eines Angriffziels für das Immunsystem bei dieser Erkrankung stellt einen ersten Schritt zur Identifizierbarkeit einer spezifischen Möglichkeit der Unterbindung des Immunangriffs bei dieser Erkrankung dar. Zweifellos wird noch sehr viel Forschung erforderlich sein bevor wir mit Sicherheit sagen können, dass NMO-IgG tatsächlich der Täter für die bei NMO auftretenden Schädigungen und nicht ein bloßer Marker ist. So oder so hat es den Anschein, dass NMO-IgG zu einem sehr nützlichen klinischen Test zur Einschätzung des Rückfallrisikos von LETM-Patienten wird.

Anmerkung der Selbsthilfegruppe „Myelitis e.V.“ (Stand 02.11.2006):

Nach einer Internet-Recherche ist die Bestimmung des NMO-Antikörpers auch in Deutschland möglich, und zwar im Labor Prof. Seelig in Karlsruhe (www.laborseelig.de, NMO-Autoantikörper, es wird 1 ml Blutserum benötigt, ein Anforderungsschein steht online zum Ausdruck bereit). Eine Bestimmung sollte mit dem behandelnden Neurologen besprochen und ggf. mit der Krankenkasse oder –versicherung vorab geklärt werden.

Ein wirtschaftlicher Vorteil für den Verein aus dieser Angabe besteht ausdrücklich nicht, es bestehen keine Verbindungen zu dem genannten Anbieter; ggf. gibt es auch weitere Labore mit dieser Testmöglichkeit!