

## **Zusammenfassung:**

# **NMO-IgG gibt Aufschluss über den Verlauf von wiederkehrender Optikusneuritis.**

M. Matiello, MD, V.A. Lennon, MD, PhD, A. Jacob, MD, S.J. Pittock, MD, C.F. Lucchinetti, MD, D.M Wingerchuk, MD, B.G. Weinshenker, MD

Optikusneuritis (ON) ist die entzündliche Erkrankung des Sehnervs, die zu einem teilweisen oder vollständigen Sehverlust führen kann. Sie ist ein akutes entzündliches demyelinisierendes Syndrom des zentralen Nervensystems (ZNS) und kann entweder in einmaliger und isolierter Form auftreten oder sich zur Multiplen Sklerose (MS), Neuromyelitis Optica (NMO) oder einer wiederkehrenden ON ohne Beteiligung des restlichen ZNS weiterentwickeln (RON, engl. idiopathic recurrent optic neuritis = wiederkehrende ON ohne erkennbare Ursache).<sup>3</sup> Die Differenzialdiagnose zwischen NMO und MS bei Patienten mit einer Krankengeschichte von ON und Myelitis hängt weitgehend vom Vorhandensein längs ausgedehnter Rückenmarksläsionen ab, die bei NMO häufig und bei MS selten sind. Die Prognose für NMO ist schlechter als für MS<sup>1</sup> und aktuelle Untersuchungen lassen darauf schließen, dass die für MS wirksame Behandlung durch Immunmodulation (= Beeinflussung des Immunsystems durch pharmakologisch wirksame Stoffe) bei NMO nicht wirkt.<sup>3-6</sup> Daher ist die frühe Unterscheidung zwischen NMO und den verwandten Störungsbildern der MS besonders wichtig.

NMO-IgG (ein im Blut nachweisbarer Antikörper gegen körpereigenes Gewebe) wurde vor kurzem als Biomarker für NMO entdeckt.<sup>2</sup> Ein positives Ergebnis des Tests auf NMO-IgG-Antikörper zählt mittlerweile zu den Diagnosekriterien für NMO<sup>7</sup> und wurde unabhängig bestätigt.<sup>8</sup> Ein positiver NMO-IgG-Titer prognostiziert bei Patienten mit idiopathischer (= ohne erkennbare Ursache auftretende) LETM (engl. longitudinally extensive transverse myelitis = längs ausgedehnte transverse Myelitis) in 55% der Fälle einen Rückfall oder die Ausprägung von ON innerhalb eines Jahres.<sup>10</sup> Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Einschätzung des diagnostischen und prognostischen Werts des NMO-IgG bei Patienten mit RON.<sup>1</sup>

## **METHODEN**

Im Rahmen dieser retrospektiven Studien wurden die Daten von 34 Patienten ausgewertet, die 1.) zwischen 2000 und 2007 auf NMO-IgG getestet wurden, 2.)

Englische Originalfassung:

Matiello M, et al. **NMO-IgG predicts the outcome or recurrent optic neuritis.**  
*Neurology* 2008; 70:2197-2200

vor dem Test zwei oder mehr Episoden von ON erlitten hatten, die mindestens 30 Tage auseinander lagen und die, 3.) vor dem Test keine anderen neurologischen Anzeichen oder Symptome aufwiesen, die auf MS oder NMO hindeuteten. 25 dieser Patienten wurden in der Mayo Clinic untersucht, die Daten von 9 weiteren Patienten wurden von überweisenden Ärzten zur Verfügung gestellt. Die Daten der extern untersuchten Patienten wurden nur für RON-Patienten mit positivem NMO-IgG-Testergebnis berücksichtigt. Daher geben nur die in der Mayo Clinic untersuchten Patienten Aufschluss über die Seroprävalenz von NMO-IgG (= Häufigkeit von positiven Testergebnissen auf NMO-IgG) bei RON.

Die Sehschärfe VA (engl., visual acuity) wurde für jedes Auge anhand einer Ordinalskala festgestellt: 0 = 20/20;

1 = Skotom (Herabsetzung des Sehvermögens in einem Gesichtsfeld-Teilbereich), aber besser als 20/30, 2 = 20/30 bis 20/59, 3 = 20/60 bis 20/199, 4 = 20/200 bis 20/800, 5 = nur Fingerzählen, 6 = Erkennen von Licht, 7 = kein Erkennen von Licht.<sup>10</sup> Als Sehschärfe diente die Summe der Werte für beide Augen.

In der Nachbeobachtung wurden Informationen über zusätzliche ON-Rückfälle, Ausprägung von transverser Myelitis (TM) oder anderen neurologischen Erscheinungsformen, sowie der letzte visuelle und motorische Status des Patienten berücksichtigt.

## **ERGEBNISSE**

Von den 25 in der Mayo Clinic untersuchten Patienten waren 5 NMO-IgG-positiv. Die erste ON-Episode war bei seropositiven Patienten schwerer, die Sehschärfe des betroffenen Auges war bei allen seropositiven Patienten schlechter als 20/200, bei den anderen Patienten nur bei 64,7%. Bei 31 Patienten wurde nach dem ersten ON-Anfall ein Schädel-MRT durchgeführt; in keinem Fall wurden dabei die MRT-Kriterien für MS erfüllt.<sup>11</sup>

Nachbeobachtungsdaten waren für 12 seropositive und 15 seronegative Patienten zugänglich. Vier seropositive und 7 seronegative Patienten litten unter ON-Rückfällen nach dem NMO-IgG-Test. Der abschließende visuelle Status war in der seropositiven Gruppe ( $10,22 \pm 9,0$ ) schlechter als in der seronegativen ( $6,38 \pm 1,0$ ). Eine seronegative Patientin und 7 seropositive Patienten erlitten TM-Anfälle während der Nachbeobachtung. Bei der seronegativen Patientin trat

Englische Originalfassung:

Matiello M, et al. **NMO-IgG predicts the outcome or recurrent optic neuritis.**  
*Neurology* 2008; 70:2197-2200

ein reifenförmiges Druckgefühl am Brustkorb sowie Parästhesien (= nicht schmerzhaftes Mißempfindungen) in den unteren Gliedmaßen auf. Ein Brust-MRT entdeckte zwei kleine Schädigungen von ca. 3 mm im Rückenmark neben Th11, die, in Anbetracht der Dermatombhöhe, wahrscheinlich in keinem Zusammenhang mit den anderen Symptomen stehen. Fünf seropositive Patienten erlitten schwere TM, die zur Lähmung der unteren oder aller vier Gliedmaßen sowie zu schweren Sensibilitätsstörungen und Schwierigkeiten bei der Darmkontrolle führte. Über mehr als 3 Wirbel ausgedehnte Schädigungen des Rückenmarks wurden bei den 4 Patienten festgestellt, für die uns Informationen über die MRT-Ergebnisse vorlagen. Zwei seropositive Patienten verstarben kurz nach Entwicklung einer TM.

Die NMO-IgG-Titer der seropositiven Patienten waren bei den Fällen, in denen eine TM folgte, höher als bei den anderen Fällen. TM folgte bei 5 von 7 Patienten (71,4%) mit einer positiven Serumverdünnung > 1:480 und nur bei 1 von 5 Patienten (20%), dessen Serum bei einer Verdünnung von 1:480 oder darunter positiv war.

## **DISKUSSION**

Die NMO-IgG-Seroprävalenz von 20% unter RON-Patienten bestätigt die 25%, die wir in unserer ursprünglichen Studie<sup>1</sup> festgestellt hatten.

Der Sehverlust der Patienten im Rahmen der vorliegenden Studie ist konsistent mit dem früherer Studien über NMO-Patienten. NMO-IgG ist nicht auf Patienten beschränkt, die alle Kriterien für eine eindeutige NMO-Diagnose erfüllen.<sup>9, 12, 13</sup> Die Häufigkeit eines positiven Testergebnisses lag für Patienten mit wiederkehrender LETM bei 52%<sup>2</sup> und bei 40% für Patienten mit einer einzelnen LETM-Episode.<sup>9</sup> Die vorliegende Studie unterstützt die Annahme, dass RON in mindestens 20% der Fälle als begrenztes und einleitendes Symptom von NMO angesehen werden kann.

Keine klinische Studie hat bisher die wirksamste Behandlungsmethode zur Verhinderung von NMO-Rückfällen eindeutig identifizieren können. Die vorliegenden Fallstudien sprechen jedoch deutlich zu Gunsten der Verwendung von Immunsuppressiva an Stelle von Beta-Interferon.<sup>3-6</sup> Patienten mit positivem NMO-IgG-Testergebnis weisen ein höheres Risiko auf, TM und schwere Beeinträchtigungen zu entwickeln. Wir unterstützen daher die Durchführung

Englische Originalfassung:

Matiello M, et al. **NMO-IgG predicts the outcome or recurrent optic neuritis.**  
*Neurology* 2008; 70:2197-2200

---

eines NMO-IgG-Tests bei RON-Patienten und befürworten die Behandlung mit Immunsuppressiva sowohl von NMO-IgG-seropositiven RON-Patienten als auch von NMO-IgG-seropositiven LETM-Patienten.<sup>9</sup>

### **Literaturangaben:**

1. Pirkol, Blauwet LK, Lesnick TG, Weinshenker BG. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol*. 2004;61:1401-1405
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum auto-antibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis, *Lancet*. 2004;364(9451):2106–2112
3. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE, Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219-1220
4. Wingerchuk DM, Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica, *Neurologist* 2007;13:2-11
5. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007;252:57-61
6. Papeix C, Vidal JS, de Seze J, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:256-259
7. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti C, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485-1489
8. Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO); application in a series of suspected patients. *J Neurol*. 2007; 254(9):1233-1237
9. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59:566-569
10. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53:1107-1114
11. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127
12. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;68:1076-1077
13. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130:1206-1223.

### **Englische Originalfassung:**

Matiello M, et al. **NMO-IgG predicts the outcome or recurrent optic neuritis.** *Neurology* 2008; 70:2197-2200