

## **Fortschritte im Verständnis und bei der Diagnose von Neuromyelitis optica und Transverser Myelitis**

Brian G. Weinshenker, MD  
Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine

Ich bin sehr erfreut, dass die Transverse Myelitis Association die folgenden drei Artikel veröffentlicht, die für Patienten mit Neuromyelitis optica (Devic-Krankheit) besondere Bedeutung haben, aber auch für Patienten mit Transverser Myelitis sehr interessant sind. Das von uns entdeckte NMO-IgG, ein Biomarker für Patienten mit Neuromyelitis optica, und unsere darauf folgende Entdeckung, dass ungefähr 40% der Patienten, die eine „idiopathische“ Transverse Myelitis mit längs ausgedehnter Läsion des Rückenmarks aufweisen, darauf ebenfalls positiv reagieren und ein Wiederholungsrisiko aufweisen, war ein großer Schritt vorwärts im Verständnis der TM. Durch diese Entdeckung sind wir jetzt in der Lage, Patienten zu identifizieren, bei denen ein Risiko besteht, dass die TM erneut auftritt. Und was wahrscheinlich die größte Bedeutung hat ist die Entdeckung des molekularen Ziels dieses Antikörpers, ein Wasserkanalprotein namens Aquaporin-4, was letztlich zur Entwicklung einer spezifischen Behandlung für diese Erkrankungen führen kann.

Der erste der drei Artikel wurde 2004 im *Lancet* veröffentlicht. Darin sind Entdeckung und Eigenschaften des NMO-IgG beschrieben. Dieser Antikörper, der im Serum von Patienten mit Neuromyelitis optica vorhanden ist, reagiert mit Blutgefäßen im Gehirn und dessen Bindegewebshülle, der Pia mater. Das NMO-IgG wird durch eine Technik

Englische Originalfassung

Weinshenker, B. et al.: *Advances in the Understanding and Diagnosis of Neuromyelitis Optica and Transverse Myelitis*, Transverse Myelitis Association Journal, Vol 2, April 2007, S. 6 - 7

namens Immunfluoreszenz nachgewiesen. Dazu wird nach dem Färbungsmuster von Mausgewebe durch einen menschlichen Antikörper im Serum eines Patienten gesucht, nachdem der Antikörper von einem zweiten anti-humanen Antikörper mit fluoreszierendem Identifizierungskennzeichen aufgespürt wird. Die Position der Antikörperfärbung von NMO-Patienten im Mausgewebe legte nahe, dass es auf ein Protein einwirken würde, das sich an der Blut-Hirn-Schranke genannten Schnittstelle zwischen Blut und Hirnsubstanz befinden könnte. Die Position sowohl entlang der Gehirnhülle und an der Außenseite von Blutgefäßen implizierte ein Zielprotein in den „Fußprozessen“ von Astrozyten. Astrozyten sind stützende Strukturzellen des zentralen Nervensystems. Sie besitzen lange Ausdehnungen, von denen einige an Blutgefäßen und an der Gehirnhülle (glia limitans) angrenzen. Dieses Färbungsmuster erwies sich später als besonders wichtiger Hinweis auf die Natur des Zielproteins dieses Antikörpers. In diesem Artikel untersuchte unser Team eine Gruppe von Patienten mit Neuromyelitis optica. Bei rund 70% dieser Patienten ließ sich NMO-IgG nachweisen. Es war in einem hohen Prozentsatz von Patienten mit entweder wiederkehrender oder erstmaliger TM vorhanden. Es fand sich auch in einem kleineren Prozentsatz von Patienten, die unter wiederkehrenden Anfällen von Optikusneuritis litten, aber keinerlei Anzeichen einer Myelitis aufwiesen. Das legt nahe, dass das Spektrum der Neuromyelitis optica möglicherweise breiter ist als bisher bekannt und auch Patienten umfasst, bei denen nur eine Optikusneuritis oder nur eine TM mit lang ausgedehnter Läsion des Rückenmarks erkannt wird.

Der zweite Beitrag, der 2005 im *Journal of Experimental Medicine* veröffentlicht wurde, beschreibt detailliert die definitiven Experimente von Dr. Vanda Lennon und ihren Kollegen an der Mayo Klinik, durch die es gelang, Aquaporin-4 endgültig als Ziel des NMO-IgG zu identifizieren. Sie wiesen nach, dass ein spezifischer, auf Aquaporin-4 gerichteter Antikörper genau das gleiche Muster auf Mausgewebe hinterlässt wie das NMO-IgG. Zusätzlich wiesen Lennon und Kollegen nach, dass im Hirngewebe von Mäusen, die von einem Embryo gezogen worden waren, bei dem der Aquaporin-Gen gelöscht geworden war, keinerlei NMO-IgG-Färbung stattfindet. Schließlich gelang es Lennon et al noch zu zeigen, dass der Antikörper fähig ist, direkt an das Protein Aquaporin-4 anzubinden und es auszufällen, während keines der anderen Proteine, die Aquaporin-4 an die Zellmembrane binden, vom NMO-IgG ausgefällt wurden. „Ausfällen“ bedeutet, dass der Antikörper bei Erkennen des spezifischen Antigens, auf den er abzielt, ein Aggregat von Antikörpern bildet, das „von der Lösung ausfällt“ und eingefangen und gemessen werden kann. Nur Aquaporin-4 und keines der anderen Proteine im Gesamtkomplex von Proteinen, der Aquaporin-4 in der Zellmembrane hält, wurde von NMO-IgG ausgefällt.

Diese Arbeit hat den endgültigen Nachweis geliefert, dass Aquaporin-4 das Ziel des NMO-IgG ist. Dadurch erscheint es wahrscheinlich, dass Aquaporin-4 auch das Ziel des Immunangriffs bei Neuromyelitis optica ist. Diese Erkenntnis wiederum wirft die interessante Möglichkeit auf, dass das NMO-IgG durch das Anbinden an diese Wasserkanäle zu den Problemen mit dem Wassertransport im Gehirn führen kann, die manche der weniger üblichen Symptome einiger NMO-Patienten erklären könnten. Der Beitrag über das Aquaporin-4 ist recht komplex und das Verständnis der Details wird möglicherweise Nicht-Fachleuten Schwierigkeiten bereiten. Ich hoffe, meine zusammenfassenden Kommentare können dabei helfen, die Ergebnisse der Studie und deren Bedeutung hervorzuheben.

Im dritten Beitrag, der 2006 in *Annals of Neurology* publiziert wurde, untersuchte das Neuromyelitis-optica-Team Patienten mit einem ersten Anfall einer TM mit längs ausgedehnter Rückenmarksläsion. Bei diesen Patienten ist im MRT eine Schädigung ersichtlich, die sich über drei oder mehr Wirbelsegmente ausdehnt. Es stellte sich heraus, dass rund 40% der Patienten positiv auf NMO-IgG getestet

wurden. Außerdem erlitten im Verlauf der Nachbehandlung über 50% der Patienten mit individuellem TM-Anfall, die positiv auf NMO-IgG getestet worden waren, innerhalb eines Jahres einen TM-Rückfall oder es prägte sich eine Neuromyelitis optica aus. Bei keinem der Patienten, die negativ auf NMO-IgG getestet worden waren, trat ein Rückfall ein. Dies legt nahe, dass viele Patienten, die mit einem Erstanfall von TM eingeliefert werden, tatsächlich eine begrenzte Form von Neuromyelitis optica haben und das Risiko eines Rückfalls besteht. Auf dieser Grundlage schlug unsere Gruppe vor, dass Patienten mit einem ersten Anfall an TM, die positiv auf das NMO-IgG getestet werden, mit Immunsuppressiva behandelt werden sollten, um die Wahrscheinlichkeit eines zweiten oder folgenden Anfalls Transverser Myelitis zu verringern, noch bevor die klinischen Kriterien für Neuromyelitis optica erfüllt sind.

Unsere Gruppe arbeitet weiterhin daran, die pathogene Bedeutung dieses Antikörpers nachzuweisen. Spezifisch versuchen wir zu erkennen, ob dieser Antikörper lediglich ein Marker für den Schaden ist, der bei TM und Neuromyelitis optica erkennbar ist, oder ob es sich tatsächlich um den Verursacher handelt. Wir sind zuversichtlich, den eigentlichen Verursacher identifiziert zu haben. Die Zuversicht ist begründet durch die unmittelbare Übereinstimmung der Position des Aquaporin-4 und den wichtigen pathologischen Befunden in den Gewebeproben aus dem Rückenmark von Patienten mit Neuromyelitis optica. Sowohl Aquaporin-4 als auch Antikörper und entzündliche Proteine namens Komplement umhüllen Blutgefäße. Das legt nahe, dass der Antikörper tatsächlich die Schädigungen verursacht, die unter diesen Umständen eintreten.

Ich möchte mich bei Sandy Siegel und der Transverse Myelitis Association für die Möglichkeit bedanken, diese Beiträge hier zu veröffentlichen und zu Ihrer Aufmerksamkeit zu bringen. Wir hoffen, dass unsere Darstellung dieser Informationen über den Antikörper NMO-IgG zum Verständnis dieser komplexen neuroimmunologischen Erkrankungen beiträgt.