Wissenschaftspreis der GNP 2018 – Stifter DESITIN Arzneimittel GmbH

Prognostische Relevanz von MOG-Antikörpern bei Kindern mit demyelinisierenden Syndromen

Schon seit 2001 lobt das Unternehmen DESITIN jedes Jahr den Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP) aus, mit dem die Erforschung neurologischer Erkrankungen gefördert werden soll. Am 1. November 2018 wurde der diesjährige Preis an Frau *Dr. med. Eva-Maria Wendel* auf der 44. GNP-Jahrestagung verliehen. Die Wissenschaftlerin hat sich mit der Rolle der Antikörper gegen das Myelin-Oligodentrozyten-Glykoprotein (MOG) bei demyelinisierenden Erkrankungen bei Kindern befasst. Die Erkentnisse des an diesem Thema arbeitenden Forscherteams zur prognostischen Relevanz der Anti-MOG-Antikörper wurde hochrangig in *Neurology veröffentlicht.**

Mit der Stiftung des Wissenschaftspreises will das Hamburger Unternehmen DESITIN die Forschung im Bereich der Kinderepilepsie und der Neuropädiatrie fördern. Der Fokus liegt dabei auf der Früherkennung und Behandlung neurologischer Erkrankungen im Kindesalter, nsbesondere auf der Forschung, die dazu beitragen kann, die Therapie und Prognose der jungen Patienten zu verbessern.

Verliehen wird der Preis von der Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP). Über die Vergabe entscheidet ein Gutachtergremium aus *Prof. Dr. med. Volker Mall* (GNP-Tagungspräsident 2018), München, *Prof. Dr. med. Martin Staudt* (GNP-Tagungspräsident 2019), Vogtareuth, *Prof. Dr. med. Peter Weber*, Basel, und *Prof. Dr. med. Günther Bernert*, Wien. Der mit 5000 Euro dotierte Preis ging dieses Jahr an *Dr. med. Eva-Maria Wendel* für ihre Arbeit zur prognostischen Relevanz der Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-Ak) bei erworbenen demyelinisierenden Syndromen (ADS) pädiatrischer Patienten.

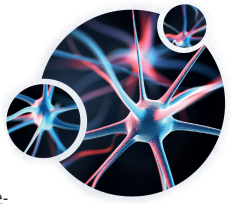
Abb. 1: Übergabe von Urkunde und GNP-Preis am 1. Nov. 2018 in Berlin. v. li.: Dr. Ulrich Hornung, Prof. Dr. Ulrike Schara, Sonja Walther, Dr. Eva-Maria Wendel und Prof. Dr. Volker Mall

Die MOG-Spektrumserkrankung

Die sogenannte MOG-Spektrumserkrankung umfasst sowohl monophasische Verläufe wie die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), die Transverse Myelitis (TM), die Optikusneuritis (ON), NMOSD-artige Syndrome und die Hirnstamm-Enzephalitis als auch polyphasische Verläufe wie die multiphasische disseminierte Enzephalomyelitis (MDEM), die ADEM gefolgt von ON (ADEMON), die Neuromyelitis optica Spektrumserkrankung (NMOSD), die rekurrente ON und die rekurrente TM. Die Schwierigkeit besteht heute darin, diese verwandten, aber dennoch prognostisch und hinsichtlich der Therapie sehr unterschiedlichen demyelinisierenden Erkrankungen näher zu charakterisieren.

Von der MS zum ADS

Die genauen pathophysiologischen Vorgänge bei den demyelinisierenden Erkrankungen sind noch nicht geklärt. MOG befindet sich auf der äußersten Schicht der Myelinscheiden. Es trägt wahrscheinlich zur Integration und Interaktion der Zelle bei. In den 80er Jahren wurde im Tiermodell der Multiplen Sklerose (MS), der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) ein Zusammenhang von MOG-Ak und Demyelinisierung gezeigt. In Tieren, bei denen bereits eine EAE induziert wurde, kam es nach Zugabe der Ak zu einer Verstärkung der Demyelinisierung und zu einem chronisch rekurrierenden Verlauf. U. a. zeigten *Mader S et al.* (2011) eine Komplement-abhängige Zytotoxizität, die von MOG-Ak vermittelt wird. Und *Dale R et al.* (2015) wiesen nach, dass es in Oligodendrozyten durch MOG-Ak zu einem Verlust von mikrotubulären Strukturen kommt. Inzwischen hat sich der Fokus von der MS weg auf die demyelinisierenden Erkrankungen verschoben.



Die jetzt veröffentlichte Forschungsarbeit von *Eva-Maria Wendel* und ihrem Team an der Medizinischen Universität Innsbruck kann dazu beitragen, die Anti-MOG-Antikörper als Biomarker einzusetzen, um die verschiedenen Erkrankungen voneinander abzugrenzen, den Verlauf zu kontrollieren, die Prognose einzuschätzen und in Zukunft die spezifischen Therapien zu optimieren. Ein Ergebnis ihrer Arbeit ist die Verteilung der Anti-MOG-Ak beim ADEM, der MS, dem klinisch isolierten Syndrom (CIS) und den NMOSD, die die *Abb. 2* zeigt.

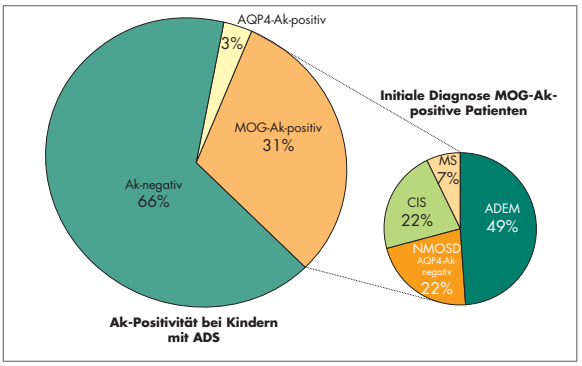


Abb. 2. Diagnose bei Erstvorstellung: MOG- und Aquaporin-4 (AQP4)-Ak bei Kindern mit erworbenen demyelinisierenden Syndromen (ADS) und ihre Verteilung auf die Krankheitsbilder.

Engagierte Forscherin geehrt

Den Preis an *Eva-Maria Wendel* übergab in Berlin *Dr. Ulrich Hornung*, Direktor Ressort Markt & Vertrieb bei Desitin. „Ich bin stolz, dass ich in der 18-jährigen Tradition zum 5. Mal persönlich den Preis des inzwischen 99 Jahre alten Unternehmens überreichen darf." In seiner Laudatio sagte er: „Insbesondere freut es mich einen Wissenschaftspreis – ganz entgegen der in der heutigen Zeit um sich greifenden neuen argumentativen „Beliebigkeit" – hier in der Tradition der Aufklärung und der ernsthaften Suche nach ‚Wahrheit / Wirklichkeit' im naturwissenschaftlichen Sinne von *Karl Popper*, für einen wichtigen Beitrag zur Diagnose von demyelinisierenden Krankheitsvarianten verleihen zu dürfen. Meinen herzlichen Glückwunsch zu Ihrer exzellenten Arbeit, Frau Dr. Wendel!"

Impressum
Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer
Redaktion: GFI. Ges. für med. Information mbH, München
Quelle: Verleihung des Wissenschaftspreises 2018 im Rahmen der 44. Jahrestagung der GNP und der Neurowoche 2018, 1. Nov. 2018, Berlin
Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2018 GFI
Mit freundlicher Unterstützung der Desitin Arzneimittel GmbH

©GFI. Der Medizin-Verlag

GNP-Preisträgerin Dr. med. Eva-Maria Wendel, Stuttgart

Das Ziel sind optimierte Therapien der ADS

Dr. med. Eva-Maria Wendel

Frau Dr. Wendel, wir beglückwünschen Sie ganz herzlich zur Auszeichnung mit dem Wissenschaftspreis der GNP 2018. Wie begann ihre Laufbahn als Forscherin?
Eva-Maria Wendel: Vielen Dank für die Glückwünsche! Ich habe Humanmedizin an der Medizinischen Universität Innsbruck studiert. Noch unter dem Namen *Hennes*, unter dem auch die Publikation in Neurology erscheinen ist, habe ich schon 2009 auf dem Gebiet der Neuropädiatrie meine Diplomarbeit („Long-term outcome of children with acute cerebellitis") bei *Prof. Kevin Rostásy* geschrieben.

Wie kam es zum Fokus auf die demyelinisierenden Syndrome bei Kindern?
Eva-Maria Wendel: 2009 entwickelte *Prof. Rostásy* zusammen mit *Prof. Reindl* des Neuroimmunologie-Labors Pläne zur Umsetzung der Biomarker-Studie. Daran nahm ich als durch Drittmittel finanzierte wissenschaftliche Mitarbeiterin teil. Außerdem ermöglichte *Prof. Rostásy* mir 2011, für drei Monate am Weatherall Institute of Molecular Medicine in Oxford unter *Prof. Angela Vincent* Laborerfahrungen zu sammeln – das hat mich motiviert.

Können Sie kurz die pathophysiologische Rolle der Anti-MOG-Antikörper bei diesem Krankheitsbild erläutern?
Eva-Maria Wendel: Eine nicht ganz einfach zu beantwortende Frage.Das MOG ist ein Marker für die Oligodendrozyten-Reife, seine Exprimierung korreliert mit der Myelinisierung im Kindesalter. Die genaue pathophysiologische Rolle der MOG-Ak ist aber noch nicht geklärt. Lange Zeit wurde vermutet, dass Ak gegen MOG wesentlich in der Pathogenese der MS sind, doch interessanterweise fanden sich Ak gegen das natürlich gefaltete MOG nicht vorrangig bei MS-Patienten, sondern vor allem bei Patienten mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen wie der ADEM. Dies wurde erst Anfang der 2000er Jahre mittels neuer Nachweismethoden (u. a. Live cell-based Assay) herausgefunden. MOG-Ak können u. a. die Komplement-abhängige Zytotoxizität vermitteln; sie scheinen die Inflammation zu verstärken, aber nicht selbst auszulösen. Man geht von einer humoralen und zellulären Immunantwort aus, ein Defekt in der Blut-Hirn-Schranke scheint dafür Bedingung zu sein.

Wie lassen sich die Ergebnisse Ihres Teams „griffig" zusammenfassen?
Eva-Maria Wendel: Wir konnten bestätigen, dass MOG-Ak bei 30% der ADS-Kinder vorkommen, weitaus häufiger als z. B. Aquaporin-4-Antikörper (3%). Interessant sind vor allem die Titerveränderungen. Prinzipiell sprechen MOG-Ak, die vor allem bei jungen Patienten vorkommen, gegen eine MS und für einen eher günstigen Verlauf – zumindest bei abfallenden Titern. Jedoch gibt es eine Subgruppe von (vorwiegend weiblichen) Patienten mit persistierend hohen MOG-Ak-Titern, die häufige Schübe und einen ungünstigen Langzeitverlauf haben. Die gilt es, zu erkennen.

Worin bestanden bei Ihrer Arbeit die größten Herausforderungen?
Eva-Maria Wendel: Vor allem in der Seltenheit der Erkrankung. So kamen die insgesamt für die Studie rekrutierten 302 Patienten aus 60 Zentren in sechs Ländern (Deutschland, Österreich, Italien, Schweiz, Türkei, Kanada). Zudem war ein Einschlusskriterium der Langzeitverlauf über mind. 24 Monate, auch bei jenen Patienten, die sich nach einem einmaligen entzündlichen ZNS-Ereignis wieder komplett erholten. Am Ende konnten 210 Patienten eingeschlossen werden. Es erfordert viel Zeit, Geduld und Pflegen von Kontakten, um eine solch große Patientenkohorte aufzubauen. Man musste einen langen Atem haben.

Und worin bestehen die möglichen klinischen Implikationen Ihrer Erkenntnisse?
Eva-Maria Wendel: Mittels des Titerverlaufs der MOG-Ak kann eingeschätzt werden, ob es sich um eine potenziell häufig relapsierende Erkrankung handelt. Außerdem hat sich gezeigt, dass MOG-Ak-positive Patienten im akuten Schub prinzipiell sehr gut auf Steroide ansprechen. Auch die erwähnte Gruppe der Patienten, die aufgrund persistierend hoher MOG-Ak-Titer ein hohes Schubrisiko haben, profitiert vor allem von oralen Steroiden und auch von intravenöser Immunglobulingabe (IVIG). Letztere ist bisher die einzige Therapie, die sowohl die Schubfrequenz als auch den motorischen Verlauf günstigt beeinflusst. Während u. a. auch zu Rituximab positive Erfahrungen bestehen, ist vor allem wichtig, dass die typischen bei der MS eingesetzten Immunmodulatoren (z. B. Interferone, Fingolimod, Alemtuzumab) keinen bzw. sogar einen nachteiligen Effekt haben.

Was sind die nächsten Schritte, um die Rolle der Anti-MOG-Ak zu klären?
Eva-Maria Wendel: Neben der weiteren Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen sollte zunächst die Korrelation des Langzeitverlaufs von Klinik und Ak-Titer beobachtet werden. Daran arbeiten wir unter Leitung von *Prof. Rostásy*. Außerdem wollen wir herausfinden, ob es andere Biomarker gibt, mit denen sich zusammen mit MOG-Ak die relapsierenden Erkrankungen besser eingrenzen lassen. Gegenwärtig konzentriere ich mich gerade auf die Charakterisierung der ON mit MOG-Ak. Wichtig sind auch weitere Studien zu den optimalen Therapieschemata.

Wie geht es für Sie jetzt wissenschaftlich bzw. beruflich weiter?
Eva-Maria Wendel: Derzeit bin ich noch Assistenzärztin im Olgahospital in Stuttgart. Da ich wegen meines nun fast zweijährigen Kindes in Teilzeit arbeite, wird es zum Facharzt für Pädiatrie noch eine Weile dauern. Anschließen möchte ich noch die Weiterbildung Neuropädiatrie absolvieren. Davon unabhängig geht meine Arbeit mit *Prof. Rostásy* und meinen Kollegen weiter.

*** Die Publikation:** Hennes E-M et al. on behalf of the BIOMARKER Study Group: Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. Neurology 2017; 89: 1-9

Kontakt: Dr. med. Eva-Maria Wendel, Röckenwiesenstraße 9, 70197 Stuttgart; Tel: 015788484832; wendelevamaria@gmail.com