

Autoantikörper gegen Aquaporin 4

Marker bei Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen

Prof. Dr. med. H.-P. Seelig

Dr. rer. nat. P. Schranz

Dr. rer. nat. Claudia A. Seelig

Einleitung

Autoantikörper gegen Aquaporin-4 (anti-AQP4) sind spezifische Krankheitsmarker der Neuromyelitis optica (NMO), einer von Eugène Devic 1894⁽⁷³⁾ in Lyon als „neuro-myélite optique subaiguë“ beschriebenen, seltenen, desaströsen zentralnervösen Entmarkungskrankheit, die sich charakteristischerweise als Opticusneuritis (ON) und/oder als longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM) manifestiert^(156, 391). Anti-AQP4 wurden in den Seren von NMO-Patienten bei Untersuchungen an Gehirnschnitten mit dem indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) aufgrund ihres charakteristischen Fluoreszenzmusters entdeckt⁽²⁰¹⁾. Sie reagierten, wie in obiger Abbildung gezeigt, mit Strukturen der Pia mater und der Virchow-Robinschen Räume (Glia limitans externa, Glia limitans vascularis) und mit abluminalen, astrozytenreichen perivaskulären Arealen der in der grauen und weißen Substanz gelegenen Mikrogefäße. Die der Immunglobulinklasse IgG angehörenden Antikörper fanden sich bei 73% der Patienten mit Neuromyelitis optica (in 54% bei opticospinaler MS, OSMS), so gut wie nicht aber bei gesunden Personen und bei Patienten mit Multipler Sklerose. Sie wurden daher als „NMO-IgG“ bezeichnet. Als Zielantigen wurde der vorwiegend in den Astrozyten und Ependymzellen des zentralen Nervensystems (ZNS) exprimierte Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4) identifiziert⁽²⁰⁰⁾, was dann zu der alternativen Bezeichnung „AQP4-IgG“ führte.

Abgesehen von der klassischen NMO fanden sich Autoantikörper gegen Aquaporin-4 (anti-AQP4) auch bei asiatischen Patienten mit opticospinaler MS (OSMS)^(201, 236, 237, 256, 347, 385), bei Patienten mit isolierter, longitudinale extensiver transverser Myelitis⁽³⁸⁶⁾, bei isolierter Opticusneuritis^(140, 234, 283), isolierter Hirnstammzerebellitis, insbesondere der Medulla oblongata und Area postrema^(152, 145, 349), Dienzephalitis^(152, 291), posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom^(132, 218) und bei supratentorialen Hirnläsionen⁽¹⁵²⁾. Die Auf-

nahme der anti-AQP4 in die diagnostischen Kriterien der NMO ermöglichte die zuvor schwierige Zuordnung oben aufgeführter symptomatischer oder asymptomatischer ZNS-Läsionen in den Formenkreis der Neuromyelitis optica, der heute entsprechend dem Vorschlag des Internationalen Panels für die NMO-Diagnose (IPND) als NMO-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD, NMO-spectrum-diseases) bezeichnet wird^(277, 384, 390). Es handelt sich bei diesem Krankheitsspektrum um eine eigenständige nosologische Entität auf dem Boden einer autoimmunen Astrozytopathie, deren auch aus therapeutischen Gründen wichtige spezifische Diagnose bereits in frühen, noch subklinischen Krankheitsstadien durch den Nachweis der Autoantikörper gestellt werden kann. Anti-AQP4 stellen derzeit das wichtigste serologische Kriterium für die Diagnose bei NMOSD dar.

Die Prävalenz der NMOSD wird mit 0,3-4,4/100.000 beziffert⁽²⁰²⁾. Ihr Anteil an den Entmarkungskrankheiten liegt in westlichen Ländern unter 1%⁽³²⁸⁾, in Asien wegen der den NMOSD zugerechneten OS-MS bei 20-48%^(178, 201, 249, 385). In den USA sind zwei Drittel der Erkrankten afroamerikanischer Abstammung⁽²⁴⁴⁾. Die Erkrankung tritt in der Regel sporadisch auf, familiäre Häufungen sind selten^(157, 392). Das Manifestationsalter liegt im Mittel bei 35 bis 40 Jahren, kann sich aber vom Kleinkind bis in das hohe Lebensalter erstrecken. Frauen, insbesondere bei den anti-AQP4-positiven Formen sind etwa zehnmal häufiger betroffen als Männer, bei den seronegativen Formen ist ihr Anteil zweimal höher⁽²⁷⁵⁾. Klinisch manifestieren sich rekurrende Anfälle einer schweren Opticusneuritis und/oder Myelitis, seltener sind Hirnstamm und Zwischenhirn betroffen, mit Schmerzen, Kopfschmerzen, Depressionen, Müdigkeit und Schlafstörungen. Trotz Behandlung sind vollständige Remissionen selten, bei über 80% der Patienten mit rekurrenden NMOSD akkumulieren die neurologischen Defizite. Ohne Langzeit-Immunsuppression besteht eine schlechte Prognose und eine erhöhte Mortalität⁽³⁵⁾.



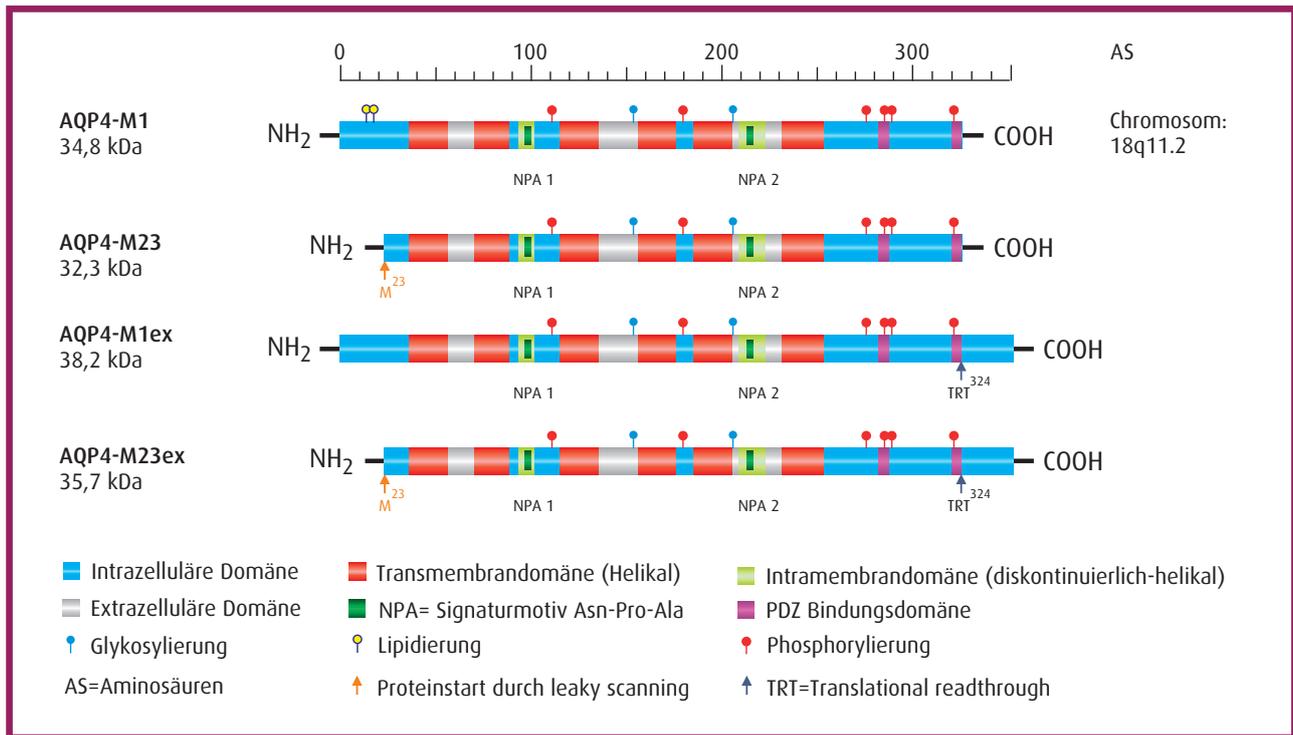


Abbildung 1 Molekülstruktur von Aquaporin-4 (AQP4). Infolge eines translational readthrough (TR) entstehen die zwei am C-Terminus um 29 Aminosäuren extendierten Isoformen AQP4-M1ex und AQP4-M23ex.

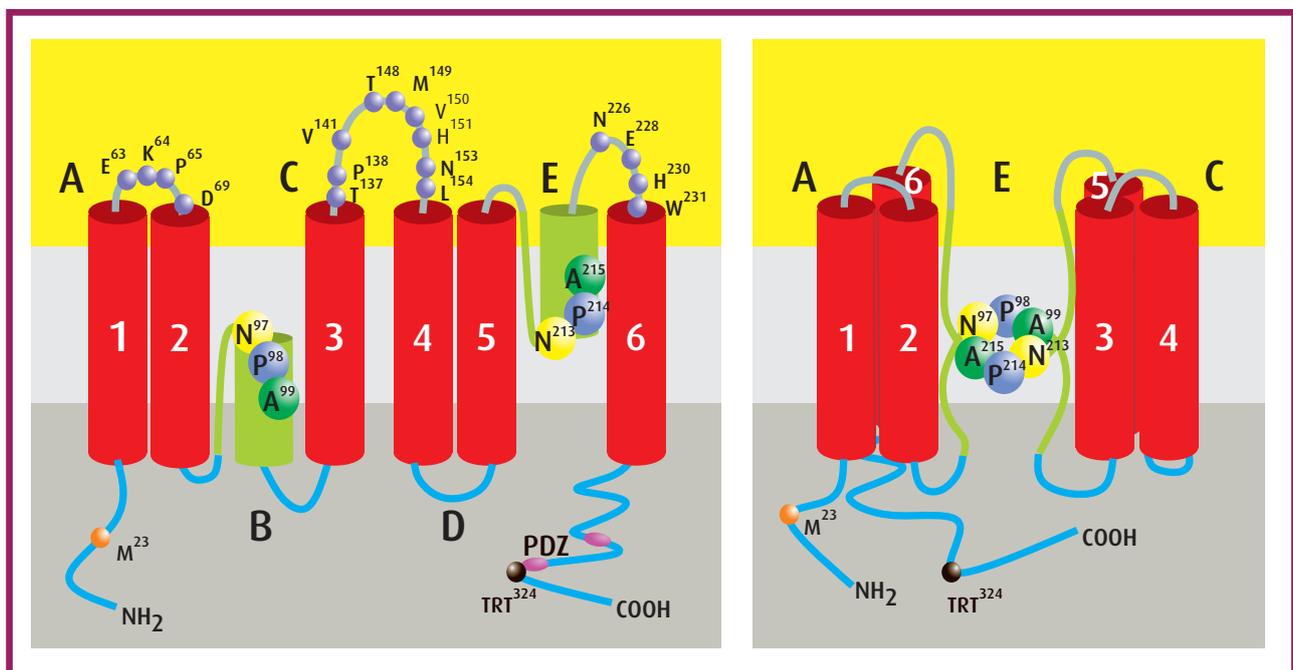


Abbildung 2 Aquaporin-4 Monomer und immunreaktive Epitope. Darstellung eines Aquaporin-4-Monomers. Links: mit den sechs, über die Schleifen A bis E verbundenen transmembranären α -Helices mit der Einstülpung der Schleifen B von Innen und E von außen in die Membran. Durch Mutationsanalysen und anschließende Studien mit rekombinanten und humanen AQP4-Antikörpern konnten in den extrazellulären Schleifen A, C, E eine Reihe von Aminosäuren identifiziert werden, die für die Bindung von Antikörpern notwendig sind (²⁷⁴). Am C-Terminus befinden sich zwei PDZ-bindende Domänen, welche die Verankerung von AQP4 in der Cytoplasmamembran über Syntrophine vermitteln (⁵). Rechts: Topographie der Helices mit der Darstellung des mit den konservierten Sequenzmotiven Asparagin-Prolin-Alanin (NPA) der Schleifen B und E gebildeten Wasserkanals.

Aquaporin-4

Isoformen. Das von dem *AQP4*-Gen (NM 001650.7) codierte AQP4 tritt in vier Isoformen auf (Abb. 1), denen die als *leaky scanning* (LS) und *translational readthrough* (TR) bekannten Prozesse der mRNA-Translation zugrunde liegen. Bei der Translation der AQP4 mRNA führt das Überlesen (leaky scanning, LS) des ersten Startcodons (M1) durch das Ribosom und ihr Beginn erst bei dem darauffolgenden, im Leseraster liegenden, Methionin (M2), zu den beiden, im Verhältnis von etwa 1:3 exprimierten Isoformen AQP4-M1 (323 AS; 34,8 kDa) und dem um 22 Aminosäuren kürzeren AQP4-M23 (301 AS; 32,3 kDa) (^{305, 306}). Die das Startcodon flankierenden Nukleotide, insbesondere die Nukleotide (-3) vor und (+4) nach dem AUG-Startcodon bestimmen maßgeblich die Stärke der Initiationsstelle (^{196, 197}). Das Startcodon M1 von AQP4 wird von einer weniger effizienten und überlesbaren Nukleotidsequenz flankiert, sodass aufgrund des LS das Ribosom vielfach erst das 66 Nukleotide stromabwärts gelegene zweite Startcodon M2 mit einem starken Initiationsstart erkennt. Die Kenntnis dieses Verhaltens der AQP4-mRNA ist für die Beurteilung von diagnostischen Nachweisverfahren von Bedeutung. Die ribosomale Erkennung der Initiationsstelle von AQP4-M1 wird durch den Austausch des Nukleotids -3 (Guanin) vor dem Startcodon stark beeinflusst (²⁸⁷) und die Transfektion von HEK293-Zellen mit einem AQP4-M1-Vektor, der an der Position (-3) mit einem transkriptionell weniger effizienten Cytosin substituiert war, führte zu einer überwiegenden Expression des kürzeren AQP4-M23 in der Cytoplasmamembran. Diese Transfektanten erwiesen sich für den Nachweis von anti-AQP4 in NMOSD-Seren als ebenso effizient wie direkt mit AQP4-M23 transfizierte Zellen (¹⁴⁷), was in diesem Falle auf eine starke Koexpression von AQP4-M23 in einer primär mit AQP4-M1 transfizierten Zelle hinweist. Zwei weitere AQP4-Isoformen (AQP4-M1ex und AQP4-M23ex), entstehen aufgrund einer Stopcodonsupprimierung (translational readthrough, TR) bei der Translation der m-RNA. Sie besitzen ein um 29 Aminosäuren verlängertes C-terminales Ende (²¹⁰). *In vitro* Experimente lassen vermuten, dass AQP4ex die supra-molekulare Organisation und die Aktivitäten des Wasserkanals modulieren (⁶¹).

Tetramere und OAPs. Aquaporin-4 Monomere (Abb. 2) bestehen aus sechs, über die Schleifen A bis E verbundenen, transmembranen α -Helices und zwei kurzen helikalen Segmenten mit den konservierten Sequenzmotiven Asparagin-Prolin-Alanin (NPA), die sich als Teilstücke der Schleifen B und E von außen bzw. von innen in die Zellmembran einsenken, eine enge Pore umgeben und die Wasserselektivität bestimmen (^{7, 115, 164, 211, 244, 396}). Die N- und C-Termini von AQP4 sind intrazellulär gelegen. Der C-Terminus besitzt zwei PDZ-bindende Domänen (AS 320-323 (LSSV); AS 284-287 (RSQV)), welche die Verankerung von AQP4 mittels Syntrophinen an den Dystroglycankomplex vermitteln (^{5, 57, 115}) (Abb. 3b).

Monomere von AQP4-M1 und AQP4-M23 formieren sich in der Cytoplasmamembran in Homotetramere. Wie Untersuchungen mittels Gefrierbruch-Elektronenmikroskopie (freeze-fracture EM, FFEM) an transfizierten Zellen zeigten, lagern sich solitär exprimierte AQP4-M23 in zweidimensionalen orthogonalen Komplexen (OAPs, orthogonal array of particles) mit über 100 Partikeln zusammen, während sich solitär exprimiertes AQP4-M1 vorwiegend in disperser Form über die

Cytoplasmamembran verteilt und keine oder nur wenige kleine OAPs ausbildet. Die Aggregation von AQP4-M23 in OAPs beruht auf einer hydrophoben Interaktion zweier Moleküle AQP4-M23 im Bereich der unmittelbar stromabwärts vom Startcodon Met-23 gelegenen Aminosäurereste. Bei der AQP4-M1 Isoform wird diese hydrophobe Interaktion durch die stromaufwärts von Met-23 gelegenen Aminosäuren Cys17 bis Ser21 vollständig blockiert (⁵⁵).

Werden in transfizierten Zellen beide Isoformen simultan exprimiert, bilden sich OAPs ähnlicher Größe, wie sie unter physiologischen Bedingungen in Astrozyten auftreten, in denen die beiden Isoformen auch als Heterotetramere koexistieren. Sie sind kleiner als diejenigen, die sich in den nur mit AQP4-M23 transfizierten Zellen vorfinden. Ihre Größe ist abhängig vom Verhältnis der in der Zelle exprimierten Isoformen. Im Zentrum der OAPs überwiegen Moleküle der Isoform AQP4-M23, in der Peripherie dagegen solche der Isoform AQP4-M1 (^{94, 161, 263, 305, 334}). Aufgrund ihrer unterschiedlichen Fähigkeiten zur Aggregation ergeben sich für die beiden Isoformen auch topographisch unterschiedliche intrazelluläre Prädilektionsorte und Funktionen. Die Neigung von AQP4-M23 zur Ausbildung der OAPs schränkt ihre Mobilität in der Cytoplasmamembran im Vergleich zu der längeren AQP4-M1 Isoform ein (^{55, 337}). Eine Trennung der koexprimierten AQP4-M1 und AQP4-M23 kann durch unterschiedliche Diffusionsmobilitäten und Substratadhäsionen kleiner AQP4-M1-reicher gegenüber großen AQP4-M23-reichen Arrays hervorgerufen werden. Die mobileren AQP4-M1 sind an der lamellipodialen Extension (Lokalisierung am Leitsaum der Zellbewegung), die weniger mobilen AQP4-M23 (keine Lokalisierung am Leitsaum der Zellbewegung) an der Interaktion mit Substraten beteiligt. Beeinflusst werden die Mobilitäten der beiden Isoformen auch durch Protein-Protein- und Protein-Lipidinteraktionen oder räumliche Verdrängung, welche in der Zellmembran die Diffusion der großen OAPs behindern (³³⁷).

Immunreaktive Epitope. Die von den Antikörpern der NMOSD-Patienten erkannten immunreaktiven Epitope des auf der Cytoplasmamembran exprimierten AQP4 werden von den drei extrazytoplasmatisch gelegenen Schleifen A, C und E (Abb. 2) gebildet (^{98, 127, 274, 285, 286, 287, 358}). Mutationsanalysen und Untersuchungen mit rekombinanten und humanen AQP4-Antikörpern identifizierten eine Reihe von Aminosäuren, die sowohl für die Bindung der Antikörper (Abb. 2) als auch für die Ausbildung der OAPs notwendig sind (²⁷⁴). Die Stärke ihrer Immunreaktivität wird maßgeblich von dem in den OAPs vorherrschenden Status der AQP4-Aggregation bestimmt. Mit AQP4-M23 transfizierte Zellen sind wesentlich immunreaktiver als AQP4-M1 Transfektanten, die *in vitro* keine oder eine nur sehr schwache Reaktion mit anti-AQP4 aufweisen (^{55, 127, 147, 217, 262, 285, 287, 381}). Transfektanten mit einem mutierten AQP4-M23, dem die Eigenschaft der Aggregation in OAPs fehlte, zeigten eine deutlich herabgesetzte Immunreaktivität (⁵⁶). AQP4-M23 und AQP4-M1 besitzen unterschiedliche Bindungsaffinitäten gegenüber den Fab-Fragmenten rekombinanter anti-AQP4. Der Zustand der Aggregation von AQP4-M23 und AQP4-M1 in OAPs beeinflusst die immunreaktiven Eigenschaften der Epitope. Mit steigendem Anteil an exprimierten AQP4-M23 steigt die Bindung von anti-AQP4 an den Zellmembranen (⁵⁶).

AQP4-Wasserkanal. Den bidirektional möglichen Wasserfluss von bis zu 3×10^9 Molekülen/Sekunde durch AQP4 bestimmt der osmotische Gradient. In flüssiger Phase sind Wassermoleküle über Wasserstoffbrücken vernetzt. Protonen werden ähnlich einer Kettenreaktion von einem protonierten Wassermolekül (Oxoniumion, Oxidanium, H_3O^+) zum nächsten weitergegeben (Grotthuss-Mechanismus) und so die Ladung sehr viel schneller als durch Diffusion weitergeleitet. Da beim Durchtritt von Wasser durch den Kanal der Protonengradient an der Membran aufrecht gehalten werden muss, ist die Kanalpore sanduhrförmig ausgebildet und so eng, dass nur einzelne unvernetzte Wassermoleküle passieren. Über Wasserstoffbrücken orientieren die beiden Asparagine aus dem konservierten NPA-Motiv je ein Wassermolekül für den Durchgang durch den Kanal. Ein amphiphatischer Aufbau der Wasserpore ermöglicht den bidirektionalen Transport der Wassermoleküle. Hydrophobe Oberflächen werden durch die Seitenketten von 6 Aminosäuren der Helices 2, 4 und 5 gebildet. Die Carboxylgruppen des Rückgrats von je 4 Aminosäuren aus den Schleifen B und E bilden den hydrophilen

Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptor für 8 Wassermoleküle im Durchfluss durch die Pore (^{63, 117}).

Expressionsorte. Im Zentralnervensystem wird AQP4 in den Endfüßchen perivaskulärer (Glia limitans perivascularis) und subpialer Astrozyten (Glia limitans externa) sowie in den basolateralen Membranen der Ependymzellen und in den Epithelien des Plexus choroideus exprimiert (Abb. 3). Die höchste Expression beider AQP4-Isoformen erfolgt in den Astrozyten, in deren Plasmamembranen es polarisiert vorliegt (^{278, 303}). Es wird ferner in den astrozytären Endfüßchen an den Synapsen und den paranodalen Zonen der Ranvier'schen Schnürringe der myelinisierten Axone exprimiert. Die hohe Expression an der Blut-Hirn- (BHS) und Liquor-Hirn-Schranke (LHS) weisen auf seine wesentlichen Funktionen bei der Kontrolle des bidirektionalen Flüssigkeitsaustausches hin. Extrazerebrale Bildungsstätten (^{91, 105, 259}) finden sich in den basolateralen Membranen zahlreicher Epithelien (Hauptzellen der Sammelrohre der Nieren, Epithelzellen des Intestinum, Parietalzellen des Magens, Alveolarepithel der Bronchioli, Gang-

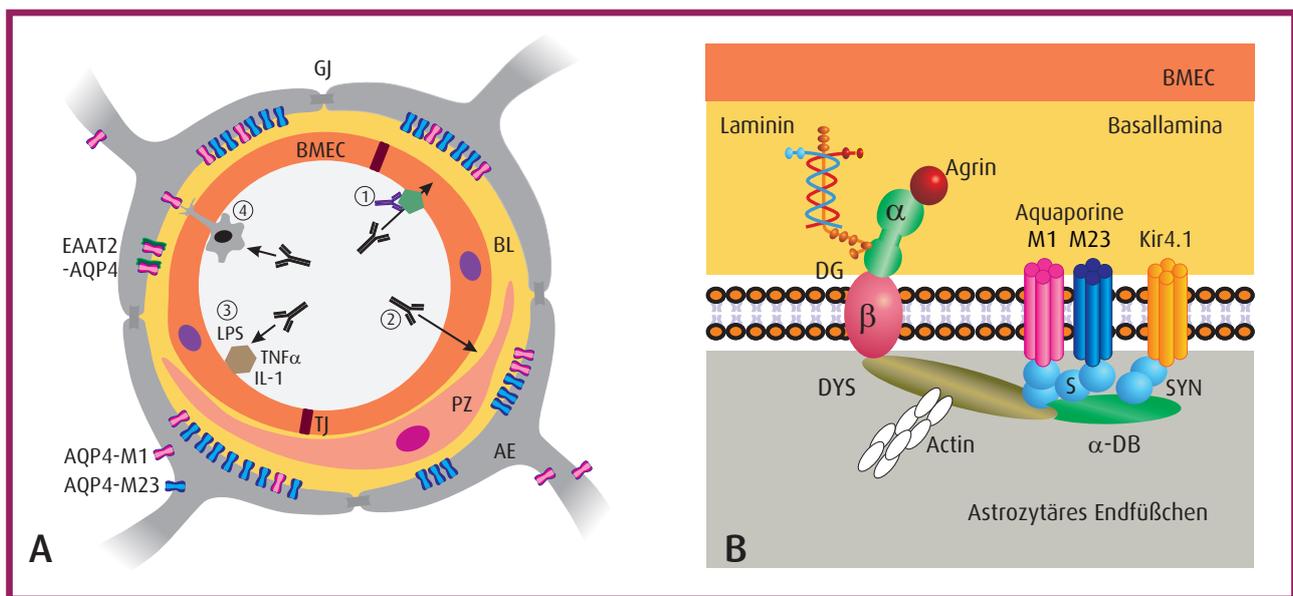


Abbildung 3
A Astrozyten, AQP4 und Blut-Hirnschranke. Die Kapillaren im Bereich der BHS bestehen aus einer Lage spezialisierter, pinozytisch wenig aktiver, Endothelzellen (brain microvascular endothelial cells, BMEC) mit durchgehenden Schlussleisten (zonulae occludentes, tight junctions, TJ), die spezifische Verschlussproteine (Claudin, Occludin, Cingulin u.a.) exprimieren (^{29, 279}). Sie werden stabilisiert und umgeben von kontraktiven Perizyten (PZ), einer Basallamina (BL) und einem dichten Netzwerk astrozytärer Endfüßchen (AE). Astrozyten exprimieren AQP4-M1, AQP4-M23, und den Glutamattransporter EAAT2, die Isoform AQP4-M23 in Form orthogonaler aggregierter Partikel (OAPs). An der Polarisation von AQP4 in den astrozytären Endfüßchen sind Agrin, Laminin und die Proteine des Dystrophin-Glykoproteinkomplexes (Abb. 3b) beteiligt. Astrozyten stehen auch in Kontakt mit der Pia mater und dem Ependym der Ventrikel, regulieren und kontrollieren den Wasser- und Stoffaustausch an der BHS und beeinflussen den Blutfluss durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen (Prostaglandine, Arachidonsäure, NO) (^{4, 284}). Ihre interzellulären Kommunikationsstrukturen (gap junctions, GJ) bilden ein Netzwerk für den Transfer von Ionen und second messenger. Dargestellt sind auch mögliche Pathomechanismen für den Übertritt von anti-AQP4 aus den Gefäßen in das Hirnparenchym. (1) Endothelzell-Antikörper

wie z.B. GRP78, können die Funktion und die Proteinsynthese der TJ beeinflussen, (2) durch direkten Zutritt von anti-AQP4 in zirkumventrikulären Organen (fehlende TJ) oder an vaskulären Schwachstellen in Meningen und Parenchym (¹⁰⁹), (3) mit Hilfe proinflammatorischer Mediatoren (LPS, TNF- α , IL-1) bei systemischen Entzündungen, (4) durch neuroreaktive T-Zellen.

B Dystrophin-assoziiierter Proteinkomplex. AQP4 wird wie auch der Kaliumkanal Kir4.1 mit Hilfe des Dystrophin-assoziierten Proteinkomplexes an den apikalen Pol der Endfüßchen der Astrozyten lokalisiert (^{6, 51, 231, 258, 261, 264}). Das zentrale Protein des DAPC ist Dystroglycan (DG), das posttranslational in das größere, periphere α -DG und das kleinere, transmembrane β -DG gespalten wird (¹²⁴), die beide ein Heterodimer bilden. α -DG interagiert mit Laminin und Agrin in der extrazellulären Matrix, β -DG dient deren transmembraner Verbindung mit dem Zytoskelett (⁵²). Intrazellulär interagiert β -DG mit Dystrophin (DYS), welches mit seiner N-terminalen Aktinbindungsregion die extrazelluläre Matrix über F-Actin mit dem Zytoskelett vernetzt und C-terminal sowohl mit Syntrophinen (S, SYN) als auch mit α -Dystrobrevin interagiert, das ebenfalls über eine zentral gelegene Syntrophinbindungsregion verfügt (^{33, 357}). Die PDZ-Bindungsdomäne des α 1-Syntrophin bindet AQP4 und organisiert seine subzelluläre Lokalisation (²⁵⁸).

epithel der Speichel- und Tränendrüsen), im Sarkolemm des Skelettmuskels (fast-twitch- (Typ-2-) Fasern), in Stützzenen der Sinnesorgane (Riechepithel, Corti-Organ, Cochleae epithel, Claudiuszellen, Hensen'sche Zellen, innere Sulcuszellen), im Synzytiotrophoblasten der Placenta, in den Müller-Zellen der Retina sowie auch in Tumoren wie Glioblastomen (Tabelle 2). Aufgrund seiner nahezu ubiquitären Expression gehört AQP4 nicht zu den immunprivilegierten ZNS-Antigenen. Es wird den üblichen Prozessen der Toleranzinduktion unterworfen, autoreaktive T-Zellen werden unter physiologischen Bedingungen durch eine negative Selektion im Thymus eliminiert. Die Ursachen für den Verlust der Selbsttoleranz gegenüber AQP4 sind noch weitgehend unbekannt. Auf die Möglichkeit eines molekularen „mimikry“ mit einer ATP-bindenden Kassetten in Clostridium perfringens wurde hingewiesen^(58, 366).

Autoantikörper bei NMOSD

Antikörper gegen Aquaporin-4 (anti-AQP4). Der Nachweis von anti-AQP4 ist für die serologische Diagnostik bei NMOSD unerlässlich. Sie sind jedoch keine Indikatoren einer Schädigung der Astrozyten⁽¹⁶⁸⁾, diese lässt sich besser durch die Bestimmung des sauren Gliafaserproteins (GFAP) im Liquor cerebrospinalis erfassen. Anti-AQP4 können der klinischen Manifestation von NMOSD über mehr als zehn Jahre vorausgehen⁽²⁶⁵⁾. Bezüglich differentialdiagnostischer Überlegungen gilt zu bedenken, dass zahlreiche weitere akzidentelle systemische und organspezifische Autoimmunphänomene bei NMOSD-Patienten auftreten können (Tabelle 1), die sich in Form eigenständiger Autoimmunerkrankungen, häufiger aber als Assoziationen mit Autoantikörpern verschiedenster Antigenespezifitäten manifestieren.

Die Angaben zur Prävalenz von anti-AQP4 bei NMOSD bewegen sich zwischen etwa 50% und über 90%^(129, 246), d.h. anti-AQP4 kann bei 10-50% der Patienten mit der klinischen Diagnose einer NMOSD nicht nachgewiesen werden⁽³⁸⁴⁾. Hierfür verantwortlich sind neben Einflussgrößen wie Ethnie, Geschlecht, Alter, Krankheitsaktivität oder Immuntherapie auch die unterschiedlichen Sensitivitäten und Spezifitäten der verwendeten Nachweisverfahren^(156, 246). Der Hinweis⁽²⁴⁶⁾ auf einen nennenswerten Einfluss der Ethnie auf die Antikörperprävalenz, angeführt wurden 56-73% bei Patienten europäischer Abstammung (Italien 47%), 63-90% bei Japanern, 70-76,9% bei Chinesen und 33,3% bei Bewohnern der Karibik, lässt sich an Hand der hierzu zitierten Literatur^(41, 81, 138, 201, 280, 353, 400) nicht nachvollziehen, was auch die detaillierte Übersicht von Jarius und Wildemann⁽¹⁵⁶⁾ bestätigt. Die niedere Sensitivität der anfänglichen indirekten Immunfluoreszenzteste (IIFT) an Gehirnschnitten (50-60%) konnte inzwischen mit zellbasierten Assays mit AQP4-exprimierenden Transfektanten (siehe unten) auf deutlich über 80% gesteigert werden^(10, 92, 119, 142, 224, 382).

Die für NMOSD spezifischen anti-AQP4 gehören der komplementbindenden und -aktivierenden Immunglobulinklasse IgG, an. Seltener werden gleichzeitig auch Antikörper der IgG-Subklassen IgG₂ (37%), IgG₃ (6,5%) und IgG₄ (6,5%) oder der Immunglobulinklasse IgM (10%) angetroffen^(129, 139, 217). Eine Spezifizierung der Klassenzugehörigkeit der Antikörper bringt für die klinische Routinediagnostik keine zusätzlichen Erkenntnisse. Angestrebt werden sollte eine reproduzierbare

semiquantitative (Titer) oder besser quantitative (standardisiertes Referenzserum) Bestimmung der Antikörperkonzentration, um mögliche Korrelationen von Antikörperkonzentration und Krankheitsprognose, Krankheitsverlauf und Therapie zu erkennen. Bereits zu Krankheitsbeginn seropositive Patienten sollen später zu schubförmigen Verlaufsformen neigen⁽¹⁷³⁾. Hohe Antikörpertiter fanden sich bei schwerem Krankheitsverlauf mit Erblindung und ausgedehnten cerebralen oder spinalen Läsionen⁽³⁴⁸⁾. Immunsuppressive Therapien (Azathioprin, Cyclophosphamid, Rituximab) waren gefolgt von einer Senkung der Antikörperspiegel im Blut^(137, 176, 348), ebenso wie Plasma- oder Apheresen⁽¹⁸⁸⁾.

Im Mittel bestehen positive Korrelationen zwischen Antikörperkonzentration im Blut, Krankheitsaktivität und räumlicher Ausdehnung der ZNS-Läsionen. Die Konzentrationen von anti-AQP4 können unmittelbar vor dem Beginn eines Krankheitsschubes deutlich ansteigen, sie sind während eines akuten Schubes höher als in Phasen der Remission. Im Langzeitverlauf scheinen Antikörperkonzentrationen und Ausmaß der klinischen Stabilisierung zu korrelieren^(137, 142, 176, 248, 365). Im Einzelfall betrachtet, wird allerdings ein beginnender Krankheitsschub nicht zwingend von einem Titeranstieg begleitet. Ruhige Krankheitsphasen können mit kontinuierlich hohen Antikörperkonzentrationen einhergehen, klinische Manifestationen können trotz Anwesenheit von anti-AQP4 über Jahre hin ausbleiben^(2, 137, 265). Ungeachtet dieser etwas kontroversen Angaben bezüglich der Korrelation von Antikörperkonzentration und Krankheitsaktivität⁽³⁴⁸⁾, erscheint es sinnvoll, vor allem bei bisher seronegativen Patienten eine Wiederholung der Antikörperbestimmung, gegebenenfalls mit sensitiveren Methoden (zellbasierte Assays), in der Phase eines erneuten Schubes anzustreben. Die durchgängige Bestimmung der Antikörperkonzentrationen würde nicht nur ein effizientes Patienten-Monitoring, sondern möglicherweise auch die Definition allgemeiner gültiger Schwellenwerte für kritische Antikörperkonzentrationen erlauben.

Intrathekale anti-AQP4. Die Pathogenese der zerebralen Läsionen setzt die Anwesenheit von anti-AQP4 im ZNS-Parenchym voraus, da sich ihr auf den Astrozyten exprimiertes Zielantigen jenseits der BHS befindet. Diese ist für IgG zwar nicht absolut, aber doch weitgehend (99,9%;⁴⁰⁵) impermeabel, sodass der Zufluss pathogener Mengen von Autoantikörpern in das ZNS-Parenchym eine Öffnung der BHS voraussetzt, die experimentell z.B. durch enzephalitogene T-Zellen im Rahmen von Entzündungsprozessen induziert werden kann^(78, 232). Bei 68-73% der anti-AQP4-seropositiven Patienten fanden sich während eines akuten Schubes und bei hohen Antikörperkonzentrationen im Serum auch anti-AQP4 im Liquor cerebrospinalis (LCS)^{140, 220}), deren Titer in Remissionsphasen konkordant mit dem der Antikörper im Serum abfielen⁽⁷⁷⁾. Derzeit wird mehrheitlich davon ausgegangen, dass anti-AQP4 aufgrund von Funktionsstörungen der BHS und BLS in das ZNS diffundieren und dass, von wenigen Ausnahmen abgesehen (4,3%;¹⁴⁰), eine autochthone intrathekale Antikörper-synthese (erhöhter Antikörper-Spezifitäts-Index, ASI) nicht stattfindet^(77, 140, 166, 348). Als mögliche Eintrittspforte wird u. a. der Plexus choroideus diskutiert⁽¹⁰²⁾, dessen Gefäße ein fenestriertes Endothel besitzen. Auch oligoklonale Banden (OKB) waren im LCS nur bei der Minderzahl der Patienten (17-33%) mit labormedizinischen Standardmethoden nachzuweisen, und wenn anwesend, dann handelte es sich meist

Tabelle 1 Bei NMOSD vorkommende systemische und organspezifische Autoimmunerkrankungen und deren diagnostisch relevante Marker sowie weitere koinzidente Autoantikörper

Assoziierte Autoimmunphänomene	Empfohlene Marker-Antikörper	Literatur
Systemische autoimmune rheumatische Erkrankungen (SARD)		
Systemischer Lupus Erythematoses ♦ ¹	ANA, ds-DNA, Nucleosomen, Ribosomen, Phospholipide, β ₂ GP-1, LAC	17, 30, 31, 32, 136, 144, 154, 281, 289, 389, 408
Kutaner Lupus erythematoses	ANA, ss-DNA, Histone	144, 154
Antiphospholipid-Syndrom (APS)	Cardiolipin, Phospholipide, β ₂ GP-1, LAC	154, 191, 245, 326
Sjögren-Syndrom	ANA, SS-A/Ro, SS-B/La	96, 134, 144, 154, 165, 190, 289, 339
Mischkollagenose (MCTD)	ANA, U170K, RNP, ENA	144, 154, 229
Rheumatoide Arthritis (RA)	RF, cyclische Citrullinpeptide	134, 154, 281, 289, 290, 326, 493
Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)	ANA	17
Sklerodermie, systemische	ANA, Scl-70, RNA-Pol, PmScl	134, 144, 154, 281, 290, 326, 413
Sklerodermie, zirkumskripte	ANA, RF	133, 144
CREST-Syndrom	Zentromere	144
Polymyositis	SRP, Mi-2, tRNA-Synthetasen ♦ ²	134, 144, 289, 290, 413
Dermatomyositis	TIF1-γ, MDA5, NXP2, SAE, Mi-2, SRP, tRNA-Synthetasen (z.B.: Jo-1)	8, 69, 87, 144
Amyopathische Dermatomyositis	MDA5	229
HyperCKämie	SRP	1, 130
Vaskulitiden	pANCA, cANCA, Lactoferrin	208
Ankylosierende Spondylitis		154, 326
Sarkoidose		154, 318, 326
Neurologie		
Myasthenia gravis	n/g AChR, MuSK, Lrp4, RyR, Titin	30, 79, 150, 154, 180, 241, 289, 362
Autoimmunenzephalitis (AIE) ♦ ³ (NMAD-Rezeptor-Enzephalitis)	NMDA-R	134, 290, 297, 299, 326, 355, 413, 417
Limbische Enzephalitis	VGKC, NMDAR	199, 253, 417
Periphere Neuropathien Myeloradikulitis Polyradikuloneuropathie Radikuloneuropathie	Ganglioside	83, 174, 181, 354, 378
CIDP ♦ ⁴ AIDP ♦ ⁵	Ganglioside	134, 290, 415
Neuromyotonie	VGKC	79, 199
MOG-Enzephalitis	MOG (anti-AQP4 negativ)	35
Meningoenzephalomyelitis (GFAP-Astrozytopathie)	GFAP	85, 399
NMO (und Vaskulitis)	GRP78	330
NMOSD	MBP	103
	AQP1	359
	S100β	103
	DWEYS	216
Narkolepsie	TRIB2, Hypocretin, Hypocretin-Rezeptor	19, 345

Tabelle 1 Fortsetzung

Assoziierte Autoimmunphänomene	Empfohlene Marker-Antikörper	Literatur
Hypothalamische Dysfunktionen: Hypersomnolenz Hyperphagie Verhaltensstörungen Diabetes insipidus Galaktorrhoe Amenorrhoe		255, 282, 322, 370, 368
Paraneoplasien		siehe Tabelle 2
Endokrinologie		
Hashimoto-Thyreoiditis	TPO, Tg	30, 134, 154, 208, 226, 281, 288, 289, 290, 413
Morbus Basedow ♦ ⁶	TSHR (wurden nicht untersucht)	281
Diabetes mellitus Typ 1	ICA, IA2, GAD, ZnT8, Insulin	315
Gastroenterologie		
Zöliakie	TGc-IgA, DGP, EMA	154, 235, 247, 289, 326
Autoimmunhepatitis	ANA, GM, Actin, LKM1	326
Primär sklerosierende Cholangitis	pANCA, BPI	288, 290, 326, 413
Colitis ulcerosa	ANCA, P-ANCA, BPI	288, 289, 290, 326, 413
Nephrologie		
Membranöse Nephritis	PLA2R	205
Dermatologie		
Morbus Raynaud	ANA, RF	229, 281, 289, 326
Dermatitis herpetiformis	TGc-IgA, TGe-IgA, DGP	229, 290, 326, 413
Pemphigus foliaceus	Stachelzell-desmosomen, Desmoglein 1, 3	134, 317, 326
Psoriasis	LL37, ANA, dsDNA, TPO	134, 154, 290, 326, 336, 413
Bullöses Pemphigoid	BPAG1, BPAG2, EBM	154, 304, 326
Pyoderma gangraenosum		154, 304, 326
Vitiligo	TPO, TG, ANA, AGPCA, GM, AMA, NNR	154, 304, 326
Alopecia areata	TPO, TG, DSF70	134, 154, 290, 304, 326, 413
Atopische Dermatitis	ANA, IgE	154, 304, 326
Hämatologie		
Immunthrombozytopenie (ITP)	Thrombozyten	134, 288, 289, 290, 375, 413
Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)	Erythrozyten	150
Autoimmune Panzytopenie		416
ALPS ♦ ⁷		53 (38)
Monoklonale Gammopathien		289, 326
Perniziöse Anämie	H ⁺ /K ⁺ -ATPase, Parietalzellen	134, 290, 413
Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	HIT-Pf4	154

Tabelle 1 Fortsetzung

- ♦¹ ANA werden bei bis zur Hälfte der NMOSD-Patienten angetroffen (²⁹⁰), die Prävalenzen von anti-AQP4 bei SLE liegen zwischen 0,13-0,96% (^{17, 341, 389}). Vorwiegend betroffen sind neuropsychiatrische Patienten (6,7%; ¹⁷). Anti-AQP4 finden sich bei 4% der Patienten mit NPSLE (³⁴¹). Anti-AQP4 fanden sich in 27% der Fälle von demyelinisierendem NPSLE, nicht aber bei NPSLE ohne Zeichen einer Demyelinisierung (²¹⁶).
- ♦² tRNA-Synthetasen: Jo-1 (Histidyl-tRNA), PI-7, PL-12, EJ, KS, OJ, Zo, Ha.
- ♦³ Weitere Autoantikörper außer NMDA-R sind AMPA-R, GABAA-R, GABAB-R, LGI1, Caspr2, DPPX, Glycine-R, mGluR1, mGluR5, Dopamin-2-R, Amphiphysin, GAD.
- ♦⁴ CIDP: Chronische entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie.
- ♦⁵ AIDP: Akute entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie.
- ♦⁶ anti-AQP4 seronegativer NMOSD-Patient, Antikörper gegen den TSH-Rezeptor wurden nicht untersucht.
- ♦⁷ ALPS: Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom.

Abkürzungen der Autoantikörper

AChR n/g	Acetylcholinrezeptoren nikotinische/ganglionäre	MDA5	melanoma differentiation antigen
AGPCA	anti-gastric parietalcell antibody	MuSK	muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase
AMA	anti-mitochondrial antibody	MOG	Myelin-Oligodendrozyten Glykoprotein
ANA	antinukleäre Antikörper	NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	NNR	Nebennierenrinde
AQP1	Aquaporin 1	NXP2	nuclear matrix protein 2
BPAG1,2	bullöses Pemphigoid Antigen 1,2	Pf4	Plättchenfaktor 4
BPI	bactericidal permeability increasing protein	PLA2R	Phospholipase A2-Rezeptor
CCP	Cyclisches Citrullin Peptid	PM/Scl	Polymyositis/Sklerodermie-Überlappungsantigen
CRMP5	collapsin response mediator protein 5	RF	Rheumafaktor
DGP	deamidierte Gliadinpeptide	RNA-Pol	RNA-Polymerase
EMA	Endomysium-IgA	RyR	Ryanodin-Rezeptor
ENA	extrahierbare nukleäre Antigene (17%)	S100β	S100 calcium-binding protein 3
EPBM	epidermale Basalmembran	SAE	small ubiquitin-like modifier activating enzyme
GAD	Glutamatdecarboxylase (15)	Scl-70	Sklerodermie-Antigen 70 kDa (Topoisomerase I)
GFAP	gliafiber acid protein	snRNP	small nuclear Ribonucleoprotein
GM	glatte Muskulatur	SRP	signal recognition particle
β ₂ GP-1	β ₂ Glykoprotein-1	SS-A	Sjögren-Syndrom Antigen A
GRP78	Glucose-reguliertes Protein 78	SS-B	Sjögren-Syndrom Antigen B
HIT-Pf4	Plättchenfaktor 4	Tg	Thyreoglobulin
IA2	Inselzell-Antigen 2 Antikörper	TGc-IgA	tissue transglutaminase C (IgA)
ICA	islet cell antibody	TGe-IgA	epidermal tissue transglutaminase (IgA)
Jo1	Histidyl tRNA-Synthetase	TIF1-γ	transcription intermediary factor 1-γ
Kv1-VGKC	Typ Kv1 voltage gated potassium channel	TPO	Thyroidea-Peroxidase
LAC	Lupusantikoagulans	TRIB2	Tribbles homolog 2
LKM1	Liver-kidney microsomal Antigen typ 1	TSHR	TSH-Rezeptor
LL37	Cathelicidin LL-37	VGCC	voltage gated calcium channel (P/Q-type, N-type)
Lrp4	low density lipoprotein related receptor 4	VGKC	voltage gated potassium channel
MBP	Myelin basisches Protein	ZNT8	Zinktransporter 8

um eine nur geringe und transiente, auf akute Schübe begrenzte Immunglobulin-Synthese^(27, 140, 149). Im Wesentlichen bestimmt der Blut-/Liquor-Gradient von anti-AQP4 (etwa 500:1;³⁴⁸) ob und in welcher Größenordnung anti-AQP4 im LCS angetroffen wird^(77, 140, 348).

Aus dem LCS von NMOSD-Patienten isolierte Plasmazellen waren in der Lage anti-AQP4 zu synthetisieren⁽²⁴⁾ und die kombinierte Analyse des Liquor- und Serum-Proteoms und des Liquor-Transkriptoms bei sechs Patienten ergab, dass sich im LCS eine beachtenswerte Fraktion passiv aus Blut diffundierter und eine deutlich kleinere Fraktion im ZNS synthetisierter Antikörper befindet⁽¹⁹⁵⁾. Möglicherweise sind die labormedizinischen Routine-Methoden (ASI, OKB) zu wenig sensitiv, um eine geringe intrazerebrale anti-AQP4 Synthese zu erfassen. Bei beeinträchtigter Funktion der BHS, wie sie im akuten Schub der NMOSD vorliegt, könnte die Menge der aus dem Blut diffundierten anti-AQP4 den prozentualen Anteil der im ZNS gebildeten maskieren und intrazerebral synthetisierte anti-AQP4 könnten ferner auch an den Zielantigenen gebunden bleiben⁽³⁷⁾ und sich daher einer Messung entziehen.

Die routinemäßige Untersuchung auf anti-AQP4 im LCS gilt derzeit als nicht generell indiziert, da selbst deren dortige Anwesenheit keine aussagekräftigen Rückschlüsse auf die Krankheitsaktivität erlaubt. Der Antikörpernachweis im Blut/Serum wird daher als ausreichend effektives diagnostisches Vorgehen angesehen⁽²²⁰⁾ und bei einem negativen, mit einem sensitiven Assay erhobenen, Befund wird eine zusätzliche Untersuchung des Liquors auf anti-AQP4 als für nicht indiziert angesehen. Das diagnostische Procedere scheint, soweit es anti-AQP4 betrifft, vielfach verkannt und mit der indizierten Untersuchung auf NMDA-Rezeptoren im Liquor seronegativer Personen verwechselt zu werden. Die in zwei Studien beschriebene, häufige intrathekale Nachweisbarkeit von anti-AQP4 (12,5%¹⁸⁶, 62,5%²⁰⁷) bei seronegativen Patienten wird aufgrund methodologischer Einwände kontrovers beurteilt.

NMOSD und assoziierte Autoimmunphänomene

Bis zu 75% der NMOSD-Patienten manifestieren zusätzliche Autoimmunphänomene^(90, 326, 395) entweder in Form systemischer oder organspezifischer Autoimmunerkrankungen, selten auch Kombinationen beider⁽¹⁵⁸⁾, oder in Form akzidenteller Autoantikörper verschiedener Antigenspezifitäten (Tabelle 1). Sie können bei anti-AQP4 seronegativen NMOSD-Patienten zu differentialdiagnostischen Problemen führen, insbesondere dann, wenn die koinzidierenden Autoimmunerkrankungen ebenfalls mit neurologischen Symptomen wie Opticusneuritis und/oder transverser Myelitis einhergehen.

Zu den häufigsten NMOSD-assoziierten **systemischen** Autoimmunerkrankungen zählen das Sjögren-Syndrom (SS) und der systemische Lupus erythematoses (SLE)^(86, 193, 225, 227, 252, 391). Die bei ihnen auftretenden neurologischen Symptome wurden vor der Entdeckung von anti-AQP4 als Manifestationsformen der Grunderkrankung oder einer interkurrierenden MS gewertet^(12, 34, 54, 82, 136). Mutmaßungen, dass die in solchen Fällen nachgewiesenen anti-AQP4 ein Epiphänomen von Seiten der begleitenden Autoimmunerkrankung darstellen, treffen insofern nicht zu, da anti-AQP4 fast ausschließlich

mit NMOSD assoziiert sind und auf die Koexistenz zweier eigenständiger Autoimmunerkrankungen hinweisen.

Das primäre Sjögren-Syndrom kann sich mit einem weiten Spektrum neurologischer Symptome (asymptomatische MRT-Läsionen, Meningitis, Myelopathie, kraniale Neuropathie, Mononeuritis multiplex, sensomotorische Polyneuropathie) manifestieren, bei denen periphere Neuropathien überwiegen⁽⁴⁴⁾. Bei etwa 10% der Fälle entwickelt sich eine progressive Myelopathie, transverse Myelitis oder seltener eine Opticusneuritis^(68, 123), bei einem Drittel der Patienten mit NMOSD-verdächtigen Läsionen sind anti-AQP4 nachweisbar⁽¹⁶⁹⁾. In über der Hälfte der Fälle dieser, überwiegend Frauen (90%) betreffenden Krankheitskonstellation, manifestiert sich die NMOSD vor der Diagnose des Sjögren-Syndroms, möglicherweise bedingt durch dessen über lange Zeit symptomarmen Verlauf. Eine zeitnahe Diagnose des SS, das sich auch in Form eines Antiphospholipidsyndroms (APS) präsentieren kann, sollte angestrebt werden (Schirmer-Test, Speichel-Test, Lippenbiopsie, Autoantikörper anti-SS-A/Ro, anti-SS-B/La, anti-Phospholipide u. a.), da die NMOSD bei SS schwerer verlaufen sollen^(49, 296).

Eine häufige Komplikation des systemischen Lupus erythematoses (SLE) ist die zentralnervöse Beteiligung (neuropsychiatrischer SLE, NPSLE), die bei 18-67% der SLE-Patienten auftritt und dem Vollbild eines SLE vorausgehen oder im Verlauf der Erkrankung, insbesondere innerhalb der ersten Jahre, auftreten kann. Der NPSLE kann mit einer Vielzahl neurologischer Symptome einhergehen wobei die mit anti-AQP4 assoziierten Läsionen vorwiegend als transverse Myelitis, seltener als Opticusneuritis, sehr selten als Hirnstamm- oder Großhirn-läsionen, vereinzelt auch als Antiphospholipidsyndrom, d.h. als primär NMOSD-verdächtige Läsionen in Erscheinung treten^(194, 219, 222, 326). In über 70% der Fälle geht die Diagnose des SLE der neurologischen Präsentation der NMOSD voraus. Bezogen auf die Gesamtzahl der SLE-Patienten sind Komorbiditäten mit NMOSD selten. Anti-AQP4 waren bei 0,86% der SLE-Patienten nachweisbar, bei Patienten mit NPSLE und ZNS-Manifestationen in 6,6% der Fälle und hier wiederum nur bei Patienten mit Myelopathien (d. h. bei 4,4% der Patienten mit NPSLE)⁽¹⁷⁾. Weitere Kasuistiken und Fallserien beschreiben die Koexistenz von NMOSD mit anderen systemischen autoimmunen rheumatischen Erkrankungen (systemic autoimmune rheumatic diseases, SARD) wie z. B. der rheumatoiden Arthritis, dem Antiphospholipidsyndrom, der akylosierenden Spondylitis, der systemischen Sklerose (vgl. Tabelle 1). Symptome einer transversen Myelitis, insbesondere einer LETM und/oder Opticusneuritis bei bekanntem SLE, sollten immer an die Möglichkeit interkurrierender NMOSD denken lassen und eine Bestimmung von anti-AQP4 veranlassen.

Zu den häufigsten der zahlreichen **organspezifischen**, mit NMOSD assoziierten Autoimmunerkrankungen werden die Autoimmunthyreoiditiden und die mit Autoantikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren (AChR) einhergehende Myasthenia gravis (MG) gerechnet. Gut dokumentiert ist die Koexistenz mit der Myasthenia gravis, die in der Regel als mild verlaufende Frühform auftretend, der NMO im Mittel bis zu 12 Jahren vorausgehen kann. In 85% der Fälle handelte es sich um anti-AQP4 seropositive Verlaufsformen der NMOSD. Eine beträchtliche Anzahl der MG-Patienten entwickelte die NMOSD erst im Verlauf von Jahren nach einer Thymektomie

mie, was mit einem möglichen Verlust regulatoriver T-Zellen in Zusammenhang gebracht wurde (¹⁵⁰). In seltenen Fällen gingen die NMOSD zeitlich der MG voraus, welche sich dann auch als anti-AChR seronegative, aber anti-MuSK seropositive Form manifestierte (¹³⁴). Da AQP4 im Skelettmuskel ebenfalls an der neuromuskulären Verbindung, dem Zielorgan der anti-AChR exprimiert wird, wurde vermutet, ob nicht im Gefolge einer durch anti-AChR ausgelösten, immunpathogen-inflammatorischen Schädigung der postsynaptischen Membran auch eine reaktive Sensibilisierung gegenüber AQP4 stattfinden könnte (³⁶²).

Bei der mit NMOSD assoziierten Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto Thyreoiditis) finden sich Schilddrüsenantikörper (ATA) gegen Thyroidea-Peroxidase (anti-POD) und Thyreoglobulin (anti-TG) (^{154, 290, 324, 342, 343, 395}). Anti-AQP4 und ATA-positive Patienten sollen ausgeprägtere spinale Läsionen (LETM) entwickeln als ATA-negative (^{203, 209, 281, 374}). Auch Assoziationen mit Morbus Basedow (Autoimmunhyperthyreose) werden erwähnt, das Auftreten der hierfür spezifischen Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren wurden allerdings nicht beschrieben (^{242, 281}). AQP4 wird in den Follikelzellen gesunder und hyperplastischer (M. Basedow) sowie auch in adenomatösem oder maligne entartetem Thyroideagewebe exprimiert (²⁶⁷). Ob sich hieraus pathogenetische Zusammenhänge ableiten lassen, ist unbekannt.

Mehrfach beobachtet wurden auch Komorbiditäten von NMOSD und Zöliakie (glutensensitive Enteropathie), die in 10-22,5% der Fälle mit neurologischen Dysfunktionen einhergehen kann, sowie mit Dermatitis herpetiformis Duhring, der extraintestinalen Manifestation der Zöliakie, bei denen die NMOSD trotz der Anwesenheit von anti-AQP4 einen milden Verlauf zeigte (^{26, 134, 135, 148, 158, 235, 243, 247}).

Die mit NMOSD assoziierten Autoimmunerkrankungen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Eine Untersuchung auf anti-AQP4 bei Patienten mit auf NMOSD verdächtigen Symptomen kann bei frühzeitiger Diagnose und Therapie die Prognose der Patienten verbessern. Es gilt auch zu bedenken, dass die Sensitivität der anti-AQP4-Bestimmung 100% nicht erreicht, und dass auch eine anti-AQP4 seronegative NMOSD im Verbund mit einer anderen Autoimmunerkrankung auftreten kann (²⁹⁶).

Häufiger als manifeste Autoimmunerkrankungen treten bei NMOSD-Patienten weitere Autoantikörper unterschiedlichster Antigenspezifitäten auf (Tabelle 1). Es handelt sich vielfach um zufällig erhobene Befunde, systematische Untersuchungen bezüglich der Prävalenzen und der klinischen Signifikanz dieser akzidentellen Autoimmunphänomene fehlen, ob es sich um beachtenswerte Vorboten zukünftiger Autoimmunerkrankungen handelt, ist ungewiss. Als exemplifizierend hierfür wären die Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren (anti-AChR) anzuführen, die zwar bei 11% der NMOSD-Patienten angetroffen werden, während eine symptomatische Myasthenia gravis sich aber nur bei 2% dieser Patienten entwickelt (²⁴¹).

Eine besondere Beachtung unter diesen NMOSD-assozierten Autoantikörpern verdienen solche, die sich gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), saures Gliafaserprotein (GFAP) und Glucose-reguliertes Protein 78 (GRP78; BiP/HSPA5) richten. Antikörper gegen das auf Oligodendrozyten

und in Myelinscheiden exprimierte MOG können bei akuter disseminierter Enzephalomyelitis, Opticusneuritis oder bei demyelinisierenden, NMOSD-ähnlichen Symptomen auftreten. In der Regel handelt es sich um anti-AQP4 seronegative Patienten (^{153, 184, 298}), anti-MOG und anti-AQP4 werden so gut wie nie zusammen angetroffen und anti-MOG gilt heute als serologischer Marker einer eigenständigen Erkrankung, der MOG-Enzephalitis (^{75, 146, 407}).

Antikörper gegen das astrozytäre saure Gliafaserprotein (GFAP; auch mit GFAP-IgG bezeichnet) gelten als Marker der GFAP-Astrozytopathie, einer Meningoenzephalomyelitis, die sich an Meningen, N. opticus, ZNS und im Rückenmark mit einer im MRT nachweisbaren LETM unter Einbeziehung auch der Area postrema manifestieren kann (^{85, 321, 327}). Bei 33% der Patienten mit GFAP-Astrozytopathie fanden sich begleitende Autoimmunphänomene wie Autoantikörper gegen den NMDA-Rezeptor, gegen MOG und/oder gegen AQP4 sowie gegen weitere, noch undefinierte neuronale Antigene (^{85, 399}). Anti-AQP4 wurden bei 10-13% der Patienten mit anti-GFAP seropositiver Meningoenzephalomyelitis beobachtet (³⁹⁹). Sie wurden aufgrund ihrer Symptomatik (ON und LETM) schließlich als NMOSD klassifiziert. Ein NMOSD-Patient manifestierte die GFAP-Astrozytopathie erst im Verlauf von 10 Jahren.

Auf der Suche nach die BHS störenden Pathomechanismen, wurde, in Analogie zu dem oben angeführten NPSLE, bei NMOSD-Patienten ebenfalls nach vaskulotoxischen Endothelzellautoantikörpern gesucht, die in der Tat dann auch bei einigen Patienten nachgewiesen werden konnten. Sie richten sich gegen das Glucose-regulierte Protein 78 (GRP78; BiP/HSPA5) aus der Familie der 70 kDa Hitzeschockproteine (HSP70), die auch bei Prostata-, Colorectal-, Magen- und hepatozellulären Karzinomen vorkommen können und die zerebrale Kapillarendothelien (brain microvascular endothelial cells, BMEC) über den NF- κ B Signalweg zu einer gesteigerten makromolekularen Permeabilität aktivieren (³³⁰). Anti-GRP78 induzierten bei Mäusen eine Lockerung der Endothelbarriere und die Diffusion von anti-AQP4 in das ZNS.

Paraneoplasien

Autoantikörper gegen neurale, mit malignen Tumoren assoziierte Antigene, werden als onkoneurale Antikörper bezeichnet. Sie gelten als Biomarker paraneoplastischer neurologischer Syndrome und weisen auf die Existenz eines malignen Tumors hin, der in der Lage ist, neuronale (onkoneurale) Antigene zu exprimieren (⁹⁹). AQP4 kann ebenfalls in zahlreichen Tumoren (Mamma-, Lungen-, Endometrium-, Ovarial- Nierenkarzinome, maligne Thymome, Karzinoide, Gliomen) exprimiert werden (^{14, 45, 84, 89, 128, 289}). In diesem Falle könnte eine karzinomassoziierte, anti-AQP4 seropositive „paraneoplastische“ NMOSD, als eine auf das ZNS fehlgeleitete immunpathologische, durch anti-AQP4 ausgelöste, Reaktion angesehen werden, als deren eigentliches Ziel der Tumor gedacht war. Wenn auch nicht häufig, so wurden bisher doch eine nennenswerte Anzahl an Komorbiditäten von NMOSD und Neoplasien bekannt (Tabelle 2). Die Häufigkeit der mit Neoplasien assoziierten NMOSD wird mit bis zu 5% (^{122, 155, 289, 323}), aber auch mit bis 12,5 und 15%, bei über 50-jährigen mit bis zu 20% (²⁷²) angegeben. Betroffen sind überwiegend Frauen (77%; Tabelle 2), das mittlere Erkrankungsalter liegt

bei Frauen bei 50, bei Männern bei 55 Jahren. In knapp der Hälfte der Fälle gingen die Symptome der NMOSD der Diagnose des Tumors 1-18 Monate voraus, in etwas mehr als der Hälfte folgten die neurologischen Symptome 3-180 Monate nach der Tumordiagnose. Eine enge pathogenetische Beziehung von Tumor und NMOSD lässt sich aus der Koinzidenz von Rezidiven der neurologischen Symptome und dem Auftreten von Tumormetastasen ableiten (64, 84, 254, 397). Die neurologischen Symptome treten bei den Paraneoplasien in späterem Lebensalter auf, hinsichtlich der klinischen und radiologischen Manifestationen bestehen jedoch keine wesentlichen Unterschiede. Eine allgemeine Tumorsuche bei NMOSD-Patienten ist bei der Seltenheit paraplaster Formen nicht indiziert, sollte aber bei älteren Patienten mit einer Hirnstammsymptomatik (Übelkeit, Brechreiz, Schluckauf) und LETM überdacht werden, da die frühzeitige Erkennung paraneoplastischer Zustände für die Behandlung und Prognose ebenfalls von Bedeutung sein können.

Immunpathologie

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen sind autoimmune Astrozytopathien (93), die sich histologisch als nekrotisierende oder infiltrative Entzündungen mit defizienter astrozytärer AQP4- und GFAP-Expression, Clasmotodendrosen, Immunglobulin- und Komplementpräzipitaten an den perivaskulären astrozytären Endfüßchen, mit Spheroiden, Demyelinisierungen und Untergang von Oligodendrozyten, mit Infiltraten neutrophiler und eosinophiler Granulozyten, B- und T-Zellen, Makrophagen und aktivierter Mikroglia manifestieren (37, 98, 102, 107, 213, 215, 223, 248, 277, 291, 294, 303, 335, 356, 384). Die in sechs Prototypen unterteilten histologischen Phänomene (248) variieren in Abhängigkeit von den beteiligten proinflammatorischen Mediatoren und verschiedene Formen werden oft nebeneinander bei demselben Patienten angetroffen. Die pathogene Bedeutung der gegen AQP4 gerichteten Antikörper als Auslöser der Läsionen ist anerkannt: ihre Entfernung ist therapeutisch effektiv (148, 172, 233, 251, 369), Antikörperkonzentration und Schwere der Erkrankung sind positiv korreliert (137, 348, 387), die Bildungsorte des Antigens decken sich mit denen der antikörperinduzierten Läsionen (248, 273, 291, 308, 316) und die immunpathogenen Eigenschaften der für AQP4 hochspezifischen Antikörper (262) wurden in zahlreichen *in vitro*- und *in vivo*-Studien bestätigt. Anti-AQP4 wirkt zusammen mit Komplement zytotoxisch auf AQP4-exprimierende Gewebeschnittkulturen murinem Rückenmarks und führt zum Verlust der Expression von AQP4, GFAP und Myelin (414). Zusammen mit aktivem Komplement intrazerebral injiziert oder mit enzephalitogenen T-Zellen intraperitoneal verabreicht, induziert es zerebrale Läsionen (300, 309), ebenso nach intraperitonealer Applikation bei Ratten mit experimenteller autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE). Bei Mäusen mit permeabilisierter BHS hemmt es in Astrozyten die Expression von AQP4, EAAT2 und GFAP, gefolgt von deren Nekrose und proinflammatorischen Infiltraten (403). Hochaffine, monoklonale murine anti-AQP4 induzierten nach intraperitonealer Gabe zerebrale Läsionen bei Ratten (109), was insofern beachtenswert ist, da die anderen experimentellen Protokolle die Problematik der für Autoantikörper (IgG) weitgehend (99,9%) impermeablen BHS (Abb. 3a), durch deren zeitgleiche Störung zu umgehen suchten.

Die astrozytäre AQP4-Ektodomäne ist nur für die im intrazerebralen Kompartiment befindlichen Antikörper akzessibel, (39, 269). Eine Ursache der hierzu notwendigen Störung der BHS wurde bei NMOSD-Patienten in viralen Infektionen mit Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β , IL-6, TNF- α (21, 307) vermutet, die in 25% der Fälle einem akuten Schub vorausgingen (391). Auch interkurrierende Autoimmunerkrankungen, bei denen vaskulotoxische Endothelzellantikörper vermutet werden (z.B. SLE), wurden als mögliche Verursacher diskutiert und in der Tat konnten gefäßreaktive Antikörper wie solche gegen das oben erwähnte Glucose-regulierte Protein 78 (GRP78), bei einigen NMOSD-Patienten nachgewiesen werden (330). Hingewiesen wird auf konstitutionelle Schwachstellen an den Blut-Liquor- und Liquor-Parenchym-Grenzen von Pia mater, Ependym, Plexus choroideus, zirkumventrikulären Organen (Area postrema, posteriorer Hypothalamus), prälaminaire Zone des Nervus opticus und Eintrittszonen der Spinalwurzeln in das ZNS (11, 22, 102, 120, 354). Unbekannt ist in diesem Zusammenhang der Anteil der intrazerebralen Synthese von anti-AQP4 (24, 195), der allerdings als nicht relevant angesehen wird (siehe oben), da der Hauptanteil des im LCS anzutreffenden anti-AQP4 aus peripheren Bildungsstätten stammt (140, 220). Weder beim Menschen noch bei Versuchstieren genügt für sich allein der offene Zugang von anti-AQP4 zum ZNS wie z.B. im Bereich der zirkumventrikulären Areale nicht, um Entzündungsprozesse auszulösen (11, 25, 37, 301), was auch darin seine Bestätigung findet, dass anti-AQP4 bereits mehrere Jahre vor der Manifestation einer symptomatischen NMOSD vorliegen können (199, 265).

Die formale Pathogenese der ZNS-Läsionen lässt sich auf 4 immunpathologische Prozesse zurückführen. (1) Reaktionen, die allein durch die Interaktion von anti-AQP4 mit der AQP4-Ektodomäne auf Astrozyten ausgelöst werden, (2) die komplementvermittelte Zytotoxizität (CDC) und (3) die komplementunabhängige antikörper-abhängige, zelluläre Zytotoxizität (ADCC) sowie (4) die in den letzten Jahren zunehmend beachteten, durch T-Helferzellen vermittelten zellulären Immunreaktionen (24, 37, 236, 248, 293, 300, 303, 309)

Interaktion von anti-AQP4 mit der AQP4-Ektodomäne.

Dispers in der Astrozytenmembran exprimiertes AQP4-M1 wird nach der Bindung von anti-AQP4 zusammen mit dem assoziierten Glutamattransporter (EAAT2) unter Beteiligung der astrozytären Fc γ III-Rezeptoren (Fc γ IIIR) internalisiert und lysosomal degradiert. Es wurde vermutet, dass die hierdurch verminderte Glutamatclearance zu einer interstitiellen Akkumulation von Glutamat führe, die eine glutamatbedingte Exzitotoxizität mit der Schädigung von Oligodendrozyten und Demyelinisierungen auslöst. Die Bindung von anti-AQP4 an die in großflächigen OAPs angeordnete AQP4-M23-Isoform induziert demgegenüber keine nennenswerte Endozytose (113, 226).

In Kulturen muriner Astrozyten induzierten humane anti-AQP4 eine Genaktivierung im Sinne eines reaktiven, inflammatorischen Phänotyps, mit der Transkription von Leukozyten-rekrutierenden Chemokinen der CCL- (CCL2, CCL7, CCL5; Monozyten, Eosinophile) und CXCL-Familien (CXCL1, CXCL2; Neutrophile), von Interleukinen (IL-1 α , IL-1 β) und Adhäsionsfaktoren (ICAM1, VCAM) (121, 351, 373). Morphologische Äquivalente hierfür wären aktivierte Astrozyten mit eingeschränkter oder fehlender Expression von AQP4 und EAAT2

Tabelle 2 Maligne Tumoren bei NMOSD und paraneoplastische Syndrome

Tumor	Alter / Geschlecht		anti-AQP4	Tumor-AQP4	Onkoneurale Ak	Zeit-interv. [Monate]	Literatur
Mamma-Karzinome	36	w	pos	--	--	+ 5	289
	49	w	pos	--	--	- 6	
	51	w	pos	--	--	+ 180	
	55	w	pos	--	--	+ 60	
	55 ♦ ¹	w	pos	--	--	--	
	63	w	pos	--	--	- 14	
Lungen-Karzinome	63 ♦ ¹	w	pos	--	--	--	
	66	w	pos	--	--	--	
Thymus-Karzinom	44	w	pos	--	--	- 3	
Cervix-Karzinom	18	w	pos	--	--	+ 3	
B-Zell-Lymphom	47 ♦ ¹	w	pos	--	--	+ 55	
Seminom (1)				--		- 288	
Blasen-Karzinom (2)	70	m	pos	--	--	- 140	
B-Zell-Lymphom (3)				--		- 18	
Thyreoidea Hürthle-Zell-Karzinom	53	w	pos	--	--	- 12	
Karzinoid	51	w	pos	--	--	- 96	
Hypophyse Somatotropinom	31	m	pos	--	--	- 3	
Monoclonale Gammopathie	40	m	pos	--	--	+ 11	
Monoclonale Gammopathie	61	w	pos	--	--	- ?	
Mamma-Karzinome	48	w	pos	--	--	- 7	122 Prävalenz: 2,3%
	45	w	pos	--	--	0	
	41	w	pos	--	--	- 37	
Cervix-Karzinome	47	w	pos	--	Hu	- 25	
	39	w	pos	--	--	+ 38	
Rectum-Karzinome	63	w	pos	--	neg	- 4	
	35	w	pos	--	--	+ 346	
Leukämien	35	m	pos	--	--	- 12	
	43	w	pos	--	--	+ 22	
Nasopharynx-Karzinom	39	w	pos	--	--	+ 8	
Thyreoidea-Karzinom	17	w	pos	--	--	+ 1	
Nebennierenrinden-Karzinom	65	w	pos	--	--	+ 6	
Ovarial-Karzinom (seröses)	54	w	pos	pos	--	+ 18	
Non-Hodgkin-Lymphom (1)				--	--	- 4	
NSCLC (2)	62	w	pos	--	--	+ 6	
Thymom	41	w	pos	pos	--	- 4	
Prostata Adenokarzinom	61	m	neg	--	--	+ 3	
Rectum-Karzinom (1)						- 14	
Endometrium-Karzinom (2)	54	w	neg	--	--	- 4	
Urothel-Karzinom (3)							
NSCLC (Adenokarzinom)	49	m	pos	pos	--	+ 1	323 Prävalenz: 3,2%
NSCLC (Adenokarzinom)	55	w	pos	--	--	0	
Lunge NSCLC (Adenokarzinom)	61	m	pos	--	--	- 1	
Mamma-Karzinom	73	w	pos	--	--	- 10	
Orales Plattenepithelkarzinom	72	m	pos	--	--	+ 19	

Tabelle 2 Fortsetzung

Tumor	Alter / Geschlecht		anti-AQP4	Tumor-AQP4	Onkoneurale Ak	Zeit-interv. [Monate]	Literatur
Mamma-Karzinom, Sarkom	51	w	pos	--	--	+ 6	272
Mamma-Karzinom	50	w	pos	--	--	- 1	Prävalenz: 12,2% Zeitangabe in Jahren
Mamma-Karzinom	48	w	pos	--	--	+ 3	
Cervix-Karzinom	30	w	pos	--	--	- 2	
Lymphozytisches Lymphom	64	w	pos	--	--	- 15	
Thyreoidea-Karzinom, papilläres	17	w	pos	--	neg	+ 1	
Akute myeloische Leukämie	35	m	pos	--	neg	- 10	42
Mamma-Karzinom	43	w	pos	--	neg	+ 3	28
Ovarialteratom	15	w	pos	pos	--	- 4	
Ovarialteratom	21	w	pos	pos	--	+ 1	
Ovarialteratom	41	w	LCS	pos	--	+ 3	254
Mamma-Karzinom	63	w	pos	--	neg	- 9	
NSCLC (Adenokarzinom)	63	w	pos	--	neg	- 3	64
Thyreoidea-Karzinom	42	w	pod	--	--	0	329
B-Zell-Lymphom	57	w	pos	neg	--	- ?	257
Mamma-Karzinom	62	w	pos	pos	neg	+ 2	14
Prostata Adenokarzinom	69	m	neg	--	CRMP5, CV2	+ 5	155
Prostata Adenokarzinom	87	m	pos	--	--	- ?	182
Ovarialteratom	42	w	pos	pos	--	+ 1	89
Ovarialteratom (Limbische Enzephalit.)	50	w	pos	--	NMADR	- 14 (- 2)	417
Magen-Karzinoid	38	w	pos	--	neg	+ 2	3
Thymom, invasiv, rekurrend	55	w	pos	--	ANNA1	- 72	397
Dünndarmkarzinoid	48	w	pos	pos	neg ♦2	- 72	84
NSCLC (Adenokarzinom)	63	w	pos	pos	neg	0	189
Lunge Adenokarzinom	72	w	pos	pos	neg	- 3	128
Lunge Adenokarzinom	39	w	LCS	pos	--	0	369
Marginalzonen Lymphom (AIHA)	50	w	pos	--	neg	- 12	376
Mamma-Karzinom	29	w	pos	--	neg	0	253
Thyreoidea-/Jejunum-Karzinom	64	m	pos	pos	Ma2/Ta	- 24 ♦3	338 ♦3
Ösophaguskarzinom	70	w	pos	neg	--	0	192
Lunge Plattenepithelkarzinom	66	w	pos	--	--	0	9
Lunge Adenokarzinom	37	w	pos	pos	--	0	20
SCLC	64	w	pos	--	--	+ 1	72
Ösophagus (Adenokarzinom)	62	m	pos	--	--	0	388
NSCLC (duct. Pankreaskarzinom)	61	w	pos	--	neg	+ 1	80
Hypernephrom	31	w	LCS	pos	neg	0	162
Mamma-Karzinom (ssTM) ♦4	35	w	pos	--	--	0	206
Ovar Adenokarzinom	46	w	pos	--	--	+ 1	313
Harnblase Urothelkarzinom	54	w	pos	neg	-- ♦5	0	402
Mamma-Karzinom	60	w	pos	--	neg		406

Tabelle 2 Fortsetzung

<p>AIHA: Autoimmun-hämolytische Anämie.</p> <p>LCS: Antikörpernachweis nur im Liquor cerebrospinalis durchgeführt.</p> <p>NSCLC: nicht kleinzelliges Lungen-Karzinom.</p> <p>Onkoneurale AK: Nachweis weiterer onkoneuraler Antikörper</p> <p>SCLC: kleinzelliges Lungen-Karzinom (small cell lung carcinoma).</p> <p>Tumor-AQP4: Nachweis der Expression von AQP4 im Tumorgewebe.</p> <p>Zeit-interv.: Zeitintervalle zwischen der Diagnose des Tumors und der NMOSD oder vice versa: (+) NMOSD-Diagnose vor der Tumordiagnose; (-) NMOSD-Diagnose nach der Tumordiagnose.</p> <p>0: Zeitgleiche Diagnostik von NMOSD und Tumor</p>	<ul style="list-style-type: none"> ♦1: keine LTM, NMO ♦2: Antikörper gegen AChR, ANA, ds-DNS, ENA ♦3: 2000: Thyroideakarziom 2002: Visusverlust 2006: Adenokarzinom (Jejunum) 2010: Nachweis von anti-AQP4 2013: Exitus. Immunhistologischer Nachweis der Expression von AQP4 im Thyroideakarzinom, aber nicht im Jejunumkarzinom. ♦4: short-segment transverse myelitis (ssTM) ♦5: Antikörper: RF, ANA, ds-DNA, LAC, U1snRNP, SS-A, SS-B, ANCA, Cardiolipin, β_2-Glykoprotein-1 negativ.
--	---

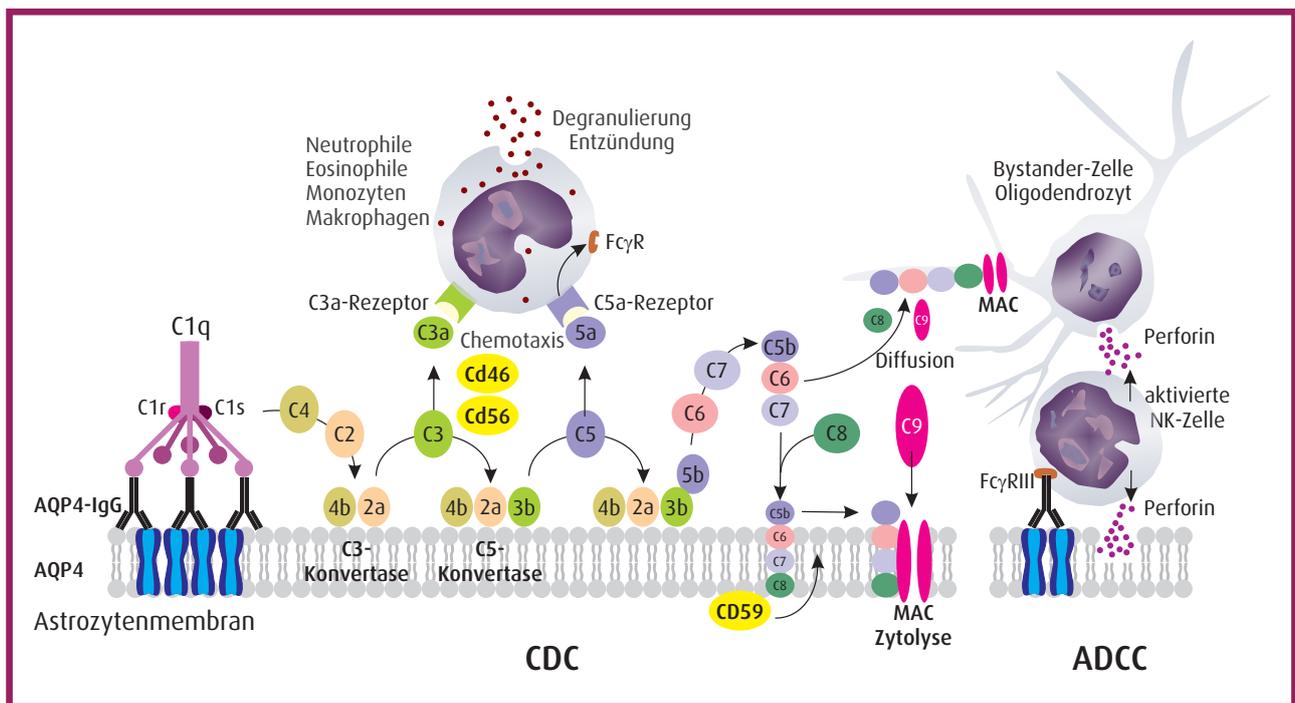


Abbildung 4 Pathomechanismen der komplementabhängigen (CDC) und der antikörperabhängigen zellulären (ADCC) Zytotoxizität. Dargestellt auf zwei Membransegmenten astrozytärer Endfüßchen. Die Aktivierung des ersten Komplementfaktors C1q zu C1qrs erfolgt an in polymerer Form an OPs gebundenem anti-AQP4 und startet die Aktivierung der Kaskade. Endprodukt ist der aus C5b-9 aufgebaute, die Membran perforierende Membran-Angriffs-Komplex (MAC). Die aus C3 und C5 durch C3/C5-Konvertasen freigesetzten Anaphylatoxine C3a und C5a, wirken chemotaktisch auf Leukozyten, Makrophagen und NK-Zellen. Der Infiltration von Entzündungszellen folgt eine Schädigung der Oligodendrozyten mit der Demyelinisierung der Neuronen (24, 37, 312, 415). Aktivierte C5b-C7-Komplexe können auf die Plasmamembranen eng benachbarter (bystander) Zellen überspringen, zytolytische MACs und Zellnekrosen auslösen.

(^{113, 303, 403}) sowie die für NMOSD-Läsionen charakteristischen granulozytären Infiltrate mit aktivierten Makrophagen und proliferierter Mikroglia (^{212, 213, 403}) und Intramyelinödemem (¹¹⁴). Diese anfänglich noch nicht destruirenden Reaktionen (^{351, 371}) könnten zirkumskripte Defekte der BHS auslösen und dadurch zur Ausdehnung des Prozesses beitragen. Ein ähnliches Verhalten wurde bei Lewis-Ratten nach intrathekalen Infusion von anti-AQP4 beobachtet. Es fanden sich reversible Defekte des immunreaktiven AQP4 und EAAT2 in morphologisch noch intakten Astrozyten ohne weitere Anzeichen gravierender Entzündungsreaktionen (⁹⁵).

Wie *in vitro*-Versuche an einem Gefäßmodell zeigten, können Astrozyten nach Zugabe von anti-AQP4 Interleukin-6 (IL-6) freisetzen, welches die Barrierefunktion kokultivierter, immortalisierter mikrovaskulärer Gehirndothelien (BMEC; brain microvascular endothelial cells) lockerte und die Sekretion endothelialer Chemokine stimulierte (³⁵¹). Das aus Astrozyten freigesetzte IL-6 (¹⁰⁰) inhibiert die Claudin- und Occludinsynthese der endothelialen Zonulae occludentes (tight junctions; ⁵⁰) und damit die Funktion der BHS (^{70, 230}). IL-6 fördert weiterhin die Aktivität anti-AQP4-synthetisierender Plasmablasten (⁴⁸), und begünstigt bei NMOSD ablaufende Entzündungsprozesse, was sich auch aus dem therapeutischen Effekt seiner monoklonalen Blockade ableiten lässt (^{125, 360}). Die beschriebenen Experimente lassen vermuten, dass bereits die Interaktion von anti-AQP4 mit der AQP4-Ektodomäne ein proinflammatorisches Umfeld als Boden für die Entwicklung weiterer Gewebeschäden schaffen kann.

Komplementabhängige Zytotoxizität (CDC). Die ersten Konzepte der Pathogenese zerebraler Läsionen bei NMOSD sahen deren Startpunkt in einer Aktivierung des Komplementsystems (Abb. 4) mit Freisetzung entzündlicher Mediatoren und zytolytisch aktiver Komplexkomplexe (^{15, 108, 177, 309, 401}). Dieser Prozess kann auch zeitlich verzögert einsetzen, denn infiltrative Entzündungsherde können, wie oben gezeigt, auch ohne Komplementbeteiligung entstehen (^{110, 111}). Komplementvermittelte Immunreaktionen starten nach der Bindung von anti-AQP4 der IgG₁-Subklasse an die Ektodomäne von AQP4 mit der Aktivierung des ersten Komplementfaktors C1q (Abb. 4). Eine wesentliche Rolle spielt hierbei AQP4-M23 (¹¹⁴), da anti-AQP4 eine stärkere Affinität für diese in großflächigen OAPs arrangierte Isoform als für dispers in der Zellmembran lokalisierte AQP4-M1-Moleküle aufweist. In OAPs arrangiertes AQP4-M23 ermöglicht eine dichte, multivalente Bestückung der Zellmembran mit anti-AQP4, was wiederum bessere Voraussetzungen für eine polyvalente Bindung von C1q an die Fc-Domänen von anti-AQP4 ermöglicht und damit auch eine effizientere Aktivierung von C1q zu C1qrs (^{24, 37, 56, 112, 113, 266, 300, 309, 367}). Die anti-AQP4-Konzentration im Serum und dessen komplementvermittelte zytolytische Aktivität sind eng korreliert (Chanson et al. 2013). Der Prozess der Komplementaktivierung kann durch eine Blockade der astrozytären Komplementinhibitoren CD55 und CD59 mit transfizierter siRNA verstärkt werden (²⁶⁶). Infolge eines „Überspringes“ aktiver Komplexe der spätwirkenden Komplementproteine (C5b-C7) von ihrem ursprünglichen Aktivierungsort auf die Membranen benachbarter Zellen (bystander Zellen) und der zeitgleichen Inkorporation von C8 und C9 aus der Umgebung, können sich zytolytische Membranangriffskomplexe (MAC) auch auf den Membranen benachbarten Oligodendrozyten und Neuronen festsetzen und eine Zytolyse auslösen.

Im Rahmen der Aktivierung der Komplementkaskade werden durch C3- und C5-Konvertasen (Abb. 4) die Anaphylatoxine C3a und C5a freigesetzt, die aufgrund ihrer chemotaktischen Eigenschaften die zelluläre Infiltration des Gewebes mit polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen einleiten. Histologisch finden sich in frischen komplementinduzierten Läsionen reaktive Astrozyten mit defekter AQP4-Expression, perivaskuläre IgG- und Komplementpräzipitate (spätwirkende Komplementfaktoren, C5b-C9, MAC, C9neo), Intramyelinödemem und granulozytäre Infiltrate (^{213, 303}). In weiter fortgeschrittenen Läsionen sind die morphologisch darstellbaren Schäden ausgedehnter, mit ausgeprägteren Komplementablagerungen, Destruktionen und Zytolysen der Astrozyten. Die Astrozytopathie geht in der Regel den Demyelinisierungen zeitlich voraus (²¹²).

Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC). Histopathologische Befunde sowie *in vitro* und *in vivo* Experimente zeigten, dass anti-AQP4 auch komplementunabhängige Gewebeläsionen (^{109, 250, 266, 403}) über den Pathomechanismus der antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC) induzieren kann. An diesen Prozessen sind FcγRIII tragende residente aktivierte Mikrogliazellen, NK-Zellen, Makrophagen und neutrophile Granulozyten als Effektorzellen beteiligt (⁴⁰³). Die Aktivierung dieser zytotoxischen Effektorzellen wird durch die Interaktion ihrer membranständigen FcγRIII mit dem Fc-Fragment der auf der Astrozytenmembran gebundenen anti-AQP4 ausgelöst (Abb. 4). Die Schädigung der Zielzellen erfolgt durch die von den infiltrierten oder residenten proinflammatorischen Zellen freigesetzten zytotoxischen Mediatoren wie Perforinen, Proteasen und Granzymen (^{24, 37, 236, 248, 293, 300, 303, 309, 403}), die eine Zytolyse der benachbarten, durch die Antikörper gekennzeichneten, Zielzellen induzieren. Dieser Prozess kann nicht nur zu einer Schädigung und Zytolyse der mit Antikörpern beladenen Astrozyten führen, sondern auch auf die in unmittelbarer Nachbarschaft gelegenen Zellen, wie Oligodendrozyten und Neuronen (bystander Zellen) übergreifen, da die aus den Effektorzellen freigesetzten zytolytischen Mediatoren auch auf deren Zellmembranen einwirken. Eosinophile Granulozyten induzieren auf dem Wege der ADCC eine Zytolyse kultivierter Astrozyten nach der Zugabe von anti-AQP4 (⁴¹⁵). Rekombinante anti-AQP4, die aufgrund von Mutationen ihres Fc-Fragments die Möglichkeit einer Reaktion mit zellulären FcγRIII-Rezeptoren eingebüßt hatten, zeigten bei *in vivo*-Experimenten eine deutliche Einbuße ihrer ADCC-aktivierenden und pathogenen Eigenschaften und im Vergleich zu dem Wildtyp-anti-AQP4 eine deutliche Einbuße der Pathogenität, was die Bedeutung der ADCC auch bei der Pathogenese zerebraler Läsionen bei NMOSD unterstreicht (³⁰⁰).

Zelluläre Immunreaktionen. Hinweise auf T-Zell-vermittelte Immunprozesse in der Pathogenese der NMOSD lassen sich aus der Überrepräsentation bestimmter HLA-Haplotypen in einigen Patientenpopulationen ableiten, wie sie in Japan (HLA-DPB1*0501; ^{131, 179, 237}), bei brasilianischen Mulatten (HLA-DR17, DRB1*03; ⁴⁰) oder Afrokaribiern (HLA-DRB1*03; ⁷¹), nicht aber bei Kaukasiern (⁴¹²) gefunden wurden. Bei japanischen NMOSD-Patienten wurde auch eine signifikante Vermehrung klonal expandierter Vβ1- und Vβ13-T-Zell-Rezeptorgene beobachtet (³⁷⁷). Für die Beteiligung von T-Zellen sprechen ferner die in entzündlichen Läsionen nachweisbaren T-Zellen (^{213, 250}) und erhöhte IL-17- und IL-6-Spiegel im Liquor cerebrospinalis (^{239, 361}). AQP4-spezifische CD4⁺-T-Zellen

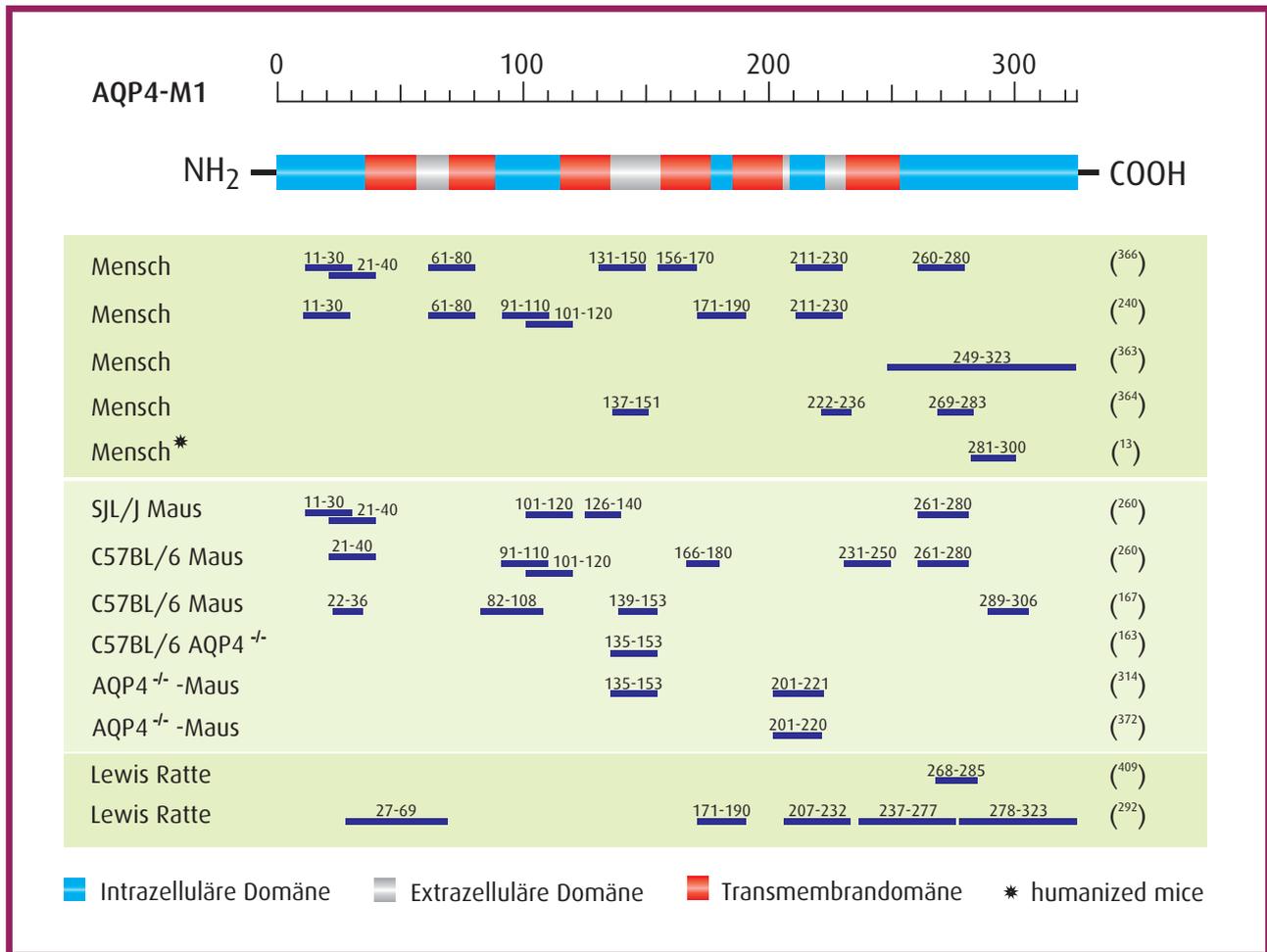


Abbildung 5 Übersicht der bei verschiedenen Spezies beschriebenen T-Zellepitope.

wurden in Lymphozytentransformationstesten nachgewiesen (^{240, 364, 366}). Sie zeigten eine Th17-Polarisierung (^{314, 366}) und waren gleich häufig bei anti-AQP4-seropositiven und -negativen Patienten vertreten; es bestanden aber keine Korrelationen mit dem Krankheitsverlauf (³⁶³). Informationen über die Epitopspezifitäten humaner AQP4-reaktiver T-Zellen sind derzeit noch unvollständig (Abb. 5), aber im Gegensatz zu der noch zurückhaltenden Wertung ihrer pathogenen Rolle von Papadopoulos und Verkmann (²⁷⁷), unter anderem mit dem Einwand, dass NMOSD-Läsionen auch bei T-Zell-defekten nude-Mäusen auslösbar seien (³¹¹), werden heute T-Zell-vermittelte Immunprozesse ebenfalls als bedeutende pathogenetische Faktoren bei NMOSD angesehen (^{59, 104, 212, 411}).

Wie *in vivo*-Untersuchungen zeigen, destabilisieren neuroreaktive T-Zellen die BHS, was die Diffusion von Antikörpern in das Hirnparenchym ermöglicht (^{24, 37, 260}). Dieser Prozess kann von T-Zellen der unterschiedlichsten Antigenspezifitäten in Gang gesetzt werden. Es bedarf hierfür nicht zwingend AQP4-spezifischer CD4⁺-T-Zellen, auch solche mit einer Spezifität für BMP, MOG, Proteolipid-Protein, S100 β sind hierzu in der Lage (^{37, 293}), was insofern von Bedeutung ist, da das Immunrepertoire der NMOSD-Patienten nicht nur expandierte Populationen AQP4-spezifischer sondern auch Proteolipid₍₉₅₋₁₁₆₎-spezifischer, und möglicherweise auch CD4⁺-T-Zellen noch anderer unbekannter Spezifitäten enthält (²⁴⁰). Neurore-

aktive T-Zellen können via IFN γ die Transkription von Komplement und Fc γ RIII aktivieren, und mittels CCL2 und CCL3 Makrophagen und Mikroglia rekrutieren, die unter Beteiligung von IL-1 β Entzündungsprozesse amplifizieren (^{183, 293, 300}).

Für AQP4-Epitope spezifische T-Zellen wurden bei verschiedenen Spezies nachgewiesen (Abb. 5). Weitgehend erfolglos waren aber die Versuche, durch die Immunisierung mit den korrespondierenden Peptiden oder durch den adoptiven Transfer entsprechend reaktiver T-Zellen, eine experimentelle Neuromyelitis (E-NMO) auszulösen. Nur zwei bei Ratten identifizierte Peptide (AQP4₂₀₇₋₂₃₂; AQP4₂₉₆₋₃₀₄) waren in der Lage, reaktive T-Zellen mit neurotoxischen Eigenschaften zu generieren (^{292, 293, 409}), die dann bei naiven Lewis Ratten asymptotische infiltrative Entzündungen entlang der Neuroachse unter der Voraussetzung auslösten, dass eine Reaktivierung der T-Zellen (Aktivierungsmarker Ox40, Produktion von IFN- γ ; ²⁹³) durch antigen-präsentierende MHC-Rezeptoren von Makrophagen/dendritischen Zellen erfolgte. Die Effizienz der Reaktivierung, und damit auch die Ausdehnung der Läsionen, ist demnach von der Menge der verfügbaren und verarbeiteten Antigene abhängig (^{170, 171}). Die aktivierten, in das Gehirnparenchym infiltrierten und BHS-reaktiven CD4⁺-T-Zellen induzieren noch keine morphologisch erkennbaren Läsionen der Astrozyten (^{37, 292, 293, 409}). Mit humanen NMOSD-Läsionen vergleichbare, histopathologische Veränderungen entstehen

erst nach der zusätzlichen systemischen Applikation von anti-AQP4⁽²⁹²⁾. Bei diesen Versuchen fanden sich auch entzündliche Reaktionen in der Skelettmuskulatur und den Epithelien der Sammelrohre der Nieren⁽²⁹²⁾. Möglicherweise handelt es sich um Homologe der bei NMOSD-Patienten beschriebenen Myositis und HyperCKemie (siehe oben;^{67, 74, 101, 159, 221, 271, 346, 404}).

Unter bestimmten experimentellen Bedingungen lassen sich mit pathogenen T-Zellen zusätzlich auch demyelinisierende Entzündungen auslösen. Bei AQP4^{-/-}-Mäusen wurden durch die Immunisierung mit einem Peptid der extrazellulären C-Schleife (AQP4₁₃₅₋₁₅₃) AQP4-reaktive T-Zellen induziert, welche nach einer Restimulation mit demselben Peptid (AQP4₁₃₅₋₁₅₃) und adoptivem Transfer in Wild-Typ-Mäuse, eine asymptomatische milde infiltrative zerebrale Entzündungsreaktion auslösten, aber nach ihrer Th17-Polarisation in der Lage waren, eine infiltrative, demyelinisierende Entzündung in Rückenmark, N. opticus und Gehirn mit perivaskulären T-Zellinfiltraten zu generieren. Die astrozytäre AQP4-Expression war aber nur minimal beeinträchtigt, extrazerebrale Läsionen waren nicht nachweisbar⁽¹⁶³⁾.

Ebenfalls bei AQP4^{-/-}-Mäusen wurde ein weiteres MHC-II (IA^b)-restringiertes immunogenes T-Zellepitop (AQP4₂₀₁₋₂₂₀) identifiziert^(314, 372; Abb. 5), welches bei AQP4^{-/-}-Mäusen, nicht aber bei C57BL/6-Wildtyp-Mäusen, eine enzephalitogene T-Zell-Immunantwort auslöste. Bei Wildtyp-Mäusen waren AQP4₍₂₀₁₋₂₂₀₎ spezifische T-Zellrezeptoren infolge ihrer negativen Selektion im Thymus eliminiert. Auch das B-Zell-Repertoire der Wildtyp-Mäuse erwies sich als frei von entsprechenden AQP4-spezifischen B-Zellrezeptoren. Dagegen konnte eine Immunantwort bei AQP4^{-/-}-Mäusen ausgelöst werden, deren B-Zellrepertoire sich in Abwesenheit von AQP4 entwickelte, d.h. AQP4-reaktive T-Zellen, die bei der T-Zellreifung per Zufall entstanden, wurden wegen des Fehlens von AQP4 im Thymus nicht deletiert. Trotz des enzephalitischen Potentials von AQP4₍₂₀₂₋₂₂₀₎ spezifischen T-Zellen, lassen sich mit ihnen allein ebenfalls keine den NMOSD vergleichbaren Läsionen auslösen, die sich durch einen perivaskulären Verlust immunreaktiven AQP4s auszeichnen. Hierzu bedurfte es der gleichzeitigen Anwesenheit von AQP4₍₂₀₁₋₂₂₀₎ spezifischen T-Zellen sowie auch von anti-AQP4.

Wie die experimentellen Studien zeigen, beruhen die Entwicklung der ZNS-Läsionen auf einem Verlust sowohl der T- als auch der B-Zelltoleranz. Gleiches gilt auch für die pathologischen Veränderungen in der Retina, wo ebenfalls AQP4-spezifische enzephalitogene T-Helferzellen und anti-AQP4 für die Entwicklung voll ausgeprägter Läsionen zusammentreffen müssen⁽⁴¹⁰⁾. Die Mengenverhältnisse von AQP4-spezifischen T-Zellen und Epitop-spezifischen anti-AQP4 beeinflussen die Ausdehnung und das histologische Erscheinungsbild der NMOSD-Läsionen⁽¹⁹⁸⁾. Ihre Lokalisation hängt auch von der lokalen Verfügbarkeit von Antigenen für eine T-Zellaktivierung und insbesondere von den Orten des Übertritts von anti-AQP4 in das ZNS ab (zirkumventrikuläre Organe, Plexus choroideus, Ependym, Gefäße der Glia limitans und Cortex). In frischen ZNS-Läsionen finden sich beim Menschen sowie auch bei Nagern^(37, 213, 312) teils ausgeprägte Infiltrate neutrophiler Granulozyten, deren Entstehung mit dem Einsetzen einer Permeabilitätsstörung der BHS für Makromoleküle zusammenfällt⁽¹⁸⁾. Zusammen mit neuroreaktiven T-Zellen

scheinen sie sich ebenfalls am Zusammenbruch der BHS zu beteiligen^(18, 43, 319).

Klinik – Diagnostische Kriterien

Die Kriterien für die Diagnose der NMOSD sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Für anti-AQP4 positive Patienten werden klinische Symptome aus mindestens einem der Manifestationsorte Nervus opticus, Rückenmark, Area postrema, Hirnstamm, Zwischenhirn oder Großhirn gefordert, während strengere Kriterien von Seiten der Klinik und der bildgebenden Diagnostik bei anti-AQP4 negativen Patienten anzuwenden sind. In 90% der Fälle beginnt die NMO mit einer spinalen Symptomatik, die sich von milden sensiblen Beschwerden bis zur vollständigen transversen Myelitis mit bilateralen sensorischen Symptomen wie Schmerzen, mit Querschnittssymptomen wie Schwäche der Motorik, Spasmen und Versteifungen der Extremitäten sowie auch mit vegetativen Blasen- und Darmstörungen erstrecken kann. Die Beschwerden können sich innerhalb von Stunden, Tagen oder auch Wochen entwickeln, ebenso wie auch Paraplegien, Hemiplegien oder eine respiratorische Insuffizienz. In der Regel verläuft die Erkrankung schubförmig ohne wesentliche Progression zwischen den Schüben; monophasische Verläufe sind jedoch möglich. Spontanremissionen sind eher selten und häufig inkomplett wodurch kumulative Defizite mit fortschreitenden Behinderungen begünstigt werden. Progressionen bis hin zu schweren Paresen oder deutlicher Visuseinschränkung auf wenigstens einem Auge finden sich bei etwa 45%, schwere respiratorische Defizite bei 25% der Fälle^(325, 391, 393, 394). Die spinale MRT-Untersuchung zeigt meist langstreckige Läsionen, die sich über mehrere Wirbelsegmente erstrecken, im akuten Schub oft mit Schwellungen und nicht selten mit Nekrosen. Die vertikale Ausdehnung der spinalen Läsionen über 3 oder mehr Segmente gilt als wichtigster nichtserologischer Marker der NMO⁽³⁹³⁾.

Die Neuritis optica kann mit einem akuten, sich innerhalb von Stunden bis Tagen manifestierenden Visusverlust, mit eingeschränktem Farbsehen, Schmerzen bei der Augenbewegung und einem relativen afferenten Pupillendefekt einhergehen. Nicht selten handelt es sich um einen schweren und bilateralen Verlauf. Die retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFL), darstellbar mittels optischer Kohärenztomographie (OCT), ist wie auch das Maculavolumen deutlich reduziert. Bei 60% der Patienten kommt es bei schwerem Verlauf im Mittel von 8 Jahren zu einer ein- oder doppelseitigen Erblindung. Die unspezifischen MRT-Läsionen können sich von intraorbital beginnend bis in das Chiasma opticum ausdehnen. Da das in den Müller-Zellen der Retina exprimierte AQP4 in die Osmoregulation involviert ist⁽⁹⁷⁾, könnte ein immunpathologischer Prozess auch an der Entstehung der in etwa 20% nachweisbaren mikrozystischen Makulaödeme beteiligt sein^(270, 340).

Weite Bereiche des zentralen Nervensystems wie Großhirnhemisphären, Zwischenhirn- oder Hirnstammregionen, in denen AQP4 exprimiert wird, können ebenfalls von den Läsionen betroffen werden und sich mit entsprechenden Symptomen bemerkbar machen. Je nach ihrer Lokalisation manifestieren sich Paresen, Hemiparesen, Enzephalopathien oder Visusdefekte. Zwischenhirn-Syndrome beruhen auf im MRT darstellbaren Läsionen in Thalamus und Hypothalamus,

Tabelle 3 Diagnosekriterien der Neuromyelitis-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

Diagnosekriterien der NMOSD. Das Internationale Panel für die NMO-Diagnostik (IPND) orientiert die Diagnosekriterien für NMOSD an dem Serostatus des AQP4-IgG.	
NMOSD mit AQP4-Autoantikörpern (AQP4-IgG)	
1.	Mindestens 1 Kardinalsymptom (siehe unten)
2.	Positiver AQP4-IgG Test mit der jeweils besten zur Verfügung stehenden Nachweismethode (möglichst Zell-basierte Testverfahren)
3.	Ausschluss alternativer Diagnosen
NMOSD ohne AQP4-IgG oder NMOSD mit unbekanntem AQP4-IgG Serostatus	
1.	Mindestens zwei betroffene Regionen (2 Kardinalsymptome) im Rahmen eines oder mehrerer Schübe, mit folgenden Subkriterien: <ul style="list-style-type: none"> a. Mindestens 1 Kardinalsymptom: <ul style="list-style-type: none"> Optikusneuritis oder akute Myelitis mit LETM (≥ 3 Wirbelsegmente) oder Area-postrema-Syndrom b. Nachweis örtlicher Dissemination (2 oder mehrere der Kardinalsymptome) c. MRT-Kriterien des vorliegenden Kardinalsymptoms <ul style="list-style-type: none"> Optikusneuritis: <ul style="list-style-type: none"> Kraniales MRT mit Normalbefund oder unspezifischen Markläsionen oder MRT der Nn. optici mit T2-hyperintensiven Läsionen oder T1-gewichtete Gadoliniumanreicherung jeweils über die Hälfte des N. opticus hinausgehend oder das Chiasma opticum einbeziehend. Myelitis: <ul style="list-style-type: none"> intramedulläre MRT-Läsion über mindestens drei Wirbelsegmente (LETM) oder fokale Rückenmarksatrophie über mindestens drei Wirbelsegmente bei anamnestischer akuter Myelitis Area-postrema-Syndrom: <ul style="list-style-type: none"> MRT-Läsionen in der dorsalen Medulla oblongata/Area postrema Hirnstammsyndrom: <ul style="list-style-type: none"> periependymale Hirnstammläsionen
2.	Negativer AQP4-IgG Test mit der besten vorhandenen Methode oder Test nicht durchführbar
3.	Ausschluss alternativer Diagnosen
Sechs Kardinalsymptome bei NMO-Spektrum-Erkrankungen entsprechend der beteiligten ZNS-Areale	
1.	Opticusneuritis
2.	Akute Myelitis
3.	Area-postrema-Syndrom: episodenhafter Schluckauf, Übelkeit und Erbrechen
4.	Akutes Hirnstamm-Syndrom
5.	Symptomatische Narkolepsie oder akutes Zwischenhirnsyndrom mit diencephalen NMOSD-typischen MRT-Läsionen
6.	Symptomatisches zerebrales Syndrom mit zerebralen NMOSD-typischen MRT-Läsionen: <ul style="list-style-type: none"> dorsale Medulla, Area postrema, periependymale Zonen des 3. und 4. Ventrikels, Hypothalamus, Thalamus, Corpus callosum, Pedunculi cerebri, Capsula interna). Möglich sind auch subcorticale oder tiefe Läsionen in der weißen Substanz und im Kortikospinaltrakt.
Alternative Diagnosen wie MS, Sarkoidose, Infektionserkrankungen oder Neoplasien müssen ausgeschlossen werden.	

die trotz ihrer Ausdehnung symptomlos bleiben können, oder sich infolge hypothalamischer Defekte als Hyponatriämie bei unzureichender ADH-Sekretion⁽²⁵⁵⁾, Narkolepsie⁽¹⁹⁾, Hypersomnie, Hypothermie, Hypotension, als sekundäre Amenorrhoe, Glaktorrhoe oder Verhaltensstörungen⁽²⁹⁵⁾ manifestieren. Eine Hirnstamm-Beteiligung findet sich häufig (bis zu 31%) vorwiegend bei Patienten europäischer Abstammung. Führende Symptome sind Schluckauf, Übelkeit, Erbrechen (area postrema), mit absteigender Häufigkeit: Diplopie bei Okulomotoriusstörungen⁽³³²⁾, Hörverlust, Fazialislähmung, Vestibulopathie mit Schwindel, Trigeminusneuralgie, Verlust des Geschmacksinns⁽¹²⁶⁾. Das Area-Postrema-Syndrom manifestiert sich mit einem unbehandelbaren Schluckauf, mit Übelkeit und Erbrechen bedingt durch eine Schädigung des im dorsalen Stammhirn gelegenen, an den 4. Ventrikel angrenzenden Brechzentrums (Nucleus tractus solitarii). Trotz der für Antikörper permeablen BHS im Bereich der Area postrema und der daher leichteren Akzessibilität der astrozytären AQP4-Ektodomäne für anti-AQP4, finden sich morphologisch nachweisbare Läsionen nur in 12% der Fälle frischer NMOSD.

Extrazerebrale Manifestationen. AQP4 wird nahezu ubiquitär auch extrazerebral exprimiert (siehe oben). Im Gegensatz zu der im ZNS bestehenden Abgrenzung seiner Bildungsorte von dem Kapillarsystem durch eine effiziente BHS sind in den meisten extrazerebralen Geweben die AQP4-exprimierenden Zellen für anti-AQP4 frei akzessibel und eine Bindung von anti-AQP4 an das in diesen Bereichen exprimierte AQP4 wurde bei Mäusen nachgewiesen⁽³⁰¹⁾. Mögliche, von dieser Seite ausgehende klinische Symptome werden jedoch selten angesprochen, was darauf zurückgeführt wurde, dass, im Gegensatz zu der Situation an den astrozytären Endfüßchen, die hier vorhandenen protektiven Inhibitoren der Komplementaktivierung (CD46, CD55 [DAF], CD59 [Protectin, MAC-Inhibitor]) die Genese entzündlicher Läsionen inhibieren⁽³⁰⁸⁾. Die Mehrzahl der beschriebenen extrazerebralen Manifestationen betreffen die Skelettmuskulatur, otorhinologische Organe sowie Graviditätsprobleme.

Auf eine Beteiligung der Skelettmuskulatur verweisen Berichte über asymptomatische HyperCKemien und corticoid-sensitive Myopathien, die sich im Vorfeld oder in Begleitung einer NMOSD-Symptomatik^(67, 159) manifestierten. Bei einem dahingehend untersuchten Patienten mit HyperCKemie (Tabelle 1) fanden sich sarkolemmale Imunglobulinpräzipitate, Infiltrate eosinophiler Leukozyten und ein Verlust der muskulären AQP4-Expression⁽¹⁰¹⁾. Hingewiesen wurde auf mögliche Beziehungen zwischen dem seltenen Hörverlust⁽¹⁴⁵⁾ und der sich bei transgenen AQP4^{-/-}-Mäusen einstellenden Taubheit⁽²⁰⁴⁾. Im Innenohr wird AQP4 in den Stützzellen des Corti'schen Organs, (nicht in den Sinneszellen) exprimiert^(116, 214, 352). Es findet sich in den Hensen's- und Claudius-Zellen, wo es an einem schnellen osmotischen Wasseraustausch beteiligt ist. Eine dort ablaufende entzündliche Reaktion könnte sich dann in einem Hörverlust bemerkbar machen. Ebenso könnte eine Einschränkung des Geruchsinns auf einer durch anti-AQP4 ausgelösten immunpathologischen Reaktion im Riechepithel beruhen. Im Riechepithel von Ratten wird AQP4 in den Astrozyten des Bulbus olfactorius exprimiert. Die Entstehung einer Hyposmie auf der Basis einer immunpathologischen Reaktion bei Patienten mit NMOSD wurde diskutiert⁽³²⁰⁾.

Die außerordentlich hohe Prävalenz der NMOSD bei Frauen lässt vermuten, dass genetische, epigenetische und hormonelle Faktoren eine nicht unbedeutende Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen. Vor diesem Hintergrund ist zu erwarten, dass eine Gravidität mit ihren spezifischen Veränderungen des Hormon- und Stoffwechselhaushalts sich auch auf den Verlauf der NMOSD auswirkt. AQP4 wird ab dem I. Trimenon in signifikanter Menge im Synzytiotrophoblasten exprimiert⁽⁶²⁾. Anti-AQP4 induzierte, in der Plazenta sich abspielende immunpathologische Reaktionen, sind daher nicht auszuschließen. Mit intraperitonealen Injektionen von anti-AQP4 zusammen mit humanem Komplement ließ sich bei graviden Mäusen eine Plazentitis mit Plazentaneukrosen und intrauterinem Fruchttod auslösen^(35, 60, 310, 333). Mehrfach wurde bei Graviden mit NMOSD auf gehäufte Komplikationen des Schwangerschaftsverlaufs hingewiesen^(16, 46, 302). In einer Fallstudie (60 Patientinnen, 126 Schwangerschaften) kam es in 12,9% der Fälle zum Schwangerschaftsabbruch aufgrund von Fehlgeburten. Bei Schwangerschaften nach der Manifestation einer NMOSD lag die Rate der Fehlgeburten bei 42,9% im Vergleich zu 7% vor deren Manifestation. Präeklampsien (11,5%) waren ebenfalls deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung (3,2%). In einer weiteren Studie⁽³⁶⁾ mit 85 NMOSD-Patientinnen kam es in 9,4% zu Fehlgeburten, in 5,8% Fällen zu einem elektiven Abbruch. In zwei von 6 Studien fand sich eine Zunahme der EDSS (expanded disability status scale) während der Schwangerschaft^(36, 88), in 5 eine Zunahme der Schübe meist unmittelbar nach der Schwangerschaft, seltener zu ihrem Beginn^(88, 175, 187, 268, 331). Inwieweit immunpathologische Reaktionen von Seiten der Plazenta in das Geschehen involviert sind, ist unbekannt. In einem Fall mit Fehlgeburt konnte in der Plazenta kein immunreaktives AQP4 mehr nachgewiesen werden, was auf eine pathologische Immunreaktion in der Plazenta hinweisen könnte⁽³⁰²⁾.

Nachweismethoden

Die herausragende diagnostische Bedeutung der gegen AQP4 gerichteten Autoantikörper wurde in einer Vielzahl von Studien belegt, sie steht außer Zweifel. Alle diese Studien, auch früher angewandte und wegen ungenügender Sensitivität inzwischen obsoleute Untersuchungsverfahren (RIPA, Western Blot u. a.) haben nahezu ausnahmslos die hohe Spezifität der Antikörperbestimmung bei der Diagnostik der NMOSD bestätigt⁽³⁸¹⁾. Autoantikörper gegen Aquaporin wurden erstmals mit dem klassischen indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) an Schnittpräparaten von murinem Hirngewebe entdeckt⁽²⁰¹⁾. Nach der Identifizierung ihres Zielantigens Aquaporin-4⁽²⁰⁰⁾ entwickelte unser Labor zum antigenspezifischen Nachweis der Antikörper einen Radioimmunpräzipitations-Assay (RIPA) mit *in vitro* transkribiertem und translatierten AQP4-M1, mit dem die Seren einer ersten internationalen Studie untersucht wurden, in der die Spezifität von anti-AQP4 für die NMO und die serologische Abgrenzung der NMO von der Multiplen Sklerose bestätigt werden konnte⁽²⁸⁰⁾. Aufgrund seiner niederen Sensitivität hat sich dieser Test in der Folge allerdings als für diagnostische Zwecke ungeeignet erwiesen. Er wurde durch sensitivere Verfahren abgelöst.

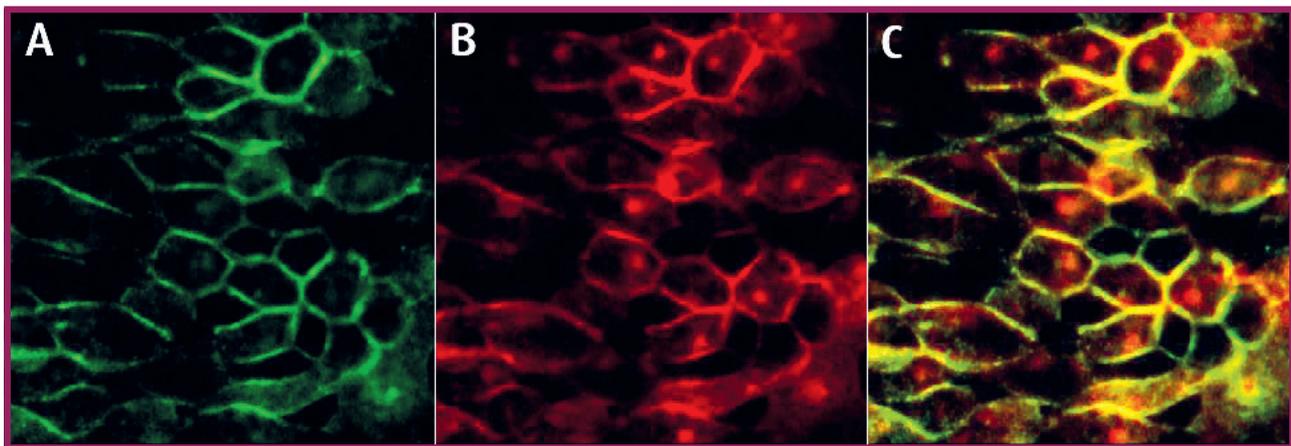
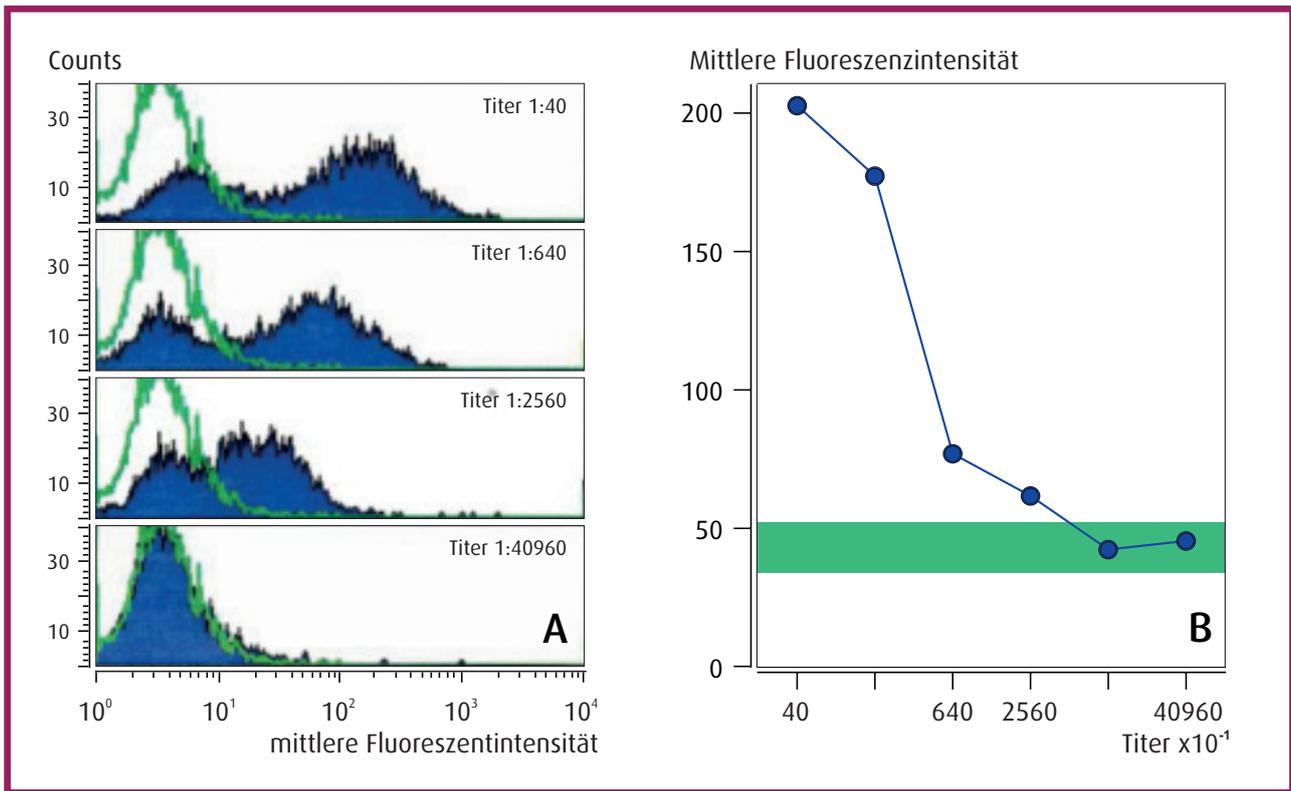
Inzwischen wurden über 50 verschiedene *in house* und kommerzielle Nachweisverfahren für anti-AQP4 in humanem

Tabelle 4 Untersuchungsverfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen Aquaporin-4 im Blut (Plasma, Serum) und Liquor cerebrospinalis. Als "Goldstandard" werden heute zellbasierte Methoden mit transfizierten Kulturzellen angesehen, bei denen Verfahren mit quantitativen Auswertungen (FACS, fluorescence-activated cell sorting) in der Regel eine höhere Sensitivität als fluoreszenz-mikroskopische Verfahren besitzen.

Antigene	Sens [%]	Spez [%]	Komplex-capture	Zweitantikörper	Messgröße	Lit.	
Gewebebasierte Assays							
Indirekte Immunfluoreszenz, -peroxydase		nicht Ag/Ak-spezifisch; qualitativ, semiquantitativ; subjektive Messgröße					
ZNS, Maus	38-85, \bar{x} 61	bis 100		ah-IgG-FITC	IF	201	
ZNS, Ratte	62,5	100		ah-IgG-Biotin	ABC	Färbung	316a
Zellbasierte Assays							
Indirekte Immunfluoreszenz		nicht Ag/Ak-spezifisch; qualitativ, semiquantitativ; subjektive Messgröße					
GFP-AQP4-M1, HEK293 \blacklozenge^1 (s)				ah-IgG-Rhodamin	IF	200	
EGFP-AQP4-M1/M23, HEK293 \blacklozenge^2 (t)	41-100, \bar{x} 77	bis 100		ah-IgG-AF568	IF	380	
AQP4-M1 HEK293 (s)				ah-IgG-FITC	IF	347	
AQP4-M1, HEK293 \blacklozenge^3 (s)	75	99,9		ah-IgG-FITC	IF	\blacklozenge^{15}	
AQP4-M23, HEK 293 (s)	69,7	100		ah-IgG-FITC	IF	\blacklozenge^{15}	
Durchflusszytometrie (FACS)		nicht Ag/Ak spezifisch; quantitativ; objektive Messgröße					
EGF-AQP4-M1 (s)	30,3	96,8		ah-IgG F(ab) ₂ -APC	FACS	81	
AQP4-M1/M23, LN18 \blacklozenge^4 (s)	57,9	100		ah-IgG-AF488	FACS	166	
EGFP-AQP4-M1, HEK293 (s)	37,5	100		ah-IgG-APC	FACS	66	
EGFP-AQP4-M1/M23 HEK293 (t)	55,6			ah-IgG-APC	FACS	173	
dsRed2-AQP4-M23 HEK293 (t)	77 \blacklozenge^5	100		ah-IgG-AF488	FACS	382	
GFP-AQP4-M1, HEK293 (s)	51,7	97,1		ah-IgG-PE	FACS	129	
EGFP-AQP4-M1, HEK293 (s)	k. A. vgl. de Vidi ⁶⁶			ah-IgG-APC	FACS	47	
dsRed2-AQP4-M1/M23, HEK293 (s)	k. A.			ah-IgG-AF488	FACS	185	
GFP-AQP4-M1/M23, HEK293 (t)	bis 89 \blacklozenge^6			ah-IgG-AF647	FACS	160	
dsRed2-AQP4-M23, HEK293 (s)	77,3	100		ah-IgG-FITC	FACS	398	
AQP4-M23, HEK293 (s) \blacklozenge^7		100		ah-IgG-AF488	FACS	\blacklozenge^8	
Proteinbasierte Assays							
Radioimmunpräzipitation \blacklozenge^9		geringe Sensitivität, fehlende Antigenkonformation (OAPs)					
³⁵ S-Met-AQP4-M1, Retikulozyten	63	98	Protein-A		Waschen β -Zerfall	280, \blacklozenge^8	
³⁵ S-Met-AQP4-M1, Retikulozyten	33,3	98	Protein A		Waschen β -Zerfall	81	
Fluoreszenzimmunpräzipitation		Störung durch Fluorophorantikörper, mangelnde Chargenstabilität					
EGFP-AQP4-M1/M23, HEK293	52-76, \bar{x} 51	bis 100	Protein-A/G		EGFP	Fluoresz.	380
Western Blot		mangelnde Antigenkonformation (OAPs); qualitativer Assay					
Murine Gewebe (ZNS, Nieren) \blacklozenge^{10}	81 \blacklozenge^{11}	97		ah-IgG-HRP	ECL \blacklozenge^{12}	228	

Tabelle 4 Fortsetzung

Antigene	Sens [%]	Spez [%]	Komplex-capture	Zweitantikörper		Messgröße	Lit.
Enzymimmunoassay							
r-His-AQP4-M23, Sf19-Zellen ♦ ¹³	67	87		ah-IgG-POD	TMB	450 nm	106
r-His-AQP4-M1/M23, Sf19-Zellen	72	98		ah-IgG-POD	TMB	450 nm	176
r-AQP4-M1 (bridge elisa)	49-76, \bar{x} 51	\bar{x} 100	Biotin-AQP4	SA-POD	TMB	450 nm	♦ ¹⁴
<p>ABC: Avidin-Biotin-Peroxydase-Complex AF: Alexa-Fluor ah: anti-human APC: Allophycocyanin Biotin-AQP4: bivalentes anti-AQP4 reagiert mit dem festphasen- gebundenen AQP4 und dem in Lösung zugegebenen biotinylierten AQP4, das SA-POD bindet, welches chromogenes TMB in einen blauen Farbstoff hydrolysiert. EGFP: enhanced GFP FACS: fluorescence-activated cell sorting FITC: Fluorescein Isozhiocyanat. GFP: Green fluorescent protein IF: Immunfluoreszenz s: stabile Integration in das Genom SA: Streptavidin SA-POD: Streptavidin-Peroxidase Sf19: Spodoptera frugiperda-Zellen, transfiziert mit AQP4-cDNA- kodierendem Baculovirus-Transferplasmid. t: transiente Expression PE: Phytoerythrin POD: Peroxidase TMB: 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin</p> <p>♦¹: Fusion von AQP4 mit GFP oder EGFP kann die natürliche Antigen- konformation und seine Aggregation in OAPs stören. ♦²: transiente Expressionen unzureichende Chargenkontinuität für Routineassays. ♦³: aufgrund des leaky scanning wird bei der Translation der AQP4- M1-mRNA in hohem Maße auch AQP4-M23 erhalten. ♦⁴: LN18-Zellen, Herkunft Gliom, transfiziert mit Plasmiden pLenti6/ V5-AQP4-M1/M23.</p>			<p>♦⁵: Höhere Sensitivität als ELISA, kommerzielle CB-IIF-Assays, IIFT oder FiPA. ♦⁶: Es handelt sich um Nachuntersuchungen von Patienten mit rekurrerender LETM (n=48) von denen 12 (25%) mit gewebebasier- tem IIFT als anti-AQP4 negativ beurteilt wurden. Nachuntersuchun- gen mittels FACS ergaben jetzt eine Rate von 89% gegenüber vorher 75% positiven Patienten. Die FACS-Methode erwies sich auch als sensitiver im Vergleich zu einem zellbasierten IIFT und einem ELISA. ♦⁷: Transfektion von HEK293 Flp-In Zellen mit pcDNA5/FRT- AQP4-M23 (pcDNA5/FRT-AQP4-M23) mit stabiler Integration in das Genom. Kultiviert in Großchargen und in definierten Mengen in flüssigem Stickstoff zur Gewährleistung langfristigen Chargenkon- stanz aliquotiert. Patent License Agreement Mayo Foundation for Medical Education and Research und MVZ Labor PD Dr. Volkman, 21.09.2016. ♦⁸: Eigene Entwicklungen des Labors ab 2005 ff. ♦⁹: geringe Sensitivität, unzureichende Konformation des Proteins. Fehlender Zellmembranexpression. ♦¹⁰: Isolierung mittels AQP4-Immünpräzipitation und Protein G-Agarose, SDS-Page, Kontrollen: Antikörperblockade mittels AQP4-Kompetition. ♦¹¹: Werte gelten für AQP4-M1-Protein, für AQP4-M23-Protein betrug die Sensitivität 12,5%, die Spezifität 91%. ♦¹²: ECL: Enhanced Chemiluminescence: Proteindetektion bei Western Blot, basierend auf der Lichtemission während der durch HRP und Hydrogenperoxyd-katalysierten Oxidierung von Luminol. ♦¹³: Transfektion erfolgte mit cDNA der Rattensequenz. ♦¹⁴: Kommerzielle ELISA: (1) RSR Ltd. (2) DLD Gesellschaft für Diagnostika und medizinische Geräte mbH, Hamburg. ♦¹⁵: Euroimmun</p>				



Untersuchungsmaterial wie Serum oder CSF beschrieben (Übersicht ¹⁵⁶). In Abhängigkeit von der Provenienz und dem Herstellungsverfahren der für diese Untersuchungen verwendeten Antigene lassen sich Gewebe- und Zell-basierte sowie Protein-basierte Assays unterscheiden (Tabelle 4). Bei den **gewebe-basierten Tests** handelt es sich *de facto* um konventionelle immunhistologische Untersuchungen, bei denen Mikrotomschnitte (Kryostatschnitte) antigen-exprimierender Gewebe (Gehirn) mit Patientenserum inkubiert werden und die - falls vorhanden - an den gewebeständigen Antigenen gebundenen Antikörper des Patienten mit einem fluoreszenzmarkierten Sekundärantikörper gegen human-IgG (ah-IgG) mikroskopisch nachgewiesen werden (Titelbild). Der Nachteil dieser Assays liegt, neben einer begrenzten Sensitivität, in einer nur qualitativen oder semiquantitativen (Titer) Bestimmung der Antikörperkonzentration und vor allem in der subjektiven mikroskopischen Auswertung der Präparate durch den Untersucher und der mangelnden Antigenspezifität der fluoreszierenden Strukturen im Gewebe.

Zellbasierte Assays beruhen auf Untersuchungen von Kulturzellen, meist HEK293-Zellen (human embryonic kidney), die zur Expression der Antigene mit AQP4-M1- oder AQP4-M23-mRNA enthaltenden Vektoren transfiziert wurden (Abb. 7). Die Transfektionen können entweder mit einer der beiden AQP4-Isoformen, oder simultan mit beiden in Form einer passageren, oder besser einer stabilen Expression erfolgen. Objektträger-Präparate der Transfektanten werden mit dem zu analysierenden Patientenserum und anschließend mit einem fluoreszenzmarkierten ah-IgG inkubiert und fluoreszenzmikroskopisch ausgewertet. Semiquantitative Aussagen über die Konzentrationen der in der Probe vorhandenen anti-AQP4 werden mittels Titration erhalten. Alternativ können die transfizierten Zellen in Kulturmedium mit Verdünnungen des Patientenserum inkubiert werden. Die gebundenen anti-AQP4 werden dann mit Hilfe eines fluoreszenz-aktivierten Zellsorters (FACS) bestimmt und quantitativ über Standardkurven ausgewertet (Abb. 6).

Zellbasierte Assays werden heute als Gold-Standard angesehen, insbesondere auch deswegen, weil die exprimierten Antigene in einer weitgehend natürlichen Konformation erhalten bleiben und da sie nicht nur subjektiv mikroskopisch, sondern auch mit Hilfe der Durchflusszytometrie objektiv und quantitativ auswertbar sind. Die mit diesen Assays erhaltenen Sensitivitäten erreichen 80% bis 100% bei einer hohen Spezifität von 86% - 100% (^{56, 122, 148, 153, 156, 185, 217, 262, 381, 383}).

Die Sensitivität der durchflusszytometrischen Auswertung wird höher angesehen als diejenige bei visueller Auswertung der Fluoreszenz. Die Transfektionsvektoren können zur optischen Identifizierung und zur Quantifizierung des exprimierten AQP4 noch mit fluoreszierenden Markern, wie z. B. dem grün fluoreszierenden Protein (GFP bzw. EGFP: enhanced green fluorescence protein), sogenannten „Farbtags“ gekoppelt, werden.

Proteinbasierte Assays verwenden als Zielantigen der Immunreaktion natives oder rekombinantes AQP4 (AQP4-M1, AQP4-M23) meist in Form eines volllängigen Moleküls, sehr selten in Form kurzer Epitopfragmente. Sie werden zur Identifizierung mit Isotopen, Farbstoffen und anderen Indikator-molekülen markiert oder auch, je nach Testprinzip, unmar-

kiert eingesetzt. Beschrieben wurden neben dem eingangs erwähnten RIPA, Fluorimmunopräzipitations-Assays, bei denen EGFP gekoppeltes, rekombinantes, aus transfizierten HEK293-Zellen gewonnenes AQP4 eingesetzt wurde (³⁸²), das fluorimetrisch quantifizierbar war. Ebenfalls aus transfizierten Kulturzellen gewonnene, GFP-markierte volllängigen AQP4 wurden in einem aus Immunpräzipitation und Western Blot kombinierten Nachweisverfahren eingesetzt (²⁰⁰). Bei einem weiteren Western Blot-Assay wurden Homogenate muriner Gewebe (Gehirn, Nieren) verwendet (²²⁸). Für Enzymimmunoassays (ELISA) wurden u. a. His-5-tag-gekoppelte, im Sf9/Baculovirussystem generierte und in *E. coli* exprimierte Aquaporine als Antigene eingesetzt (¹⁰⁶) sowie in einem seit mehreren Jahren vertriebenen kommerziellen Assay mit AQP4-M1 beschichtete Mikrotiterplatten. Im letzteren Fall handelt es sich um einen bridge-ELISA, bei dem zusammen mit dem Patientenserum biotinyliertes AQP4 als Detektor zugegeben wird, welches mit dem zweiten noch freien Epitop des gebundenen anti-AQP4 aus dem Patientenserum reagiert und damit die Anwesenheit von Antikörpern signalisiert. Die Bestimmung der Antikörper mittels Rasterelektronenmikroskopie mit Nanoimmunsensoren (⁶⁵) unter Verwendung kurzer AQP4-Peptide wie z. B. AQP4₆₁₋₇₀ wurde kürzlich publiziert.

Literatur

- 1 **Abkur TM, Foran E, Kearney H, et al.** Neuromyelitis optica presenting as intractable vomiting and hyperkalemia. *J Neurol* (2016); 263:171-3 (PMID: 26590938).
- 2 **Adoni T, Lino AM, da Gama PD, et al.** Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. *Mult Scler* (2010); 16:81-6 (PMID: 19995833).
- 3 **Al-Harbi T, Al-Sarawi A, Binfalah M, et al.** Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with stomach carcinoid tumor. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* (2014); 7:116-9 (PMID: 24954081).
- 4 **Alvarez JI, Katayama T, Prat A.** Glial influence on the blood brain barrier. *Glia*. (2013); 61:1939-58 (PMID: 24123158).
- 5 **Amiry-Moghaddam M, Frydenlund DS, Ottersen OP.** Anchoring of aquaporin-4 in brain: molecular mechanisms and implications for the physiology and pathophysiology of water transport. *Neuroscience* (2004); 129:999-1010 (PMID: 15561415).
- 6 **Amiry-Moghaddam M, Otsuka T, Hurn PD, et al.** An alphasyn-trophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2003); 100:2106-11 (PMID: 12578959).
- 7 **Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP.** The molecular basis of water transport in the brain. *Nat Rev Neurosci* (2003); 4:991-1001 (PMID: 14682361).
- 8 **Amorim ALM, Cabral NC, Osaku FM, et al.** Association between demyelinating disease and autoimmune rheumatic disease in a pediatric population. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* (2017); 57:224-228 (PMID: 28535894).
- 9 **Annus A, Bencsik K, Obal I, et al.** Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report and review of the literature. *J Clin Neurosci* (2018); 48:7-10 (PMID: 29133107).
- 10 **Apiwattanukul M, Asawavichienjinda T, Pulkes T, et al.** Diagnostic utility of NMO/AQP4-IgG in evaluating CNS inflammatory disease in Thai patients. *J Neurol Sci* (2012); 320:118-20 (PMID: 22831763).

- 11 Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, et al.** Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol* (2010); 68:757-61 (PubMed: 21031587).
- 12 April RS, Vansonnenberg E.** A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Clinicopathologic report and review of the literature. Neurology* (1976); 26:1066-70 (PMID: 988514).
- 13 Arellano B, Hussain R, Zacharias T, et al.** Human aquaporin 4281-300 is the immunodominant linear determinant in the context of HLA-DRB1*03:01: relevance for diagnosing and monitoring patients with neuromyelitis optica. *Arch Neurol* (2012); 69:1125-31 (PMID: 22751865).
- 14 Armağan H, Tüzün E, İçöz S, et al.** Long extensive transverse myelitis associated with aquaporin-4 antibody and breast cancer: favorable response to cancer treatment. *J Spinal Cord Med* (2012); 35:267-9 (PMID: 22925754).
- 15 Asavapanumas N, Verkman AS.** Neuromyelitis optica pathology in rats following intraperitoneal injection of NMO-IgG and intracerebral needle injury. *Acta Neuropathol Commun* (2014); 2:48 (PMID: 24758159).
- 16 Asgari N, Henriksen TB, Petersen T, et al.** Pregnancy outcomes in a woman with neuromyelitis optica. *Neurology* (2014); 83:1576-7 (PMID: 25239834).
- 17 Asgari, N, Jarius, S, Laustrup, H, et al.** Aquaporin-4-autoimmunity in patients with systemic lupus erythematosus: a predominantly population-based study. *Mult Scler* (2018); 24:331-9 (PMID: 28326889).
- 18 Aubé B, Lévesque SA, Paré A, et al.** Neutrophils mediate blood-spinal cord barrier disruption in demyelinating neuroinflammatory diseases. *J Immunol* (2014); 193:2438-54 (PMID: 25049355).
- 19 Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, et al.** Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol* (2009); 256:287-8 (PMID: 19266146).
- 20 Baik KW, Kim SH, Shin HY.** Paraneoplastic Neuromyelitis Optica Associated with Lung Adenocarcinoma in a Young Woman. *J Clin Neurol* (2018); 14:246-7 (PMID: 29629530).
- 21 Banks WA.** Blood-brain barrier transport of cytokines: a mechanism for neuropathology. *Curr Pharm Des* (2005); 11:973-84 (PMID: 15777248).
- 22 Bartanusz V, Jezova D, Alajajian B, et al.** The bloodspinal cord barrier: morphology and clinical implications. *Ann Neurol* (2011); 70:194-206 (PMID: 21674586).
- 23 Beauchemin P, Iorio R, Traboulsee AL, et al.** Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder: a single center cohort description with two cases of histological validation. *Mult Scler Relat Disord* (2018); 20:37-42 (PMID: 29291482).
- 24 Bennett J, Lam C, Kalluri S, et al.** Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* (2009); 66:617-29 (PMID: 19938104).
- 25 Bennett JL, O'Connor KC, Bar-Or A, et al.** B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2015); 2:e104 ([PubMed: 25977932]).
- 26 Bergamaschi R, Jarius S, Robotti M, et al.** Two cases of benign neuromyelitis optica in patients with celiac disease. *J Neurol* (2009); 256:2097-9 (PMID: 21473007).
- 27 Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, et al.** Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler* (2004); 10:2-4 (PMID: 14760945).
- 28 Bernard-Valnet R, Cobo-Calvo A, Siegfried A, et al.** Paraneoplastic neuromyelitis optica and ovarian teratoma: A case series. *Mult Scler Relat Disord* (2019); 31:97-100 (PMID: 30954932).
- 29 Betz AL, Goldstein GW.** Specialized properties and solute transport in brain capillaries. *Annu Rev Physiol* (1986); 48:241-50 (PMID: 2871806).
- 30 Bibic VC, Brust TB, Burton JM.** Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting with concurrent autoimmune diseases. *Mult Scler Relat Disord* (2019); 28:125-128 PMID: 30593981).
- 31 Birnbaum J, Kerr D.** Devic's syndrome in a woman with systemic lupus erythematosus: diagnostic and therapeutic implications of testing for the neuromyelitis optica IgG autoantibody. *Arthritis Rheum* (2007); 57:347-51 (PMID: 17330284).
- 32 Birnbaum J, Kerr D.** Optic neuritis and recurrent myelitis in a woman with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* (2008); 4:381-6 (PMID: 18493269).
- 33 Blake DJ.** Dystrobrevin dynamics in muscle-cell signalling: a possible target for therapeutic intervention in Duchenne muscular dystrophy? *Neuromuscul Disord* (2002); 12 Suppl 1:S110-7 (PMID: 12206805).
- 34 Bonnet F, Mercié P, Morlat P, et al.** Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (1999); 8:244-7 (PMID: 10342719).
- 35 Borisow N, Mori M, Kuwabara S, et al.** Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and GR-Encephalomyelitis. *Front Neurol* (2018); 9:888 (PMID: 30405519).
- 36 Bourre B, Marignier R, Zéphir H, et al.** Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology* (2012); 78:875-9 (PMID: 22402855).
- 37 Bradl M, Mitsu T, Takahashi T, et al.** Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* (2009); 66:630-43 (PMID: 19937948).
- 38 Bride K, Teachey D.** Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *F1000Res* (2017); 6:1928 (PMID: 29123652).
- 39 Brimberg L, Mader S, Fujieda Y, et al.** Antibodies as mediators of brain pathology. *Trends Immunol* (2015); 36:709-24 (PubMed: 26494046).
- 40 Brum DG, Barreira AA, dos Santos AC, et al.** HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Mult Scler* (2010); 16:21-9 (PMID: 19995845).
- 41 Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, et al.** An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* (2009); 256:35-44 (PMID: 19224310).
- 42 Cai G, He D, Chu L, et al.** Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorders: three new cases and a review of the literature. *Int J Neurosci* (2016); 126:660-8 (PMID: 26010208).
- 43 Carlson T, Kroenke M, Rao P, et al.** The Th17-ELR+ CXC chemokine pathway is essential for the development of central nervous system autoimmune disease. *J Exp Med* (2008); 205:811-23 (PMID: 18347102).
- 44 Chai J, Logigian EL.** Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Curr Opin Neurol* (2010); 23:509-13 (PMID: 20689426).
- 45 Chan KH, Kwan JS, Ho PW, et al.** Aquaporin-4 water channel expression by thymoma of patients with and without myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* (2010); 227:178-84 (PMID: 20728226).

- 46 Chang T, Withana M.** Gaze palsy, hypogeusia and a probable association with miscarriage of pregnancy--the expanding clinical spectrum of non-opticospinal neuromyelitis optica spectrum disorders: a case report. *BMC Res Notes* (2015); 8:36 (PMID: 25888897).
- 47 Chanson JB, Alame M, Collongues N,** et al. Evaluation of clinical interest of anti-aquaporin-4 autoantibody followup in neuromyelitis optica. *Clin Dev Immunol* (2013); 2013:146219 (PMID: 23835635).
- 48 Chihara N, Aranami T, Sato W,** et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2011); 108:3701-6 (PMID: 21321193).
- 49 Chourkani N, El Moutawakil B, Sibai M,** et al. Primary Sjögren's syndrome and neuromyelitis optica. *Rev Med Interne* (2010); 31:e13-5 (PMID: 20554086).
- 50 Cohen SS, Min M, Cummings EE,** et al. Effects of interleukin-6 on the expression of tight junction proteins in isolated cerebral microvessels from yearling and adult sheep. *Neuroimmunomodulation* (2013); 20:264-73 (PMID: 23867217).
- 51 Connors NC, Adams ME, Froehner SC,** et al. The potassium channel Kir4.1 associates with the dystrophinglycoprotein complex via alpha-syntrophin in glia. *J Biol Chem* (2004); 279:28387-92 (PMID:15102837).
- 52 Constantin B.** Dystrophin complex functions as a scaffold for signaling proteins. *Biochim Biophys Acta* (2014); 1838:635-42 (PMID: 24021238).
- 53 Cooper N, Te Water Naude J,** et al. Neuromyelitis optica complicating autoimmune lymphoproliferative syndrome in a 4-year-old girl. *Br J Haematol* (2011); 152:247 (PMID: 21223246).
- 54 Cordeiro MF, Lloyd ME, Spalton DJ,** et al. Ischaemic optic neuropathy, transverse myelitis, and epilepsy in an anti-phospholipid positive patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1994); 57:1142-3 (PMID: 8089695).
- 55 Crane JM, Bennett JL, Verkman AS.** Live cell analysis of aquaporin-4 m1/m23 interactions and regulated orthogonal array assembly in glial cells. *J Biol Chem* (2009); 284: 35850-60 (PMID: 19843522).
- 56 Crane JM, Lam C, Rossi A,** et al. Binding affinity and specificity of neuromyelitis optica autoantibodies to aquaporin-4 M1/ M23 isoforms and orthogonal arrays. *J Biol Chem* (2011) 286:16516-24 (PMID: 21454592).
- 57 Crane, JM, Verkman AS.** Determinants of aquaporin-4 assembly in orthogonal arrays revealed by live-cell single-molecule fluorescence imaging. *J Cell Sci* (2009); 122:813-21 (PMID: 19240114).
- 58 Cree BA, Spencer CM, Varrin-Doyer M,** et al. Gut microbiome analysis in neuromyelitis optica reveals overabundance of *Clostridium perfringens*. *Ann Neurol* (2016); 80:443-7 (PMID: 27398819).
- 59 Cruz-Herranz A, Sagan SA, Sobel RA,** et al. T cells targeting neuromyelitis optica autoantigen aquaporin-4 cause paralysis and visual system injury. *J Nat Sci* (2017); 3(5). pii: e358. (PMID: 28748216).
- 60 Davoudi V, Keyhanian K, Bove RM,** et al. Immunology of neuromyelitis optica during pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2016); 3:e288. (PMID: 27761482).
- 61 De Bellis M, Pisani F, Mola MG,** et al. Translational read-through generates new astrocyte AQP4 isoforms that modulate supramolecular clustering, glial endfeet localization, and water transport. *Glia* (2017); 65:790-803 (PMID: 28206694).
- 62 De Falco M, Cobellis L, Torella M,** et al. Down-regulation of aquaporin 4 in human placenta throughout pregnancy. *In Vivo* (2007); 21:813-7 (PMID: 18019416).
- 63 De Grotthuss CJ.** Memoir on the decomposition of water and of the bodies that it holds in solution by means of galvanic electricity. 1805. *Biochim Biophys Acta* (2006); 1757:871-5 (PMID: 16962993).
- 64 De Santis G, Caniatti L, De Vito A,** et al. A possible paraneoplastic neuromyelitis optica associated with lung cancer. *Neurol Sci* (2009); 30:397-400 (PubMed: 19565183).
- 65 de Souza Moraes A, Brum DG, Ierich JCM,** et al. A highly specific and sensitive nanoimmunosensor for the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Sci Rep* (2019); 9:16136 (PMID: 31695085).
- 66 De Vidi I, Boursier G, Delouche N,** et al. Strategy for anti-aquaporin-4 auto-antibody identification and quantification using a new cell-based assay. *Clin Immunol* (2011); 138:239-46 (PMID: 21190899).
- 67 Deguchi S, Deguchi K, Sato K,** et al. HyperCKemia related to the initial and recurrent attacks of neuromyelitis optica. *Intern Med* (2012); 51:2617-20 (PMID: 22989837).
- 68 Delalande S, de Seze J, Fauchais AL,** et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* (2004); 83:280-91 (PMID: 15342972).
- 69 Delman D, Peng X, Zedek DC,** et al. Dermatomyositis as a presentation of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol* (2015); 278:108-11 (PMID: 25595259).
- 70 Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL,** et al. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res* (2002); 104:118-23 (PMID: 12020130).
- 71 Deschamps R, Patrel L, Jeannin S,** et al. Different HLA class II (DRB1 and DQB1) alleles determine either susceptibility or resistance to NMO and multiple sclerosis among the French Afro-Caribbean population. *Mult Scler* (2011); 17:24-31 (PMID: 20861181).
- 72 Deuel LM, Bunch ME.** A case of paraneoplastic neuromyelitis optica associated with small cell lung carcinoma. *J Neuroimmunol* (2018); 316:130-2 (PMID: 29317098).
- 73 Devic E.** Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Médicale* (1894); 8:1033-4.
- 74 Di Filippo M, Franciotta D, Massa R,** et al. Recurrent hyperCKemia with normal muscle biopsy in a pediatric patient with neuromyelitis optica. *Neurology* (2012); 79:1182-4 (PMID: 22933739).
- 75 Dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK,** et al. MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis, and myelitis: lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol* (2018); 9:217 (PMID: 29670575).
- 76 Ducray F, Roos-Weil R, Garcia PY,** et al. Devic's syndrome-like phenotype associated with thymoma and anti-CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2007); 78:325-7 (PMID: 17308295).
- 77 Dujmovic I, Crane S, Schanda K,** et al. Temporal dynamics of cerebrospinal fluid anti-aquaporin-4 antibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol* (2011); 234:124-30 (PMID: 21316112).
- 78 Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO.** The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol* (2017); 18:123-31 (PMID: 28092374).

- 79 Etemadifar M, Abtahi SH, Dehghani A, et al.** Myasthenia Gravis during the Course of Neuromyelitis Optica. *Case Rep Neurol* (2011); 3:268-73 (PMID: 22125527).
- 80 Fang W, Zheng Y, Cai MT, et al.** Neuromyelitis optica spectrum disorder with lung adenocarcinoma and intraductal papillary mucinous neoplasm. *Mult Scler Relat Disord* (2019); 32:77-80 (PMID: 31060025).
- 81 Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, et al.** Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler* (2009); 15:1153-63 (PMID: 19667009).
- 82 Ferreira S, Marques P, Carneiro E, et al.** Devic's syndrome in systemic lupus erythematosus and probable antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* (2005); 44:693-5 (PMID: 15695293).
- 83 Feyissa AM, Shanina E, Shah R, et al.** Neuromyelitis optica phenotype associated with therapy-responsive acute peripheral neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2015); 2(3):e83 (PMID: 25798448).
- 84 Figueroa M, Guo Y, Tselis A, et al.** Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with metastatic carcinoid expressing aquaporin-4. *JAMA Neurol* (2014); 71:495-8 (PMID: 24733266).
- 85 Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al.** Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: Analysis of 102 patients. *Ann Neurol* (2017); 81:298-309 (PMID: 28120349).
- 86 Flechtner KM, Baum K.** Mixed connective tissue disease: recurrent episodes of optic neuropathy and transverse myelopathy. Successful treatment with plasmapheresis. *J Neurol Sci* (1994); 126:146-8 (PMID: 7853019).
- 87 Fraga MM, de Oliveira EML, Len CA, et al.** Devic's disease in an adolescent girl with juvenile dermatomyositis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* (2017); 57:475-478 (PMID: 29037319).
- 88 Fragoso YD, Adoni T, Bichuetti DB, et al.** Neuromyelitis optica and pregnancy. *J Neurol* (2013); 260:2614-9 (PMID: 23835638).
- 89 Frasquet M, Bataller L, Torres-Vega E, et al.** Longitudinally extensive transverse myelitis with AQP4 antibodies revealing ovarian teratoma. *J Neuroimmunol* (2013); 263:145-7 (PMID: 23899665).
- 90 Freitas E, Guimarães J.** Neuromyelitis optica spectrum disorders associated with other autoimmune diseases. *Rheumatol Int* (2015); 35:243-53 (PMID: 24952418).
- 91 Frigeri A, Gropper MA, Turck CW, et al.** Immunolocalization of the mercurial-insensitive water channel and glycerol intrinsic protein in epithelial cell plasma membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1995); 92:4328-31 (PMID: 7538665).
- 92 Fryer JP, Lennon VA, Pittock SJ, et al.** AQP4 autoantibody assay performance in clinical laboratory service. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2014); 1(1):e11 (PMID: 25340055).
- 93 Fujihara K, Misu T, Nakashima I, et al.** Neuromyelitis optica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease. *Clin Exp Neuroimmunol* (2012); 3: 58-73 (<https://doi.org/10.1111/j.1759-1961.2012.00030.x>)
- 94 Furman CS, Gorelick-Feldman DA, Davidson KG, et al.** Aquaporin-4 square array assembly: opposing actions of M1 and M23 isoforms. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2003); 100:13609-14 (PMID: 14597700).
- 95 Geis C, Ritter C, Ruschil C, et al.** The intrinsic pathogenic role of autoantibodies to aquaporin 4 mediating spinal cord disease in a rat passive-transfer model. *Exp Neurol* (2015); 265:8-21 (PMID: 25542977).
- 96 Gökçay F, Celebisoy N, Gökçay A, et al.** Primary Sjögrens syndrome presenting as neuromyelitis optica. *Pediatr Neurol* (2007); 36:58-60 (PMID: 17162200).
- 97 Goodyear MJ, Crewther SG, Junghans BM.** A role for aquaporin-4 in fluid regulation in the inner retina. *Vis Neurosci* (2009); 26:159-65. (PMID: 19366470).
- 98 Graber DJ, Levy M, Kerr D, et al.** Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation* (2008); 5:22 (PMID: 18510734).
- 99 Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al.** Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2004); 75:1135-40 (PMID: 15258215).
- 100 Gruol DL, Nelson TE.** Physiological and pathological roles of interleukin-6 in the central nervous system. *Mol Neurobiol* (1997); 15:307-39 (PMID: 9457704).
- 101 Guo Y, Lennon VA, Popescu BF, et al.** Autoimmune aquaporin-4 myopathy in neuromyelitis optica spectrum. *JAMA Neurol* (2014); 71:1025-9 (PMID: 24911400).
- 102 Guo Y, Weigand SD, Popescu BF, et al.** Pathogenic implications of cerebrospinal fluid barrier pathology in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol* (2017); 133:597-612 (PMID: 28184993).
- 103 Haase CG, Schmidt S.** Detection of brain-specific autoantibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, S100beta and myelin basic protein in patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neurosci Lett* (2001); 307:131-3 (PMID: 11427318).
- 104 Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, et al.** Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* (2016); 15:967-81 (PMID: 27478954).
- 105 Hatton JD, Cox GF, Miller AL, et al.** Identification of polypeptides associated with sarcolemmal vesicles enriched in orthogonal arrays. *Biochim Biophys Acta* (1987); 904:373-80 (PMID: 2959324).
- 106 Hayakawa S, Mori M, Okuta A, et al.** Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol* (2008); 196:181-7 (PMID: 18462810).
- 107 Hengstman GJ, Wesseling P, Frenken CW, et al.** Neuromyelitis optica with clinical and histopathological involvement of the brain. *Mult Scler* (2007); 13:679-82 (PMID: 17548452).
- 108 Herwerth M, Kalluri SR, Srivastava R, et al.** In vivo imaging reveals rapid astrocyte depletion and axon damage in a model of neuromyelitis optica-related pathology. *Ann Neurol* (2016); 79:794-805 (PMID: 26946517).
- 109 Hillebrand S, Schanda K, Nigritinou M, et al.** Circulating AQP4-specific auto-antibodies alone can induce neuromyelitis optica spectrum disorder in the rat. *Acta Neuropathol* (2019); 137:467-85 (PMID: 30564980).
- 110 Hinson SR, Clift IC, Luo N, et al.** Autoantibody-induced internalization of CNS AQP4 water channel and EAAT2 glutamate transporter requires astrocyte Fc receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2017); 114:5491-6 (PMID:28461494).
- 111 Hinson SR, Lennon VA, Pittock SJ.** Autoimmune AQP4 channelopathies and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Handb Clin Neurol* (2016); 133:377-403 (PMID: 27112688).
- 112 Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al.** Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* (2007); 69:2221-31 (PMID: 17928579).

- 113 Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med* (2008); 205:2473-81 (PMID: 18838545).
- 114 Hinson SR, Romero MF, Popescu BF, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2012); 109:1245-50 (PMID: 22128336).
- 115 Hiroaki Y, Tani K, Kamegawa A, et al. Implications of the aquaporin-4 structure on array formation and cell adhesion. *J Mol Biol* (2006); 355:628-39 (PMID: 16325200).
- 116 Hirt B, Gleiser C, Eckhard A, et al. All functional aquaporin-4 isoforms are expressed in the rat cochlea and contribute to the formation of orthogonal arrays of particles. *Neuroscience* (2011); 189:79-92 (PMID:21621589).
- 117 Ho JD, Yeh R, Sandstrom A, et al. Crystal structure of human aquaporin 4 at 1.8 Å and its mechanism of conductance. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2009); 106:7437-42 (PMID: 19383790).
- 118 Hoedemaekers AC, van Breda Vriesman PJ, De Baets MH. Myasthenia gravis as a prototype autoimmune receptor disease. *Immunol Res* (1997); 16:341-54 (PMID: 9439759).
- 119 Höftberger R, Sabater L, Marignier R, et al. An optimized immunohistochemistry technique improves NMO-IgG detection: study comparison with cell-based assays. *PLoS One* (2013); 8:e79083 (PMID: 24223884).
- 120 Hofman P, Hoyng P, vanderWerf F, et al. Lack of blood-brain barrier properties in microvessels of the prelaminar optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2001); 42:895-901 (PMID: 11274064).
- 121 Howe CL, Kaptzan T, Magaña SM, et al. Neuromyelitis optica IgG stimulates an immunological response in rat astrocyte cultures. *Glia* (2014); 62:692-708 (PMID: 24492996).
- 122 Huang Q, Xu Z, Li R, et al. Analysis of clinical characteristics and prognosis of neuromyelitis optic spectrum disease complicated with malignant tumor. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* (2018); 98:2496-2500 (PMID: 30139002).
- 123 Hummers LK, Krishnan C, Casciola-Rosen L, et al. Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology* (2004); 62:147-9 (PMID: 14718721).
- 124 Ibraghimov-Beskrovnya O, Ervasti JM, Leveille CJ, et al. Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix. *Nature* (1992); 355:696-702 (PubMed PMID: 1741056).
- 125 İçöz S, Tüzün E, Kürtüncü M, et al. Enhanced IL-6 production in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica patients. *Int J Neurosci* (2010); 120:71-5 (PMID: 20128675).
- 126 Iones A, Howard J. Hypogeusia as a symptom of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* (2013); 19:1548-9 (PMID: 23319070).
- 127 Iorio R, Fryer JP, Hinson SR, et al. Astrocytic autoantibody of neuromyelitis optica (NMO-IgG) binds to aquaporin-4 extracellular loops, monomers, tetramers and high order arrays. *J Autoimmun* (2013); 40:21-7 (PMID: 22906356).
- 128 Iorio R, Rindi G, Erra C, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder as a paraneoplastic manifestation of lung adenocarcinoma expressing aquaporin-4. *Mult Scler* (2015); 21:791-4 (PMID: 25716881).
- 129 Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, et al. Quantitative assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica. *Mult Scler* (2012); 18:1541-51 (PMID: 22526930).
- 130 Itaya K, Inoue M, Iwanami H, et al. [A case of chronic myopathy associated with an antibody to signal recognition particle (SRP) following long-term asymptomatic hypercreatinemia]. *Rinsho Shinkeigaku* (2015); 55:254-8 (PMID: 25904255).
- 131 Ito H, Yamasaki K, Kawano Y, et al. HLA-DP-associated susceptibility to the optico-spinal form of multiple sclerosis in the Japanese. *Tissue Antigens* (1998); 52:179-82 (PMID: 9756407).
- 132 Ito S. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* (2009); 73:1604 (PMID: 19901256).
- 133 Iwanaga Y, Hayashi S, Kawamura N, et al. [A case of neuromyelitis optica spectrum disorder associated with a limited cutaneous systemic sclerosis and Sjögren syndrome]. *Rinsho Shinkeigaku* (2013); 53:695-700 (PMID: 24097316).
- 134 Iyer A, Elson L, Appleton R, et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity* (2014); 47:154-61 (PMID: 24512514).
- 135 Jacob S, Zarei M, Kenton A, et al. Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2005); 76:1028-30 (PMID: 15965221).
- 136 Jacobi C, Stingele K, Kretz R, et al. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) as first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2006); 15:107-9 (PMID: 16539283).
- 137 Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* (2008a); 131:3072-80 (PMID: 18945724).
- 138 Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology* (2007a); 68:1076-7 (PMID: 17287449).
- 139 Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. Immunoglobulin M antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders. *Clin Chem Lab Med* (2010a); 48:659-63 (PMID: 20184532).
- 140 Jarius S, Franciotta D, Paul F, et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation* (2010b); 7:52 (PMID: 20825655).
- 141 Jarius S, Franciotta D, Paul F, et al. Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *J Neurol Sci* (2012c); 320:32-37 (PMID: 22705047).
- 142 Jarius S, Frederikson J, Waters P, et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci* (2010c); 298:158-62 (PMID: 20850793).
- 143 Jarius S, Jacob S, Waters P, et al. Neuromyelitis optica in patients with gluten sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2008b); 79:1084 (PMID: 18708571).
- 144 Jarius S, Jacobi C, de Seze J, et al. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler* (2011a); 17:1067-73 (PMID: 21543553).
- 145 Jarius S, Lauda F, Wildemann B, et al. Steroidresponsive hearing impairment in NMO-IgG/aquaporin-4- antibody-positive neuromyelitis optica. *J Neurol* (2013); 260:663-4 (PMID: 23180186).
- 146 Jarius S, Paul F, Aktas O, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *Nervenarzt* (2018); 89:1388-99 (PMID: 30264269).

- 147 Jarius S, Paul F, Fechner K, et al.** Aquaporin-4 antibody testing: direct comparison of M1-AQP4-DNA-transfected cells with leaky scanning versus M23-AQP4-DNA-transfected cells as antigenic substrate. *J Neuroinflammation* (2014a); 11:129 (PMID: 25074611).
- 148 Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al.** Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* (2008); 4:202-14 (PMID: 18334978).
- 149 Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al.** Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures *J Neurol Sci* (2011b); 306:82-90 (PMID: 21550068).
- 150 Jarius S, Paul F, Franciotta D.** Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature. *Mult Scler* (2012a); 18:1135-43 (PMID: 22183934).
- 151 Jarius S, Paul F, Martins da Silva A, et al.** Neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis following thymectomy for myasthenia gravis. *Mult Scler* (2007b); 13:P534.
- 152 Jarius S, Paul F, Ruprecht K, et al.** Low vitamin B12 levels and gastric parietal cell antibodies in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol* (2012b); 259:2743-5 (PMID: 23052597).
- 153 Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al.** MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, longterm course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation* (2016); 13:279 (PMID: 27788675).
- 154 Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al.** Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* (2012d); 9:14 (PMID: 22260418).
- 155 Jarius S, Wandinger KP, Borowski K, et al.** Antibodies to CV2/CRMP5 in neuromyelitis optica-like disease: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* (2012); 114:331-5 (PMID: 22138095).
- 156 Jarius S, Wildemann B.** Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol* (2013); 23:661-83 (PMID: 24118483).
- 157 Jarius S, Wildemann B, Paul F.** Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol* (2014b); 176:149-64 (PMID: 24666204).
- 158 Jayarangaiah A, Sehgal R, Epperla N.** Sjögren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - a case report and review of literature. *BMC Neurol* (2014); 14:200 (PMID: 25291981).
- 159 Jeret JS, Suzuki N, Takahashi T, et al.** Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia episode. *Neurology* (2010); 75:2253 author reply 2253-4 (PMID: 21172851).
- 160 Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, et al.** Aquaporin 4 IgG serostatus and outcome in recurrent longitudinally extensive transverse myelitis. *JAMA Neurol* (2014); 71:48-54 (PMID: 24248262).
- 161 Jin BJ, Rossi A, Verkman AS.** Model of aquaporin-4 supramolecular assembly in orthogonal arrays based on heterotetrameric association of M1-M23 isoforms. *Biophys J* (2011); 100:2936-45 (PMID: 21689527).
- 162 Jin H, Hao H, Nan D, et al.** Neuromyelitis optica spectrum disorder coincident with renal clear cell carcinoma: A case report. *Medicine (Baltimore)*, (2019); 98:e14229 (PMID: 30732138).
- 163 Jones MV, Huang H, Calabresi PA, et al.** Pathogenic aquaporin-4 reactive T cells are sufficient to induce mouse model of neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol Commun* (2015); 3:28 (PMID: 25990016).
- 164 Jung JS, Bhat RV, Preston GM, et al.** Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1994); 91:13052-6 (PMID: 7528931).
- 165 Kahlenberg JM.** Neuromyelitis optica spectrum disorder as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* (2011); 40:343-8 (PMID: 20655576).
- 166 Kalluri SR, Illes Z, Srivastava R, et al.** Quantification and functional characterization of antibodies to native aquaporin 4 in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* (2010); 67:1201-8 (PMID: 20937947).
- 167 Kalluri SR, Rothhammer V, Staszewski O, et al.** Functional characterization of aquaporin-4 specific T cells: towards a model for neuromyelitis optica. *PLoS One* (2011); 6:e16083 (PMID: 21264240).
- 168 Kang H, Cao S, Chen T, et al.** The poor recovery of neuromyelitis optica spectrum disorder is associated with a lower level of CXCL12 in the human brain. *J Neuroimmunol* (2015); 289:56-61 (PMID: 26616871).
- 169 Katsumata Y, Kawachi I, Kawaguchi Y, et al.** Semiquantitative measurement of aquaporin-4 antibodies as a possible surrogate marker of neuromyelitis optica spectrum disorders with systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol* (2012); 22:676-84 (PMID: 22183613).
- 170 Kawakami N, Lassmann S, Li Z, et al.** The activation status of neuroantigen-specific T cells in the target organ determines the clinical outcome of autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* (2004); 199:185-97 (PMID: 14734524).
- 171 Kawakami N, Nägerl UV, Odoardi F, et al.** Live imaging of effector cell trafficking and autoantigen recognition within the unfolding autoimmune encephalomyelitis lesion. *J Exp Med* (2005); 201:1805-14 (PMID: 15939794).
- 172 Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al.** Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* (2002); 58:143-6 (PMID: 11781423).
- 173 Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A, et al.** Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. *Mult Scler* (2011); 17:1527-30 (PMID: 21828202).
- 174 Kim S, Park J, Kwon BS, et al.** Radiculopathy in neuromyelitis optica. How does anti-AQP4 Ab involve PNS? *Mult Scler Relat Disord* (2017); 18:77-81 (PMID: 29141825).
- 175 Kim W, Kim SH, Nakashima I, et al.** Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* (2012b); 78:1264-7 (PMID: 22491862).
- 176 Kim W, Lee JE, Li XF, et al.** Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Mult Scler* (2012a); 18:578-86 (PMID: 21965418).
- 177 Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al.** Neuromyelitis optica: passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* (2009) 386:623-7 (PMID: 19545538).
- 178 Kira J.** Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* (2003); 2:117-27 (PMID: 12849268).
- 179 Kira J, Kanai T, Nishimura Y, et al.** Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* (1996); 40:569-74 (PMID: 8871575).

- 180 Kister I, Gulati S, Boz C, et al.** Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* (2006); 63:851-6 (PMID: 16769866).
- 181 Kitada M, Suzuki H, Ichihashi J et al.** Acute combined central and peripheral demyelination showing anti-aquaporin 4 antibody positivity. *Intern Med* (2012); 51:2443-7 (PMID: 22975565).
- 182 Kitazawa Y, Warabi Y, Bandoh M, et al.** Elderly-onset neuromyelitis optica which developed after the diagnosis of prostate adenocarcinoma and relapsed after a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. *Intern Med* (2012); 51:103-7 (PMID: 22214633).
- 183 Kitic M, Hochmeister S, Wimmer I et al.** Intrastriatal injection of interleukin-1 beta triggers the formation of neuromyelitis optica-like lesions in NMO-IgG seropositive rats. *Acta Neuropathol Commun* (2013); 1:5 (PMID: 24252536).
- 184 Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al.** Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol* (2014); 71:276-83 (PMID: 24425068).
- 185 Kitley J, Woodhall M, Leite MI, et al.** Aquaporin-4 antibody isoform binding specificities do not explain clinical variations in NMO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2015); 2:e121 (PMID: 26140280).
- 186 Klawiter EC, Alvarez E 3rd, Xu J, et al.** NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology* (2009); 72:1101-3 (PMID: 19307546).
- 187 Klawiter EC, Bove R, Elson L, et al.** High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* (2017); 89:2238-44 (PMID: 29093070).
- 188 Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al.** Apheresis therapies for NMO attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2018); 5:e504 (PMID: 30345331).
- 189 Kobata M, Okada K, Hashimoto T, et al.** Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder manifesting as intractable nausea and acute cerebellar ataxia associated with lung adenocarcinoma. *Neurol Clin Neurosci* (2015); 3: 223-225
- 190 Koga S, Ikeda K, Nakagomi D, et al.** A patient with neuromyelitis optica with positive anti-Ro (SS-A) antibody presenting with intractable hiccup and nausea. *Mod Rheumatol* (2011); 21:561-2 (PMID: 21399980).
- 191 Komolafe MA, Komolafe EO, Sunmonu TA, et al.** New onset neuromyelitis optica in a young Nigerian woman with possible antiphospholipid syndrome: a case report. *J Med Case Rep* (2008); 2:348 (PMID: 19014638).
- 192 Kon T, Ueno T, Suzuki C, et al.** Aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder associated with esophageal cancer. *J Neuroimmunol* (2017); 309:38-40 (PMID: 28601284).
- 193 Kornitzer JM, Kimura Y, Janow GL.** Primary Sjögren Syndrome in a Child with a Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *J Rheumatol* (2016); 43:1260-1 (PMID: 27252507).
- 194 Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, et al.** Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* (2000); 59:120-124 (PMID: 10666167).
- 195 Kowarik MC, Dzieciatkowska M, Wemlinger S, et al.** The cerebrospinal fluid immunoglobulin transcriptome and proteome in neuromyelitis optica reveals central nervous system-specific B cell populations. *J Neuroinflammation* (2015); 12:19 (PMID:25626447).
- 196 Kozak M.** At least six nucleotides preceding the AUG initiator codon enhance translation in mammalian cells. *J Mol Biol* (1987); 196:947-50 (PMID: 3681984).
- 197 Kozak M.** Regulation of translation via mRNA structure in prokaryotes and eukaryotes. *Gene* (2005); 361:13-37 (PMID: 16213112).
- 198 Lassmann H, Brunner C, Bradl M, et al.** Experimental allergic encephalomyelitis: the balance between encephalitogenic T lymphocytes and demyelinating antibodies determines size and structure of demyelinated lesions. *Acta Neuropathol* (1988); 75:566-76 (PMID: 3259787).
- 199 Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, et al.** Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology* (2012); 78:1601-7 (PMID: 22551731).
- 200 Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al.** IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* (2005); 202:473-7 (PMID: 16087714).
- 201 Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al.** A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* (2004); 364:2106-12 (PMID: 15589308).
- 202 Levin MH, Bennett JL, Verkman AS.** Optic neuritis in neuromyelitis optica. *Prog Retin Eye Res* (2013); 36:159-71 (PMID: 23545439).
- 203 Li H, Dai Y, Wu AM, et al.** Anti-thyroid antibodies and cerebrospinal fluid findings in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol* (2015); 281:38-43 (PMID: 25867466).
- 204 Li J, Verkman AS.** Impaired hearing in mice lacking aquaporin-4 water channels. *J Biol Chem* (2001); 276:31233-7 (PMID: 11406631).
- 205 Li X, Wang Y.** Membranous nephropathy with Neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* (2017); 15:49-51 (PMID: 28641774).
- 206 Liao W, Li C, Tang Y, et al.** Aquaporin-4 antibody positive short transverse myelitis associated with breast cancer. *Mult Scler Relat Disord* (2019); 30:119-22 (PMID: 30771577).
- 207 Long Y, Qiu W, Lu Z, et al.** Aquaporin 4 antibodies in the cerebrospinal fluid are helpful in diagnosing Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neuroimmunomodulation* (2012); 19:96-102 (PMID: 22248725).
- 208 Long Y, Zheng Y, Chen M, et al.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with idiopathic inflammatory-demyelinating diseases. *Neuroimmunomodulation* (2014a); 21:297-303 (PMID: 24642629).
- 209 Long Y, Zheng Y, Chen M, et al.** Serum thyroid-stimulating hormone and anti-thyroglobulin antibody are independently associated with lesions in spinal cord in central nervous system demyelinating diseases. *PLoS One* (2014b); 9:e100672 (PMID: 25093326).
- 210 Loughran G, Chou MY, Ivanov IP, et al.** Evidence of efficient stop codon readthrough in four mammalian genes. *Nucleic Acids Res* (2014); 42:8928-38 (PMID: 25013167).
- 211 Lu M, Lee MD, Smith BL, et al.** The human AQP4 gene: definition of the locus encoding two water channel polypeptides in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1996); 93:10908-12 (PMID: 8855281).
- 212 Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, et al.** The pathology of an autoimmune astrocytopathy: Lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol* (2014); 24:83-97 (PMID: 24345222).

- 213 Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al.** A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* (2002); 125:1450-61 (PMID: 12076996).
- 214 Mack AF, Wolburg H.** A novel look at astrocytes: aquaporins, ionic homeostasis, and the role of the microenvironment for regeneration in the CNS. *Neuroscientist* (2013); 19:195-207 (PMID: 22645111).
- 215 Mader S, Brimberg L.** Aquaporin-4 Water Channel in the Brain and Its Implication for Health and Disease. *Cells* (2019); 8 (PMID: 30691235).
- 216 Mader S, Jeganathan V, Arinuma Y, et al.** Understanding the Antibody Repertoire in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Do They Share Common Targets?. *Arthritis Rheumatol* (2018); 70:277-86 (PMID: 29073350).
- 217 Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F, et al.** Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *PLoS One* (2010); 5:e10455 (PMID: 20463974).
- 218 Magana SM, Matiello M, Pittock SJ, et al.** Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* (2009); 72:712-7 (PMID: 19237699).
- 219 Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, et al.** Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs* (2016); 76:459-83 (PMID: 26809245).
- 220 Majed M, Fryer JP, McKeon A, et al.** Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2016); 3:e231 (PMID: 27144221).
- 221 Malik R, Lewis A, Cree BA, et al.** Transient hyperckemia in the setting of neuromyelitis optica (NMO). *Muscle Nerve* (2014); 50:859-62 (PMID: 24862586).
- 222 Man BL, Mok CC, Fu YP.** Neuro-ophthalmologic manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Int J Rheum Dis* (2014); 17:494-501 (PMID: 24673755).
- 223 Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, et al.** Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* (1993); 34:162-8 (PMID: 8338340).
- 224 Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P, et al.** Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica: distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology* (2013); 80:2194-200 (PMID: 23658379).
- 225 Marignier R, Giraudon P, Vukusic S, et al.** Anti-aquaporin-4 antibodies in Devic's neuromyelitis optica: therapeutic implications. *Ther Adv Neurol Disord* (2010); 3:311-21 (PMID: 21179621).
- 226 Marignier R, Nicolle A, Watrin C, et al.** Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain* (2010a); 133:2578-91 (PMID: 20688809).
- 227 Marino A, Narula S, Lerman MA.** First Pediatric Patient With Neuromyelitis Optica and Sjögren Syndrome Successfully Treated With Tocilizumab. *Pediatr Neurol* (2017); 73:e5-e6 (PMID: 28625466).
- 228 Marnetto F, Hellias B, Granieri L, et al.** Western blot analysis for the detection of serum antibodies recognizing linear Aquaporin-4 epitopes in patients with Neuromyelitis Optica. *J Neuroimmunol* (2009); 217:74-9 (PMID: 19850359).
- 229 Martin C, Maurer T, Mutizwa MM.** Neuromyelitis optica with cutaneous findings: case report and review of the literature. *Dermatology* (2015); 230:289-92 (PMID: 25766462).
- 230 Maruo N, Morita I, Shirau M, et al.** IL-6 increases endothelial permeability in vitro. *Endocrinology* 1992;131: 710-714. *Endocrinology* (1992); 131: 710-4 (PMID: 1639018).
- 231 Masaki H, Wakayama Y, Hara H, et al.** Immunocytochemical studies of aquaporin 4, Kir4.1, and alpha1-syntrophin in the astrocyte endfeet of mouse brain capillaries. *Acta Histochem Cytochem* (2010); 43:99-105 (PMID: 20824120).
- 232 Mastorakos P, McGavern D.** The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Sci Immunol* (2019); 4 pii: eaav0492 (PMID: 31300479).
- 233 Matiello M, Jacob A, Wingerchuk DM, et al.** Neuromyelitis optica. *Curr Opin Neurol* (2007); 20:255-60 (PMID: 17495617).
- 234 Matiello M, Lennon VA, Jacob A, et al.** NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* (2008); 70:2197-200 (PMID: 18434643).
- 235 Matijaca M, Pavelin S, Kaliterna DM, et al.** Pathogenic role of aquaporin antibodies in the development of neuromyelitis optica in a woman with celiac disease. *Isr Med Assoc J* (2011); 13:182-4 (PMID: 21608342).
- 236 Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al.** Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* (2007); 130:1206-23 (PMID: 17439988).
- 237 Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, et al.** Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative opticospinal multiple sclerosis in Japanese. *Mult Scler* (2009); 15:834-47 (PMID: 19465451).
- 238 Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, et al.** Association of the HLA-DPB1*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens* (2009a); 73:171-6 (PMID: 19140826).
- 239 Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, et al.** Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS One* (2013); 8:e61835 (PMID: 23637915).
- 240 Matsuya N, Komori M, Nomura K, et al.** Increased T-cell immunity against aquaporin-4 and proteolipid protein in neuromyelitis optica. *Int Immunol* (2011); 23:565-73 (PMID: 21795759).
- 241 McKeon A, Lennon VA, Jacob A, et al.** Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* (2009); 39:87-90 (PMID: 19086079).
- 242 McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al.** CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* (2008); 71:93-100 (PMID: 18509092).
- 243 McNamara PH, Costelloe L, Langan Y, et al.** Aquaporin-4 seropositivity in a patient with coeliac disease but normal neurological examination and imaging. *J Neurol* (2011); 258:702-703 (PMID: 21052708).
- 244 Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, et al.** Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. *Arch Neurol* (2012); 69:1176-80 (PMID: 22733096).
- 245 Mehta LR, Samuelsson MK, Kleiner AK, et al.** Neuromyelitis optica spectrum disorder in a patient with systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid antibody syndrome. *Mult Scler* (2008); 14:425-7 (PMID: 18208886).
- 246 Melamed E, Levy M, Waters PJ, et al.** Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2015); 2:e134 (PMID: 26236760).

- 247 **Meyts I, Jansen K, Renard M, et al.** Neuromyelitis optica-IgG+ optic neuritis associated with celiac disease and dysgammaglobulinemia: a role for tacrolimus? *Eur J Paediatr Neurol* (2011); 15:265-7 (PMID: 20937563).
- 248 **Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al.** Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* (2007); 130:1224-34 (PMID: 17405762).
- 249 **Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al.** Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain* (2002); 125:2460-8 (PMID: 12390972).
- 250 **Misu T, Höftberger R, Fujihara K, et al.** Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol* (2013); 125:815-27 (PMID: 23579868).
- 251 **Miyamoto K, Kusunoki S.** Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* (2009); 13:505-8 (PMID: 19954473).
- 252 **Mochizuki A, Hayashi A, Hisahara S, et al.** Steroid-responsive Devic's variant in Sjögren's syndrome. *Neurology* (2000); 54:1391-2 (PMID: 10746622).
- 253 **Moussawi K, Lin DJ, Matiello M, et al.** Brainstem and limbic encephalitis with paraneoplastic neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* (2016); 23:159-61 (PMID: 26412254).
- 254 **Mueller S, Dubal DB, Josephson SA.** A case of paraneoplastic myelopathy associated with the neuromyelitis optica antibody. *Nat Clin Pract Neurol* (2008); 4:284-8 (PMID: 18317500).
- 255 **Nakajima H, Fujiki Y, Ito T, et al.** Anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica presenting with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion as an initial manifestation. *Case Rep Neurol* (2011); 3:263-7 (PMID: 22125526).
- 256 **Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al.** Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2006); 77:1073-5 (PMID: 16505005).
- 257 **Nakayama-Ichihama S, Yokote T, Hiraoka N, et al.** A paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with a mature B-cell neoplasm. *Leuk Res* (2011); 35:e111-3 (PMID: 21397326).
- 258 **Neely JD, Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP, et al.** Syntrophin-dependent expression and localization of Aquaporin-4 water channel protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2001); 98:14108-13 (PMID: 11717465).
- 259 **Neely JD, Christensen BM, Nielsen S, et al.** Heterotetrameric composition of aquaporin-4 water channels. *Biochemistry* (1999); 38:11156-63 (PMID: 10460172).
- 260 **Nelson PA, Khodadoust M, Prodhomme T, et al.** Immuno-dominant T cell determinants of aquaporin-4, the autoantigen associated with neuromyelitis optica. *PLoS One*(2010); 5:e15050 (PMID: 21151500).
- 261 **Nicchia GP, Cogotzi L, Rossi A, et al.** Expression of multiple AQP4 pools in the plasma membrane and their association with the dystrophin complex. *J Neurochem* (2008a); 105:2156-65 (PMID: 18284610).
- 262 **Nicchia GP, Mastrototaro M, Rossi A, et al.** Aquaporin-4 orthogonal arrays of particles are the target for neuromyelitis optica autoantibodies. *Glia* (2009); 57:1363-73 (PMID: 19229993).
- 263 **Nicchia GP, Rossi A, Mola MG, et al.** Higher order structure of aquaporin-4. *Neuroscience* (2010); 168:903-14 (PMID: 20153404).
- 264 **Nicchia GP, Rossi A, Nudel U, et al.** Dystrophin-dependent and -independent AQP4 pools are expressed in the mouse brain. *Glia* (2008b); 56:869-76 (PMID: 18338794).
- 265 **Nishiyama S, Ito T, Misu T, et al.** A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology* (2009); 72:1960-1 (PMID: 19487655).
- 266 **Nishiyama S, Misu T, Nuriya M, et al.** Complement-dependent and -independent aquaporin 4-antibody-mediated cytotoxicity in human astrocytes: Pathogenetic implications in neuromyelitis optica. *Biochem Biophys Res* (2016); 7:45-51 (PMID: 29114578).
- 267 **Niu D, Kondo T, Nakazawa T, et al.** Differential expression of aquaporins and its diagnostic utility in thyroid cancer. *PLoS One* (2012); 7:e40770 (PMID: 22808259).
- 268 **Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, et al.** Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* (2016); 86:79-87 (PMID: 26581304).
- 269 **Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM.** Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med* (2013); 19:1584-96 (PMID: 24309662).
- 270 **Oertel FC, Zimmermann H, Brandt AU, et al.** Optische Kohärenztomographie bei Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen [Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders]. *Nervenarzt* (2017); 88:1411-20 (PMID: 29119196).
- 271 **Okada H, Wada M, Sato H, et al.** Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia and a possible association with coxsackie virus group A10 infection. *Intern Med* (2013); 52:2665-8 (PMID: 24292760).
- 272 **Ontaneda D, Fox RJ.** Is neuromyelitis optica with advanced age of onset a paraneoplastic disorder? *Int J Neurosci* (2014); 124:509-11 (PubMed: 24111490).
- 273 **Oshio K, Binder DK, Yang B, et al.** Expression of aquaporin water channels in mouse spinal cord. *Neuroscience* (2004); 127:685-93 (PubMed: 15283967).
- 274 **Owens GP, Ritchie A, Rossi A, et al.** Mutagenesis of the aquaporin 4 extracellular domains defines restricted binding patterns of pathogenic neuromyelitis optica IgG. *J Biol Chem* (2015); 290:12123-34 (PMID: 25792738).
- 275 **Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al.** Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler* (2015); 21:845-53 (PMID: 25921037).
- 276 **Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS.** Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol* (2014); 10:493-506 (PMID: 25112508).
- 277 **Papadopoulos MC, Verkman AS.** Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* (2012); 11:535-44 (PMID: 22608667).
- 278 **Papadopoulos MC, Verkman AS.** Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* (2013); 14:265-77 (PMID: 23481483).
- 279 **Patrick D, Betts J, Frey EA, et al.** Haemophilus influenzae lipopolysaccharide disrupts confluent monolayers of bovine brain endothelial cells via a serum-dependent cytotoxic pathway. *J Infect Dis* (1992); 165:865-72 (PMID: 1373754).
- 280 **Paul F, Jarius S, Aktas O, et al.** Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med* (2007); 4:e133 (PMID: 17439296).
- 281 **Pereira WL de CJ, Reiche EMV, Kallaur AP, et al.** Frequency of autoimmune disorders and autoantibodies in patients with neuromyelitis optica. *Acta Neuropsychiatr* (2017); 29:170-8 (PMID: 27692000).

- 282 Petračić D, Habek M, Supe S, et al.** Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome or just a coincidence? *Mult Scler* (2006); 12:670-3 (PMID: 17086917).
- 283 Petzold A, Pittock S, Lennon V, et al.** Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2010); 81:109-11 (PMID: 20019228).
- 284 Petzold GC, Murthy VN.** Role of astrocytes in neurovascular coupling. *Neuron* (2011); 71:782-97 (PMID: 21903073).
- 285 Pisani F, Mastrototaro M, Rossi A, et al.** Identification of two major conformational aquaporin-4 epitopes for neuromyelitis optica autoantibody binding. *J Biol Chem* (2011); 286:9216-24 (PMID: 21212277).
- 286 Pisani F, Mola MG, Simone L, et al.** Identification of a point mutation impairing the binding between aquaporin-4 and neuromyelitis optica autoantibodies. *J Biol Chem* (2014); 289:30578-89 (PMID: 25239624).
- 287 Pisani F, Sparaneo A, Tortorella C, et al.** Aquaporin-4 autoantibodies in Neuromyelitis Optica: AQP4 isoform-dependent sensitivity and specificity. *PLoS One* (2013); 8:e79185 (PMID: 24260168).
- 288 Pittock SJ.** Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol* (2008); 28:95-104 (PMID: 18256990).
- 289 Pittock SJ, Lennon VA.** Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol* (2008a); 65:629-32. (PMID: 18474738).
- 290 Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al.** Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* (2008b); 65:78-83 (PMID: 18195142).
- 291 Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al.** Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* (2006); 63:964-8 (PMID: 16831965).
- 292 Pohl M, Fischer MT, Mader S, et al.** Pathogenic T cell responses against aquaporin 4. *Acta Neuropathol* (2011); 122:21-34 (PMID: 21468722).
- 293 Pohl M, Kawakami N, Kitic M, et al.** T cell-activation in neuromyelitis optica lesions plays a role in their formation. *Acta Neuropathol Commun* (2013); 1:85 (PMID: 24367907).
- 294 Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al.** Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology* (2011); 76:1229-37 (PMID: 21368286).
- 295 Poppe AY, Lapierre Y, Melançon D, et al.** Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* (2005); 11:617-21 (PMID: 16193902).
- 296 Qiao L, Wang Q, Fei Y, et al.** The Clinical Characteristics of Primary Sjogren's Syndrome With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in China: A STROBE-Compliant Article. *Medicine* (Baltimore) (2015); 94:e1145 (PMID: 26181553).
- 297 Qin K, Wu W, Huang Y, et al.** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antibody encephalitis presents in atypical types and coexists with neuromyelitis optica spectrum disorder or neurosyphilis. *BMC Neurol* (2017); 17:1 (PMID: 28056870).
- 298 Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, et al.** Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2014); 1:e40 (PMID: 25364774).
- 299 Ran Y, Wang L, Zhang F, et al.** Anti-NMDAR encephalitis followed by seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder: A case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg* (2017); 155:75-82 (PMID: 28282627).
- 300 Ratelade J, Asavapanumas N, Ritchie AM, et al.** Involvement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in inflammatory demyelination in a mouse model of neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol* (2013); 126:699-709 (PMID: 23995423).
- 301 Ratelade J, Bennett JL, Verkman AS.** Intravenous neuromyelitis optica autoantibody in mice targets aquaporin-4 in peripheral organs and area postrema. *PLoS One* (2011); 6:e27412 (PMID: 22076159).
- 302 Reuss R, Rommer PS, Brück W, et al.** A woman with acute myelopathy in pregnancy: case outcome. *BMJ* (2009); 339:b4026 (PMID: 20007656).
- 303 Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al.** Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* (2007); 130:1194-205 (PMID: 17282996).
- 304 Rosales D, Kister I.** Common and Rare Manifestations of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Allergy Asthma Rep* (2016); 16:42 (PMID: 27167974).
- 305 Rossi A, Moritz TJ, Ratelade J, et al.** Super-resolution imaging of aquaporin-4 orthogonal arrays of particles in cell membranes. *J Cell Sci* (2012); 125:4405-12 (PMID: 22718347).
- 306 Rossi A, Pisani F, Nicchia GP, et al.** Evidences for a leaky scanning mechanism for the synthesis of the shorter M23 protein isoform of aquaporin-4: implication in orthogonal array formation and neuromyelitis optica antibody interaction. *J Biol Chem* (2010); 285:4562-9 (PMID: 20007705).
- 307 Roth J, Harré EM, Rummel C, et al.** Signaling the brain in systemic inflammation: role of sensory circumventricular organs. *Front Biosci* (2004); 9:290-300 (PMID: 14766367).
- 308 Saadoun S, Papadopoulos MC.** Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Mult Scler* (2015); 21:1644-54 (PMID: 25698168).
- 309 Saadoun S, Waters P, Bell BA, et al.** Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain* (2010); 133:349-61 (PMID: 20047900).
- 310 Saadoun S, Waters P, Leite MI, et al.** Neuromyelitis optica IgG causes placental inflammation and fetal death. *J Immunol* (2013); 191:2999-3005 (PMID: 23935196).
- 311 Saadoun S, Waters P, MacDonald C, et al.** T cell deficiency does not reduce lesions in mice produced by intracerebral injection of NMO-IgG and complement. *J Neuroimmunol* (2011); 235:27-32 (PMID: 21492943).
- 312 Saadoun S, Waters P, MacDonald C, et al.** Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol* (2012); 71:323-33 (PMID: 22374891).
- 313 Sachdeva J, Bansal R, Takkar A, et al.** Neuromyelitis optica spectrum disorder and adenocarcinoma of ovary: a novel association. *BMJ Case Rep* (2019); 12: pii: e227435 (PMID: 31023729).
- 314 Sagan SA, Winger RC, Cruz-Herranz A, et al.** Tolerance checkpoint bypass permits emergence of pathogenic T cells to neuromyelitis optica autoantigen aquaporin-4. *Proc Natl Acad Sci USA* (2016); 113:14781-6 (PMID: 27940915).
- 315 Saheki T, Imachi H, Ibata T, et al.** Co-existing of Neuromyelitis Optica and Fulminant Type 1 Diabetes. *Intern Med* (2019); 58:1913-6 (PMID: 30918186).
- 316 Saini H, Fernandez G, Kerr D, et al.** Differential expression of aquaporin-4 isoforms localizes with neuromyelitis optica disease activity. *J Neuroimmunol* (2010); 221:68-72 (PMID: 20227773).

- 317 Salazar R, Cerghet M, Farhat E, et al. Neuromyelitis optica in a patient with pemphigus foliaceus. *J Neurol Sci* (2012); 319:152-5 (PMID: 22632778).
- 318 Sawaya R, Radwan W. Sarcoidosis associated with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* (2013); 20:1156-8 (PMID: 23683743).
- 319 Sayed BA, Christy AL, Walker ME, et al. Meningeal mast cells affect early T cell central nervous system infiltration and blood-brain barrier integrity through TNF: a role for neutrophil recruitment? *J Immunol* (2010); 184:6891-900 (PMID: 20488789).
- 320 Schmidt F, Göktas O, Jarius S, et al. Olfactory dysfunction in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* (2013); 2013:654501 (PMID: 24187622).
- 321 Sechi E, Flanagan EP. Area postrema syndrome in autoimmune GFAP astrocytopathy. *Mult Scler* (2020); 26:255-6 (PMID: 30663500).
- 322 Sekiguchi T, Ishibashi S, Kubodera T, et al. Anhidrosis associated with hypothalamic lesions related to anti-aquaporin 4 autoantibody. *J Neurol* (2011); 258:2293-5 (PMID: 21633902).
- 323 Sepulveda M, Sola-Valls N, Escudero D, et al. Clinical profile of patients with paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder and aquaporin-4 antibodies. *Mult Scler* (2018); 24:1753-9 (PMID: 28920766).
- 324 Sergio P, Mariana B, Alberto O, et al. Association of neuromyelitis optic (NMO) with autoimmune disorders: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* (2010); 29:1335-8 (PMID: 20535509).
- 325 Seze de J, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci* (2002); 197:57-61 (PMID: 11997067).
- 326 Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord* (2019); 27:350-363 (PMID: 30476871).
- 327 Shan F, Long Y, Qiu W. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Review of the Literature. *Front Immunol* (2018); 9:2802 (PMID: 30568655).
- 328 Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y. Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci* (1981); 49:253-71 (PMID: 7217984).
- 329 Shimazaki H, Ando A, Nakamura Y, et al. A case of neuromyelitis optica complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome and a papillary thyroid cancer. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* (2010); 99:1913-5 (In Japanese).
- 330 Shimizu F, Schaller KL, Owens GP, et al. Glucose-regulated protein 78 autoantibody associates with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica. *Sci Transl Med* (2017); 9 (PMID: 28679661).
- 331 Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* (2016); 22:1413-20 (PMID: 25921053).
- 332 Shinoda K, Matsushita T, Furuta K, et al. Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia (WEBINO) syndrome in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-aquaporin-4 antibody. *Mult Scler* (2011); 17:885-7 (PMID: 21300735).
- 333 Shosha E, Pittcock SJ, Flanagan E, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: Interactions and management. *Mult Scler* (2017); 23(14):1808-17 (PMID: 29154728).
- 334 Silberstein C, Bouley R, Huang Y, et al. Membrane organization and function of M1 and M23 isoforms of aquaporin-4 in epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* (2004); 287:F501-11 (PMID: 15149973).
- 335 Sinclair C, Kirk J, Herron B, et al. Absence of aquaporin-4 expression in lesions of neuromyelitis optica but increased expression in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter. *Acta Neuropathol* (2007); 113:187-94 (PMID: 17143632).
- 336 Singh S, Singh U, Singh S. Prevalence of autoantibodies in patients of psoriasis. *J Clin Lab Anal* (2010); 24:44-8 (PMID: 20087953).
- 337 Smith AJ, Jin BJ, Ratelade J, et al. Aggregation state determines the localization and function of M1- and M23-aquaporin-4 in astrocytes. *J Cell Biol* (2014); 204:559-73 (PMID: 24515349).
- 338 Soelberg K, Larsen SR, Moerch MT, et al. Aquaporin-4 IgG autoimmune syndrome and immunoreactivity associated with thyroid cancer. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2016); 3:e252 (PMID: 27354988).
- 339 Sofat N, Venables PJ. Is Sjogren myelopathy Devic disease? *Ann Rheum Dis* (2008); 67:730-1 (PMID: 18408117).
- 340 Sotirchos ES, Saidha S, Byraiah G, et al. In vivo identification of morphologic retinal abnormalities in neuromyelitis optica. *Neurology* (2013); 80:1406-14 (PMID: 23516321).
- 341 Stathopoulos P, Chastre A, Waters P, et al. Autoantibodies against Neurologic Antigens in Nonneurologic Autoimmunity. *J Immunol* (2019); 202:2210-9 (PMID: 30824481).
- 342 Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Khorram H, et al. Autoimmune thyroiditis associated with neuromyelitis optica (NMO). *Ger Med Sci* (2015a); 13:Doc22 (PMID: 26633965).
- 343 Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Khorram H, et al. Neuromyelitis optica (NMO) and autoimmune thyroiditis. *Oxf Med Case Reports* (2015b); 2015:325-9 (PMID: 26568836).
- 344 Sui H, Han BG, Lee JK, et al. Structural basis of water-specific transport through the AQP1 water channel. *Nature* (2001); 414:872-8 (PMID: 11780053).
- 345 Suzuki K, Nakamura T, Hashimoto K, et al. Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review. *Arch Neurol* (2012); 69:1355-9 (PMID: 22777080).
- 346 Suzuki N, Takahashi T, Aoki M, et al. Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia episode. *Neurology* (2010); 74:1543-5 (PMID: 20458072).
- 347 Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med* (2006); 210:307-13 (PMID: 17146196).
- 348 Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* (2007); 130:1235-43 (PMID: 17449477).
- 349 Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2008); 79:1075-8 (PMID: 18420727).
- 350 Takai Y, Misu T, Nakashima I, et al. Two cases of lumbosacral myeloradiculitis with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurology* (2012); 79:1826-8 (PMID: 23054238).

- 351 Takeshita Y, Obermeier B, Coteleur AC, et al.** Effects of neuromyelitis optica-IgG at the blood-brain barrier in vitro. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2016); 4:e311 (PMID: 28018943).
- 352 Takumi Y, Nagelhus EA, Eidet J, et al.** Select types of supporting cell in the inner ear express aquaporin-4 water channel protein. *Eur J Neurosci* (1998); 10:3584-95 (PMID: 9875338).
- 353 Tanaka M, Tanaka K, Komori M, et al.** Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2007); 78:990-2 (PMID: 17702782).
- 354 Tietz S, Engelhardt B.** Brain barriers: Crosstalk between complex tight junctions and adherens junctions. *J Cell Biol* (2015); 209:493-506 (PMID: 26008742).
- 355 Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al.** Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* (2014); 75:411-28 (PMID: 24700511).
- 356 Tradtrantip L, Yao X, Su T, et al.** Bystander mechanism for complement-initiated early oligodendrocyte injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol* (2017); 134:35-44 (PMID: 28567523).
- 357 Tsoumpra MK, Fukumoto S, Matsumoto T, et al.** Peptide-conjugate antisense based splice-correction for Duchenne muscular dystrophy and other neuromuscular diseases. *EBio-Medicine* (2019); 45:630-45 (PMID: 31257147).
- 358 Tuller F, Holzer H, Schanda K, et al.** Characterization of the binding pattern of human aquaporin-4 autoantibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroinflammation* (2016); 13:176 (PMID: 27371173).
- 359 Tzartos JS, Stergiou C, Kilidireas K, et al.** Anti-aquaporin-1 autoantibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *PLoS One* (2013); 8:e74773 (PMID: 24086369).
- 360 Uzawa A, Mori M, Arai K, et al.** Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler* (2010); 16:1443-52 (PMID: 20739337).
- 361 Uzawa A, Mori M, Kuwabara S.** Cytokines and chemokines in neuromyelitis optica: pathogenetic and therapeutic implications. *Brain Pathol* (2014); 24:67-73. Erratum in: *Brain Pathol* (2014); 24:428. Masahiro, Mori [corrected to Mori, Masahiro]; (PMID: 24345220).
- 362 Vakhnin-Dembinsky A, Abramsky O, Petrou P, et al.** Myasthenia gravis-associated neuromyelitis optica-like disease: an immunological link between the central nervous system and muscle? *Arch Neurol* (2011); 68:1557-61 (PMID: 21825214).
- 363 Vakhnin-Dembinsky A, Brill L, Kassis I, et al.** T-cell reactivity against AQP4 in neuromyelitis optica. *Neurology* (2012); 79:945-6 (PMID: 22895587).
- 364 Vakhnin-Dembinsky A, Brill L, Kassis I, et al.** T-cell responses to distinct AQP4 peptides in patients with neuromyelitis optica (NMO). *Mult Scler Relat Disord* (2016); 6:28-36 (PMID: 27063619).
- 365 Valentino P, Marnetto F, Granieri L, et al.** Aquaporin-4 antibody titration in NMO patients treated with rituximab: A retrospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2016); 4:e317 (PMID: 28054001).
- 366 Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, et al.** Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. *Ann Neurol* (2012); 72:53-64 (PMID: 22807325).
- 367 Verkman AS, Phuan PW, Asavapanumas N, et al.** Biology of AQP4 and anti-AQP4 antibody: therapeutic implications for NMO. *Brain Pathol* (2013); 23:684-95 (PMID: 24118484).
- 368 Vernant JC, Cabre P, Smadja D, et al.** Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology* (1997); 48:58-64 (PMID: 9008495).
- 369 Verschuur CV, Kooi AJ, Troost D.** Anti-aquaporin 4 related paraneoplastic neuromyelitis optica in the presence of adenocarcinoma of the lung. *Clin Neuropathol* (2015); 34:232-6 (PMID: 26009482).
- 370 Viegas S, Weir A, Esiri M, et al.** Symptomatic, radiological and pathological involvement of the hypothalamus in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2009); 80:679-82 (PMID: 19448094).
- 371 Vincent T, Saikali P, Cayrol R, et al.** Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment (*J Immunol* (2008); 181:5730-7 (PMID: 18832732).
- 372 Vogel AL, Knier B, Lammens K, et al.** Deletional tolerance prevents AQP4-directed autoimmunity in mice. *Eur J Immunol* (2017); 47:458-469 (PMID: 28058717).
- 373 Walker-Caulfield ME, Guo Y, Johnson RK, et al.** NFκB signaling drives pro-granulocytic astroglial responses to neuromyelitis optica patient IgG. *J Neuroinflammation* (2015); 12:185 (PMID: 26423139).
- 374 Wang X, Yi H, Liu J, et al.** Anti-thyroid antibodies and thyroid function in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Sci* (2016); 366:3-7 (PMID: 27288767).
- 375 Wang Y, Gong Q, Zhu M, et al.** Aquaporin-4 positive neuromyelitis optica spectrum disorders secondary to thrombopenic purpura: A case report. *Medicine (Baltimore)* (2017); 96:e5792 (PMID: 28079804).
- 376 Wang Y, Miocinovic S, Greenberg BM.** Neuromyelitis optica spectrum disorder associated with autoimmune hemolytic anemia and lymphoma. *Neurologist* (2015); 20:33-34 (PubMed: 26280288).
- 377 Warabi Y, Yagi K, Hayashi H, et al.** Characterization of the T cell receptor repertoire in the Japanese neuromyelitis optica: T cell activity is up-regulated compared to multiple sclerosis. *J Neurol Sci* (2006); 249:145-52 (PMID: 16860825).
- 378 Warabi Y, Yamazaki M, Shimizu T, et al.** Abnormal nerve conduction study findings indicating the existence of peripheral neuropathy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Biomed Res Int* (2013); 2013:847670 (PMID: 24308009).
- 379 Watanabe S, Nakashima I, Mitsu T, et al.** Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* (2007); 13:128-32 (PMID: 17294622).
- 380 Waters P, Jarius S, Littleton E, et al.** Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol* (2008); 65:913-9 (PMID: 18625857).
- 381 Waters P, Reindl M, Saiz A, et al.** Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2016); 87:1005-15 (PMID: 27113605).
- 382 Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al.** Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* (2012); 78:665-71 (PMID: 22302543).
- 383 Waters PJ, Pittcock SJ, Bennett JL, et al.** Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin Exp Neuroimmunol* (2014); 5:290-303 (PMID: 27840658).

- 384 **Weinshenker BG, Wingerchuk DM.** Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc* (2017); 92:663-679 (PMID: 28385199).
- 385 **Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I, et al.** OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol* (2006a); 5:110-1 (PMID: 16426985).
- 386 **Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al.** Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* (2006b); 59:566-9 (PMID: 16453327).
- 387 **Weinstock-Guttman B, Miller C, et al.** Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* (2008); 14:1061-7 (PMID: 18573816).
- 388 **Wiener DC, Kaplan TB, Bravo-Iniguez CE, et al.** Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder as presentation of esophageal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* (2018); 105:e133-5 (PMID: 29455827).
- 389 **Williams JN, Speyer CB, Kreps DJ, et al.** Spinal cord syndromes in patients with systemic lupus erythematosus: differentiating lupus myelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Lupus* (2019); 28:1656-62 (PMID: 31679449).
- 390 **Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al.** International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* (2015); 85:177-89 (PMID: 26092914).
- 391 **Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al.** The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* (1999); 53:1107-14 (PMID: 10496275).
- 392 **Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al.** The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* (2007a); 6:805-15 (PMID: 17706564).
- 393 **Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al.** Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* (2006); 66:1485-9 (PMID: 16717206).
- 394 **Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al.** A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* (2007b); 68:603-5 (PMID: 17310032).
- 395 **Wingerchuk DM, Weinshenker BG.** The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler* (2012); 18:5-10 (PMID: 22146604).
- 396 **Yang B, Ma T, Verkman AS.** cDNA cloning, gene organization, and chromosomal localization of a human mercurial insensitive water channel. Evidence for distinct transcriptional units. *J Biol Chem* (1995); 270:22907-13 (PMID: 7559426).
- 397 **Yang HK, Woo SJ, Park WY, et al.** Paraneoplastic neuromyelitis optica associated with ANNA-1 antibodies in invasive thymoma. *BMC Ophthalmol* (2014); 14:106 (PMID: 25187234).
- 398 **Yang J, Kim SM, Kim YJ, et al.** Accuracy of the Fluorescence-Activated Cell Sorting Assay for the Aquaporin-4 Antibody (AQP4-Ab): Comparison with the Commercial AQP4-Ab Assay Kit. *PLoS One* (2016); 11:e0162900 (PMID: 27658059).
- 399 **Yang X, Xu H, Ding M, et al.** Overlapping Autoimmune Syndromes in Patients With Glial Fibrillary Acidic Protein Antibodies. *Front Neurol* (2018); 9:251 (PMID: 29755396).
- 400 **Yang Y, Huang DH, Wu WP, et al.** The role of aquaporin-4 antibodies in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* (2013); 20:94-8 (PMID: 23142234).
- 401 **Yao X, Verkman AS.** Marked central nervous system pathology in CD59 knockout rats following passive transfer of Neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta Neuropathol Commun* (2017); 5:15 (PMID: 28212662).
- 402 **Yi S, Park H.** A rare case of aquaporin-4-antibody-positive neuromyelitis optica associated with bladder cancer. *Mult Scler Relat Disord* (2019); 38:101499 (PMID: 31812041).
- 403 **Yick LW, Ma OK, Ng RC, et al.** Aquaporin-4 Autoantibodies From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients Induce Complement-Independent Immunopathologies in Mice. *Front Immunol* (2018); 9:1438 (PMID: 29988553).
- 404 **Yokoyama N, Niino M, Takahashi T, et al.** Seroconversion of neuromyelitis optica spectrum disorder with hyperCKemia: a case report. *Eur J Neurol* (2012); 19:e143 (PMID: 23157245).
- 405 **Yu YJ, Watts RJ.** Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics* (2013); 10:459-72 (PMID: 23549647).
- 406 **Yuan J, Jia Z, Qin W, et al.** Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with breast cancer. *Clin Interv Aging* (2019); 14:1039-44 (PMID: 312396539).
- 407 **Zamvil SS, Slavin AJ.** Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2015); 2:e62 (PMID: 25635259).
- 408 **Závada J, Nytróvá P, Wandinger KP, et al.** Seroprevalence and specificity of NMO-IgG (anti-aquaporin 4 antibodies) in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* (2013); 33:259-63 (PMID: 22038193).
- 409 **Zeka B, Hastermann M, Hochmeister S, et al.** Highly encephalitogenic aquaporin 4-specific T cells and NMO-IgG jointly orchestrate lesion location and tissue damage in the CNS. *Acta Neuropathol* (2015); 130:783-98 (PMID: 26530185).
- 410 **Zeka B, Lassmann H, Bradl M.** Müller cells and retinal axons can be primary targets in experimental neuromyelitis optica spectrum disorder. *Clin Exp Neuroimmunol* (2017); 8:3-7 (PMID: 28344667).
- 411 **Zekeridou A, Lennon VA.** Aquaporin-4 autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2015); 2:e110 (PMID: 26185772).
- 412 **Zéphir H, Fajardy I, Outteryck O, et al.** Is neuromyelitis optica associated with human leukocyte antigen? *Mult Scler* (2009); 15:571-9 (PMID: 19299434).
- 413 **Zhang B, Zhong Y, Wang Y, et al.** Neuromyelitis optica spectrum disorders without and with autoimmune diseases. *BMC Neurol* (2014); 14:162 (PMID: 25135481).
- 414 **Zhang H, Bennett JL, Verkman AS.** Ex vivo spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms. *Ann Neurol* (2011); 70:943-54 (PMID: 22069219).
- 415 **Zhang H, Verkman AS.** Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica. *J Clin Invest* (2013); 123:2306-16 (PMID: 23563310).
- 416 **Zhang Bao J, Zhou L, Lu J, et al.** Neuromyelitis optica accompanied by nephrotic syndrome and autoimmune-related pancytopenia. *Mult Scler Relat Disord* (2016); 7:8-11 (PMID: 27237748).
- 417 **Zoccarato M, Saddi MV, Serra G, et al.** Aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica following anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurol* (2013); 260:3185-7 (PMID: 24253480).

Autoantikörper gegen Aquaporin-4

Synonyma	NMO-IgG (Neuromyelitis optica-IgG), AQP4-IgG, anti-AQP4.
Zielantigen	Aquaporin-4, ein etwa 35 kDa großes Protein, das vorwiegend in Astrozyten und Ependymzellen aber auch in Epithelien peripherer Organe und im Skelettmuskel vorkommt und die Funktion eines transmembranösen Wasserkanals ausübt.
Indikationen	Neuromyelitis optica (NMO), Devic-Syndrom, NMO-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), optico-spinale multiple Sklerose (OS-MS). DD: Multiple Sklerose, idiopathische, virale, paraneoplastische Myelitiden, Myelitiden bei Kollagenosen wie SLE oder Sjögren-Syndrom, para-/postinfektiöse, postvaksinale oder ischämische Optikusneuritis.
Labordiagnose	Zellbasierte Immunfluoreszenz-Assays mit hoher Sensitivität (> 80%) und Spezifität (> 95%) erlauben den Nachweis von Autoantikörpern (anti-AQP4) schon in Frühstadien, gegebenenfalls bereits vor der Manifestation klinischer Symptome.
Klinik	NMO, Devic-Syndrom oder NMOSD sind entzündliche, demyelinisierende Autoimmunerkrankungen (autoimmune Astrozytopathien) mit meist rezidivierenden Schüben von Opticusneuritis und/oder transverser Myelitis, seltener auch mit Beteiligung von Hirnstamm, Area postrema, Dienzephalon und/oder Großhirn. Monate oder Jahre dauernde asymptomatische Intervalle möglich. Seltener monophasische Verläufe. Symptome abhängig vom Sitz der Läsionen: ein- oder doppelseitiger, teilweiser bis kompletter Visusverlust, Paraparesen, Tetraparesen, Sensibilitätsstörungen, Erbrechen, Schluckauf (A. postrema), Blasen- und Darmstörungen, endokrine und Schlafstörungen (Hypothalamus), Verwirrheitszustände, Krampfanfälle oder Koma (Hirnödem). Differentialdiagnostische Probleme bei Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen (SLE, Sjögren-Syndrom, Hypothyreose, Myasthenia gravis) möglich.
Epidemiologie	Prävalenz in westlichen Ländern 1-10/100.000. Frauen überwiegen Männer insbesondere bei seropositiven Verläufen im Verhältnis von bis zu 9:1. Das mittlere Erstmanifestationsalter liegt um die 40-45 Jahre. Es können aber auch Kinder und Erwachsene im fortgeschrittenen Lebensalter erkranken.
Prognose	Variabel. Vollständige Erholung nach Schüben möglich, häufig persistieren neurologische (auch schwerwiegende) Restschäden. Die Mortalität kann unbehandelt bis zu 30% innerhalb 5 Jahren betragen, Atemversagen bei schweren Krankheitsschüben, Erblindung, residuale Paraparesen.
Untersuchungsmaterial:	Vollblut, Serum, EDTA- oder Citrat-Blut/Plasma, Liquor cerebrospinalis. Lagerung bis 3 Tage gekühlt (4-8 °C), bei längerer Lagerung Serum oder Plasma tiefgefroren (-18 °C).

Titelbild (umseitig): Anti-AQP4, dargestellt im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT; Cerebellum, Ratte). Fluoreszenz des in den Endfüßchen von Astrozyten exprimierten Aquaporins entlang der Pia mater (Glia limitans externa) und in der Peripherie von Arteriolen, Kapillaren und Venolen des ZNS-Parenchyms.

© 2020

Ihre Ansprechpartner:

Dr. rer. nat. Peter Schranz

p.schranz@laborvolkmann.de

Telefon: 0721 85000 162

Prof. Dr. med. Hans-Peter Seelig

kontakt@hpseelig.de

Telefon: 0721 85000 153

