

Transverse Myelitis – Pathogenese, Diagnose und Behandlung¹

Chitra Krishnan², Adam I. Kaplin³, Deepa M. Deshpande², Carlos A. Pardo² und Douglas A. Kerr²

INHALT

1. *Kurzfassung*
2. *Einleitung*
3. *Die Bandbreite neuroimmunologischer Störungen*
4. *Geschichte der TM*
5. *Definition der transversen Myelitis*
 - 5.1 *Kriterien für TM*
 - 5.2 *Einschätzung akuter Myelopathien*
 - 5.3 *Differentialdiagnosen / nicht entzündliche Myelopathien*
 - 5.4 *Unterscheidung von Multipler Sklerose*
6. *Die Entwicklungsgeschichte von TM*
 - 6.1 *Epidemiologische und klinische Erscheinung der TM*
 - 6.2 *Monophasische vs. rekurrende TM*
 - 6.3 *Prognose*
7. *Immunpathogenese von TM*
 - 7.1 *Allgemeine Pathologie der TM*
 - 7.2 *Immunpathogenese der TM*
8. *Behandlung von TM*
 - 8.1 *Intravenöse Steroide*
 - 8.2 *Plasmaaustausch*
 - 8.3 *Andere immunmodulierende Behandlungen*
 - 8.4 *Langzeitbehandlung*
9. *Mutmaßungen über die Behandlung von TM in der Zukunft*
10. *Schlußbemerkungen*
11. *Danksagung*
12. *Literatur*

1. KURZFASSUNG

Transverse Myelitis (TM) ist ein klinisches Syndrom, bei dem ein immunologisch vermittelter Prozess eine neurale Schädigung des Rückenmarks verursacht und zu unterschiedlich stark ausgeprägten Schwächezuständen, sensiblen Missempfindungen und vegetativen Funktionsstörungen führt. TM kann als Bestandteil einer multifokalen Erkrankung des zentralen Nervensystems (z.B. MS), als multisystemische Erkrankung (z.B. systemischer Lupus Erythematodes) oder aber in isolierter, idiopathischer Erscheinungsform auftreten. Dieser Artikel fasst aktuelle klassifizierende und diagnostische Schemata (1) zusammen, die einen Orientierungsrahmen für die akute Behandlung von TM-Patienten darstellen. Außerdem werden aktuelle Ansätze zur Entwicklungsgeschichte, Immunpathogenese und Behandlung von TM vorgestellt.

2. EINLEITUNG

TM ist ein seltenes Syndrom, das mit einer Häufigkeit von 1 bis 8 neuen Fällen pro Million Menschen im Jahr auftritt (2). TM ist gekennzeichnet durch eine fokale Entzündung im Rückenmark, die klinischen Erscheinungen sind Folge der dadurch bedingten neuronalen Fehlfunktionen motorischer, sensibler und vegetativer Verbindungsbahnen, die sich im Rückenmark befinden oder den entzündeten Bereich passieren. Häufig ist eine klar definierte segmentale Zuordnung der sensiblen Fehlfunktion

erkennbar und eine Kernspintomographie (MRT) des Rückenmarks und Lumbalpunktion weisen auf eine akute Entzündung hin. Auf dem Höhepunkt der Erkrankung verlieren rund 50% der Patienten die Kontrolle über die Bewegung der Beine, fast alle Patienten weisen Funktionsstörungen der Blase in unterschiedlicher Stärke auf, 80-94% der Patienten berichten über Taubheitsgefühl, Parästhesie (Kribbeln, Ameisenlaufen) oder streifenförmige Dysästhesie (Fassreifengefühl) (2-7). Die vegetativen Fehlfunktionen können Harndruck, Verlust der Kontrolle über Enddarm und Harnblase, Entleerungsschwierigkeiten oder Verstopfung sowie sexuelle Störungen (8) einschließen. Wie MS (9), so ist auch TM die klinische Manifestation einer Reihe verschiedener Erkrankungen mit unterschiedlichen Erscheinungsformen und Pathologien (10). Kürzlich haben wir ein diagnostisches und klassifizierendes Schema vorgestellt, in dem TM als entweder idiopathisch oder in Zusammenhang mit einer anderen entzündlichen Erkrankung (z.B. MS, systemischer Lupus Erythematodes, Sjögren-Syndrom oder Neurosarkoidose) auftretend definiert wurde (1). TM-Patienten sollte eine immunmodulierende Behandlung mit Steroiden und Plasmapherese angeboten werden, auch wenn gegenwärtig noch kein allgemeiner Konsens über die angemessenste Behandlungsstrategie besteht. Bei den meisten TM-Patienten verläuft die Erkrankung monophasisch, bei bis zu 20% hingegen werden wiederholt Entzündungsepisoden im Rückenmark auftreten (JHTMC Fallstudien, 11, 12).

1 Erstveröffentlichung:

Transverse Myelitis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment, in *Frontiers in Bioscience* 9, 1483 - 1499, 1. Mai 2004 (Übersetzung von Giorgio Mauro für die TM-Selbsthilfegruppe Deutschland)

2 Department of Neurology, Johns Hopkins Transverse Myelitis Center, 600 N. Wolfe Street 627C, Baltimore, MD 21287-6965

3 Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Osler 320, 600 N. Wolfe Street, Baltimore, MD 21287-5371

Tabelle 1. Gesamtspektrum neuroimmunologischer Erkrankungen

Erkrankung	Abkürzung	Literatur
Muskel		
Polymyositis	PM	27
Dermatomyositis	DM	107
Neuromuskuläre Synapse		
Myasthenia gravis	MG	25
Peripherer Nerv		
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie	CIDP	108,109
Akute entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie/GBS	AIDP/GBS	13, 79
Rückenmark	RM	
Transverse Myelitis	TM/ATM	1, 3, 19, 36
Tropische spastische Paraparese	TSP/HAM	28, 29
Stiff-Person-Syndrom	SPS	24
Rückenmark und Optikusnerv		
Neuromyelitis optica	NMO	26, 101
Optikusnerv		
Optikusneuritis	ON	110
Gehirn und Rückenmark		
Multiple Sklerose	MS	9
Paraneoplastische Enzephalomyelitis	-	111, 112
Gehirn		
Akute disseminierte Enzephalomyelitis	ADEM	113
Autoimmune neuropsychiatrische Kinderkrankheiten in Zusammenhang mit Streptokokkeninfektion	PANDAS	20, 21
Hashimoto Enzephalitis	-	22
Rasmussen Enzephalitis	RE	114,115

3. DIE BANDBREITE NEUROIMMUNOLOGISCHER ERKRANKUNGEN

Die klinischen, immunologischen und pathologischen Erkenntnisse über TM-Patienten ordnen die Erkrankung in ein Kontinuum neuroimmunologischer Störungen ein (Tabelle 1). In jeder dieser Erkrankungen tritt eine erworbene Alteration des angeborenen oder erworbenen Immunsystems auf, die zur Fehlfunktion und/oder der zellulären Schädigung im Nervensystem führt. Viele der Erkrankungen können postinfektiös sein, also nach einer Infektion auftreten (TM, ADEM, GBS, PANDAS), was darauf hinweist, dass der Erreger den Zusammenbruch der Immuntoleranz für Eigen-Antigene auslöst. Bei GBS kann ein vorgegangener Erreger (oft *Campylobacter jejuni*) ein molekulares Mimikry vollziehen, das einem eigenen Rezeptor (Gangliosiden) an peripheren Nerven ähnelt, und dadurch eine immun vermittelte Schädigung auslösen (13-15). Bei ADEM und TM kann die durch Superantigene vermittelte Aktivierung von T-Lymphozyten ein wesentlicher Aspekt des Zusammenbruchs der Immuntoleranz sein (16-19). Bei PANDAS weisen die bisher vorliegenden Erkenntnisse darauf hin, dass die Ausbildung von anti-neuronalen Antikörpern in Folge einer Infektion durch beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A zur Dysfunktion basaler Ganglien führt (20, 21). Ähnliche humorale Störungen, die zu den neuralen Fehlfunktionen beitragen können, weisen auch NMO, rekurren- de TM, SPS, paraneoplastische Enzephalomyelitis, MG und Hashimoto Enzephalopathie auf (Reviews dazu s. 19, 22-26). Andere zu dieser Gruppe gehörende Erkrankungen wie Polymyositis, TSP/HAM, Rasmussen Enzephalopathie und TM weisen auffällige Störungen durch T-Lymphozyten auf (Reviews dazu siehe 27-29). Für MS hat man kürzlich festgestellt, dass es mehrere unterschiedliche pathologische Untertypen gibt, die durch verschiedenen Grade des Anteils von T-Lymphozyten, Makrophagen, Antikörpern und Komplementsystem gekennzeichnet sind (9). Wie bei vielen der anderen Erkrankungen auch, ist es nicht wahr-

scheinlich, dass ein einzelner Bestandteil des Immunsystems für die Gesamtheit der klinischen Störungen verantwortlich ist, viel- mehr scheint eine Mischung der Fehlfunktionen von T- Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen/mikroglialen Zellen und sogar natürlicher Killerzellen am Werk zu sein. In ähnlicher Weise können die Mechanismen der neuralen Schädigung mehre- re Verbindungswege betreffen, etwa das Abtöten von neuralen Zellen durch T-Lymphozyten, die Schädigung der Zytokine, die Aktivierung von toxischen mikroglialen Verbindungswegen, Immunkomplexablagerungen sowie excitotoxische oder apoptoti- sche neurale Schädigungen. Obwohl TM auf einem Kontinuum neuroimmunologischer Erkrankungen existiert, so sind die Gründe der unterschiedlichen Lokalisierung dieser Erkrankungen noch unklar. Mögliche Erklärungsansätze schließen ein: einzigarti- ges Auftreten von Antigenen innerhalb des Entzündungsherds im Rückenmark, einzigartige Aktivität der Immunauslöserzellen inner- halb eines bestimmten Bereichs des Rückenmarks oder regional spezifische Unterschiede der Immunreaktion (beispielsweise ver- schiedene Ausprägung von Zytokinen oder effiziente Antigen- präsenz vor dem Immunsystem innerhalb des Rückenmarks).

4. GESCHICHTE DER TM

Etlliche Fälle „akuter Myelitis“ wurden 1882 beschrieben. Bei der pathologischen Analyse stellte man fest, dass einige von ihnen durch Gefäßverletzungen, während andere durch akute Entzündungen entstanden waren (30). Über 200 Fälle einer „Impfenzephalomyelitis“ (postvakzinalen Enzephalomyelitis) wurde in den Jahren 1922 und 1923 von Medizinern in England und Holland als Komplikation von Pocken- und Tollwut- impfungen festgestellt (31). Die pathologische Analyse fataler Fälle zeigte entzündliche Zellen und Myelinverlust an Stelle der in früheren Berichten angenommenen Gefäßentzündungen. Spätere Berichte betonten die Möglichkeit der akute Myelitis als „allergi- sche“ Reaktion auf die Impfung, da bei vielen Patienten „das

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien für TM

Einschlusskriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Sensible, motorische oder vegetative Störungen, die auf das Rückenmark hinweisen. 2. Beidseitige Befunde und/oder Symptome (nicht notwendigerweise symmetrisch). 3. Klar definierte sensible Ebene. 4. Entzündung im Rückenmark durch Liquor-Pleozytose <i>oder</i> erhöhtem IgG-Index <i>oder</i> nachgewiesene Gadolinium-Anreicherung. (Falls keines der Kriterien für eine Entzündung beim Einsetzen der Symptome erfüllt ist, MRT und Lumbalpunktion zwischen 2 und 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome wiederholen.)
Ausschlusskriterien
<ol style="list-style-type: none"> 1. Krankengeschichte weist auf Strahlungsschäden am Rückenmark in den vergangenen 10 Jahren. 2. Eindeutige klinische arterielle Durchblutungsstörung, die auf Thrombose der vorderen Rückenmarksarterie hinweist. 3. Kompressive Ursache durch bildgebende Verfahren nachgewiesen (Rückenmarks-MRT bevorzugt, CT-Myelographie annehmbar, Röntgenuntersuchung, Rückenmarks-CT nicht angemessen). 4. (Anomale Flusslücken an der Oberfläche des Rückenmarks, kompatibel mit AVM). 5. Serologische oder klinische Nachweise von Bindegewebserkrankungen (Sarkoidose, Behçet-Krankheit, Sjögren-Syndrom, SLE, gemischte Bindegewebsstörungen usw.) (weisen auf bindegewebsbedingte TM hin). 6. Krankengeschichte mit klinisch auffälliger Optikusneuritis (weist auf Neromyelitis optica hin.) 7. Anzeichen im zentralen Nervensystem auf Syphilis, Lyme-Krankheit, HIV, HTLV-1, Mykoplasma, andere virale Infektionen (z.Bsp. HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, Enteroviren) (weisen auf infektiös bedingte Myelitis hin.) 8. Progression zum Tiefpunkt binnen 4 Stunden ab dem Einsetzen der Symptome. 9. Fortschreiten der Symptome dauert länger als 21 Tage ab dem Einsetzen der Symptome. 10. Anomalien im Gehirn- und Rückenmarks-MRT, die auf MS hinweisen, Anwesenheit von oligoklonalen Banden im Liquor (weist auf TM in Zusammenhang mit MS hin. Anwendung der Kriterien von McDonald, um MS definitiv zu diagnostizieren.)

AVM = arteriovenöse Fehlbildung (arteriovenous malformation); SLE = systemischer Lupus erythematoses; HTLV-1 = Humanes T-Zell lymphotropisches Virus-1; HSV= Herpes Simplex Virus; VZV = Varicella Zoster Virus; EBV= Epstein-Barr Virus; CMV = Cytomegalievirus; HHV = Humanes Herpes Virus

Fieber gesunken war und der Hautausschlag begonnen hatte, sich zurückzubilden“ als die Myelitis-symptome auftraten (32). Über die folgenden zwei Jahrzehnte traten wiederholt Fälle auf, bei denen Erreger, darunter Masern- und Rötelnreger sowie Mykoplasmen, direkt im Liquor von TM-Patienten festgestellt wurden, was zu dem Schluss führte, dass bei einigen Patienten eine direkte Infektion des Rückenmarks vorlag (33, 34). Der Begriff „akute transverse Myelitis“ wurde erstmals im Jahr 1948 von Dr. Suchett-Kaye, einem englischen Neurologen am St. Charles Hospital in London (35) verwendet, in seinem Bericht über einen Fall rasch fortschreitender Paraparese mit thorakaler sensibler Ebene, die als postinfektiöse Komplikation einer Lungenentzündung auftrat.

Akute transverse Myelopathie (die nicht-entzündliche Ursachen einschließt) und TM wurden in der veröffentlichten Literatur häufig austauschbar verwendet. Ein Bericht legte folgende Kriterien für transverse Myelopathie fest: beidseitige Fehlfunktion des Rückenmarks, die sich über einen Zeitraum von <4 Wochen entwickelt, Vorhandensein einer eindeutig definierten oberen sensiblen Ebene, keine vorangegangene Erkrankung, sowie Ausschluss von kompressiven Ursachen (10). Später änderte man diese Kriterien und schloss lediglich Patienten ein, die akute motorische und sensible Störungen sowie Fehlfunktionen des Schließmuskels über <14 Tage aufwiesen, während alle anderen neurologischen Erkrankungen oder Grunderkrankungen ausgeschlossen wurden (4). Andere Autoren definierten TM als akute fortschreitende Paraparese (ohne Angabe einer Entwicklungsdauer bis zum Höhepunkt der Ausfallserscheinungen) mit beidseitigen sensiblen Symptomen und Einschränkung der Schließmuskelfunktion, einer abgrenzbaren Ebene sensibler Störungen, die auf ein bestimmtes Rückenmarkssegment zurückgeführt werden kann, einen stabilen, nicht-progressiven Verlauf (um sie von der progressiven spastischen Paraparese zu unterscheiden), und fehlender klinischer oder im Labor gewonnener Hinweise auf Quetschungen des Rückenmarks (2). Als Ausschlusskriterien wurden progressive spastische Paraparese, multiple, nicht-zusammenhängende sensible Störungen, Halbseiten-Syndrom, Syphilis, schwere Rückentraumata, Krebsmetastasen und Enzephalitis definiert. Um Erkrankungen mit verschiedenen Ursachenkomplexen weiter zu unterscheiden, wurden die für ATM vorgeschlagenen Kriterien dahingehend überarbeitet, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, deren Entwicklung zum Höhepunkt der Krankheit binnen 4 Wochen erfolgt, während andere bekannte

Erkrankungen ausgeschlossen wurden, einschließlich arteriovenöser Fehlbildungen des Rückenmarks, Infektionen der T-Lymphozyten durch HTLV-1-Retroviren und Sarkoidose (3). Auf Grundlage dieser Kriterien wurden TM-Erkrankungen als parainfektios (in Verbindung mit einer Infektion auftretend), in Zusammenhang mit MS oder Durchblutungsstörungen des Rückenmarks auftretend, oder als idiopathisch klassifiziert.

Vor kurzem wurden akute nicht-kompressive Myelopathien nach einem ätiologischen Schema (36) eingeteilt: 1) in Verbindung mit MS auftretend, 2) in Verbindung mit einer systemischen Erkrankung auftretend (z.Bsp. systemischer Lupus erythematoses [SLE], Anti-Phospholipid-Syndrom, Sjögren-Syndrom), 3) post-infektios, 4) Myelopathie durch verzögert auftretende Strahlenschäden, 5) Rückenmarksinfarkt sowie 6) idiopathische Myelopathie. Das Vorhandensein von MS oder systemischer Erkrankungen wurde durch Standardkriterien (37-39) festgestellt, während parainfektiose Myelopathien durch eine positive IgM-Serologie oder einem mindestens vierfachen Anstieg der IgG-Spiegels bei zwei aufeinander folgenden Tests des Patienten mit einem bestimmten Infektionserreger diagnostiziert wurden. Myelopathien durch verzögerte Strahlenschäden wurden auf Basis der Krankengeschichte diagnostiziert; Rückenmarksinfarkte auf Grundlage der entsprechenden klinischen und durch bildgebende Verfahren gewonnenen Befunde bei Fehlen anderer wahrscheinlicher Ursachen. Für den 16,5% betragenden Anteil der Patienten, die keiner der genannten Kategorien zugeordnet werden konnten, wurde die Bezeichnung idiopathische transverse Myelopathie festgelegt.

5. DEFINITION VON TM

5.1 Kriterien für TM

Die Autoren haben kürzlich eine Reihe von diagnostischen Kriterien vorgeschlagen, die der Unterscheidung der TM von nicht-entzündlichen Myelopathien sowie der Unterscheidung zwischen der idiopathischen TM von Formen der TM dienen, die in Zusammenhang mit multifokalen und multisystemischen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems stehen. Diese Kriterien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Eine TM-Diagnose erfordert den Nachweis von Entzündungsherden im Rückenmark. Da die Rückenmarksbiopsie keine praktikable Option für die Routinebeurteilung solcher Patienten darstellt, sind eine Kernspinuntersuchung des Rückenmarks und die

Transverse Myelitis

Liquoruntersuchung die einzigen Möglichkeiten, die gegenwärtig zur Verfügung stehen, um eine Entzündung innerhalb der betreffenden Läsion festzustellen. Eine Gadoliniumanreicherung im MRT des Rückenmarks und eine Lumbalpunktion sind obligat bei der Beurteilung einer vermuteten TM. Einer oder mehrere der folgenden Befunde wurde als Anforderung für eine TM-Diagnose vorgeschlagen: eine anomale Gadoliniumanreicherung des Rückenmarks, Liquorpleozytose oder ein erhöhter IgG-Index im Liquor (1). Ist beim Einsetzen der Symptome keines der Kriterien für eine Entzündung nachweisbar, so sollte die Beurteilung auf Basis von MRT und Lumbalpunktion zwischen 2 und 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome wiederholt werden. Die IgG-Syntheserate ist als Indikator für eine Entzündung des zentralen Nervensystems weniger spezifisch als der IgG-Index im Liquor (40, 41) und sollte bei der Diagnose nicht verwendet werden. Vaskuläre Myelopathien kann man von TM dadurch unterscheiden, dass sich die Symptome in einem Zeitraum von unter 4 Stunden bis zu ihrem Höhepunkt entwickeln und dass die oben genannten Anzeichen für eine Entzündung fehlen. Diese Kriterien ermöglichen jedoch keine vollkommene Unterscheidung zwischen vaskulären Myelopathien und TM, da in Zusammenhang mit venösen Infarkten oder Gefäßfehlbildungen auftretende Myelopathien ebenfalls eine langsamere Entwicklung und andere Kriterien für TM aufweisen können.

Die Abgrenzung zwischen idiopathischer TM und TM, die in Verbindung mit anderen Grunderkrankungen auftritt, ist ebenfalls wichtig. Etliche systemische Entzündungskrankheiten (z.B. Sarkoidose, SLE, Behçet-Krankheit, Sjögren-Syndrom) können das Nervensystem in Mitleidenschaft ziehen und TM kann eine ihrer möglichen Erscheinungsformen darstellen. Der Patient sollte daher nach wichtigen Informationen zu seiner Krankengeschichte befragt werden, im Besonderen in Bezug auf das Vorkommen von Hautausschlag, Nachtschweiß, orale oder genitale Geschwüre, Sicca-Symptome, Kurzatmigkeit, pleuritische Schmerzen oder Hämaturie. Bei der Untersuchung sollte man Ausschau halten nach dem Vorhandensein von Uveitis oder Retinitis, verminderter Tränen- oder Speichelsekretion, Hautausschlägen (Wange, Livedo reticularis, Erythema nodosum), orale oder genitale Geschwüre, Adenopathien, Pleura- oder Perikardreiben und Organomegalie. Im Labor sollten folgende Untersuchungen durchgeführt werden: ein Blutstatus einschließlich Differenzialblutbild und -ausstrich, ANA, SS-A, sowie Komplementbestimmung. Bei Feststellung von Anzeichen einer systemischen Vaskulitis können weitere Laboruntersuchungen erforderlich sein.

Anhand dieser Untersuchungen kann es möglich sein, eine idiopathische TM von einer TM zu unterscheiden, die in Verbindung mit einer anderen Erkrankung auftritt (etwa einer multifokalen Erkrankung des zentralen Nervensystems oder einer systemischen entzündlichen Erkrankung). Diese Unterscheidung ist von wesentlicher Bedeutung, da Patienten, die ein hohes Risiko der Ausprägung von TM aufweisen, dadurch gezielter bewertet werden können und ihnen eine immunmodulierende Behandlung angeboten werden kann (42). Patienten mit TM, die in Verbindung mit einer anderen Krankheit auftritt, müssen ebenfalls laufend auf wiederkehrende systemische und neurologische Komplikationen kontrolliert werden und es sollte ihnen eine immunsuppressive Behandlung zur Verminderung des Wiederholungsrisikos angeboten werden. Wir behandeln solche Patienten normalerweise mit Azathioprin (2-2,5 mg/kg/Tag), Methotrexat (15-20 mg/Woche), Mycophenolat (2-2,5 g/Tag) oder Cyclophosphamid (Stoß von 500-1000 mg/m² alle 4-6 Wochen bei schweren Fällen), auch wenn kontrollierte Feldstudien über diese Arten der Behandlung bisher nicht vorliegen und einen dringenden Bedarf darstellen.

5.2 Bewertung von Patienten mit akuten Myelopathien

Wir haben kürzlich einen diagnostischen Ansatz für Patienten mit akuten Myelopathien (1) vorgestellt. Die Vorgehensweise wird hier ebenfalls wiedergegeben, so wie sie an 354 aufeinander folgenden Patienten angewendet wurde, die am

The Johns Hopkins Transverse Myelitis Center seit Juli 1999 (Abb. 1) behandelt wurden. Als erste Priorität ist eine kompressive Läsion auszuschließen. Falls auf Grundlage der Krankheitsgeschichte und der körperlichen Untersuchung ein Verdacht auf Myelopathie vorliegt, so sollte eine Kernspintomographie des Rückenmarks mit Gadolinium als Kontrastmittel so rasch wie möglich veranlasst werden. Falls keine strukturelle Ursache für die Myelopathie, etwa ein Epiduralhämatom oder eine Raumforderung des Rückenmarks festgestellt werden kann, so sollte das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit einer Rückenmarksentzündung durch eine Lumbalpunktion dokumentiert werden. Das Fehlen von Liquorpleozytose weist auf nicht-entzündliche Ursachen der Myelopathie hin, etwa arteriovenöse Fehlbildungen, epidurale Lipomatose, Faserknorpelembolismus oder möglicherweise frühe entzündliche Myelopathie (falsch negativer Liquorbefund). Wird ein entzündlicher Prozess (definiert durch Gadoliniumanreicherung, lymphocytäre Pleozytose im Liquor oder erhöhtem Immunoglobulinspiegel im Liquor) erkannt, so sollte festgestellt werden, ob eine infektiöse Ursache vorliegt. Eine virale PCR des Liquor sollte durchgeführt werden, um festzustellen, ob virale Partikel (Herpes-simplex 1 und 2, Varicella zoster, Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus, Enteroviren) im zentralen Nervensystem vorhanden sind. Die Erkennung der Lyme-Krankheit im ZNS gründet sich typischerweise auf Antikörpererkennungsmethoden (ELISA mit Western Blot zur Bestätigung) und der Liquor-/Serumindex ist häufig hilfreich zur Feststellung des Vorhandenseins einer echten Neuroborreliose (43). Nachweis einer Infektion durch *M. pneumoniae* kann durch Serokonversion erbracht werden, definiert durch einen vierfachen Titeranstieg oder durch einen einzelnen Titer von $\geq 1:128$.

Als nächste Priorität ist die regionale Verteilung des Myelinverlusts innerhalb des ZNS zu bestimmen, da etliche Erkrankungen (etwa Multiple Sklerose oder akute disseminierte Enzephalomyelitis) ein anfängliches Erscheinungsbild aufweisen können, das dem der TM ähnelt oder TM-ähnliche Symptome im Zusammenhang einer multifokalen Erkrankung aufweisen. Zur Identifikation solcher Fälle sollen ein Rückenmarks-MRT mit Gadoliniumanreicherung und visuell evozierte Potentiale veranlasst werden. Die Abwesenheit von multifokalen Demyelinisierungsbereichen deutet auf eine Diagnose als isolierte TM hin und ermöglicht eine entsprechende Behandlung (Abschnitt 8) (1).

TM wird häufig als akute entzündliche Polyradikulo-neuropathie (AIDP) oder Guillain-Barré-Syndrom (GBS) fehldiagnostiziert, da beide Erkrankungen rasch fortschreitende sensible und motorische Ausfallerscheinungen vor allem der unteren Gliedmaßen aufweisen. In Tabelle 3 sind die wesentlichen Unterscheidungspunkte dieser beiden Erkrankungen dargestellt. Eine reine Paraplegie oder Paraparese mit entsprechender Verteilung des sensiblen Verlusts kann auf TM hindeuten, während GBS eher von einem stärker die unteren als die oberen Gliedmaßen betreffenden Maß an motorischen und sensiblen Ausfallerscheinungen gekennzeichnet ist. Wenn der Schwächezustand und der sensible Ausfall gleichermaßen obere wie untere Gliedmaßen betrifft, aber eine eindeutige Rückenmarksebene feststellbar ist, so ist eine TM des zervikalen Bereichs eher wahrscheinlich. Pathologisch gesteigerte Sehnenreflexe weisen auf TM hin. Bei fulminanten Verläufen von TM mit beträchtlicher Zerstörung der grauen Substanz im Rückenmark kann jedoch Hypotonie und verminderte oder abwesende Sehnenreflexe auftreten. Harndrang oder Harnverhalt sind bei TM häufig auftretende frühe Symptome, bei GBS hingegen seltener. Bei GBS treten häufiger schmerzhaftes Missempfindungen der oberen Gliedmaßen und des Nervus facialis sowie fehlende Sehnenreflexe der oberen Extremitäten auf. Der Befund eines Entzündungsherds bei einer Kernspintomographie des Rückenmarks kann bei TM auftreten, aber nicht bei GBS. Obwohl die Liquorbefunde bei TM nicht konsistent sind und eine Vermehrung der zellulären Elemente eventuell nicht vorhanden ist, so lässt

Transverse Myelitis

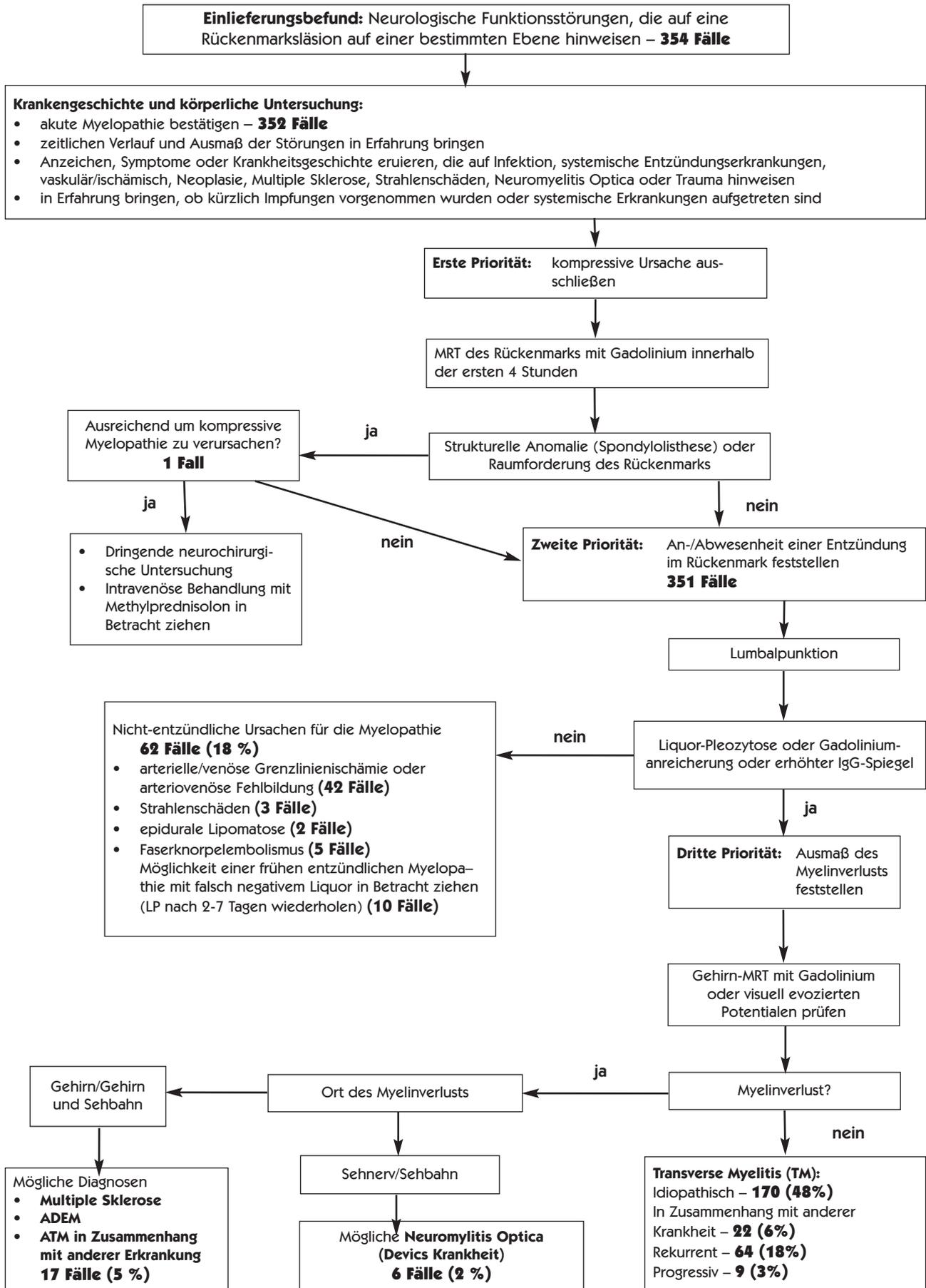


Abbildung 1: Diagnostischer Ansatz für akute Myelopathie (JHTMC Fallserien)

LP = Lumbalpunktion; ADEM = akute disseminierte Enzephalomyelitis

Transverse Myelitis

Tabelle 3: Vergleich zwischen TM und GBS

Krankheitszeichen	TM	GBS	Abgrenzende Merkmale
Motorische Befunde	Paraparese oder Quadriparese	Von unteren zu oberen Gliedmaßen aufsteigende Schwäche in der Frühphase.	TM: wenn die oberen Gliedmaßen betroffen sind, dann meist genauso stark wie die unteren Gliedmaßen; meist sind die oberen Gliedmaßen nicht in Mitleidenschaft gezogen. GBS: Obere Gliedmaßen meist mit betroffen, in der Frühphase weniger stark als die unteren.
Sensible Befunde	In der Regel ist es möglich, im Rückenmark eine sensible Ebene zu diagnostizieren.	Von unteren zu oberen Gliedmaßen aufsteigende sensible Ausfallerscheinungen in der Frühphase.	TM: Sensible Ebene meist identifizierbar. Arme meist nicht beteiligt. GBS: keine sensible Ebene; obere Gliedmaßen in der Frühphase weniger betroffen als die unteren.
Vegetative Befunde	Früher Verlust der Kontrolle über Blase und Stuhlgang.	Vegetative Fehlfunktionen des Blutkreislaufs.	TM: Harndrang oder Schwierigkeiten beim Harnlassen treten früh und in auffälliger Form auf. Kreislaufinstabilität nur in schweren Fällen oberhalb T6. GBS: Harndrang oder Schwierigkeiten beim Harnlassen weniger häufig. Instabilität des Kreislaufs häufiger.
Hirnnerven betreffende Befunde	Kein Befund.	Lähmung der äußeren Augenmuskeln oder Schwäche der Gesichtsmuskeln	GBS: Kraniale Neuropathien häufiger als bei TM.
Elektrophysiologische Befunde	Elektromyographie und Nervenleitgeschwindigkeit können normal sein oder das Rückenmark betreffen. Verzögerte zentrale Leitung bei somatosensibel evozierten Potentialen (SEP), Latenzen oder fehlende SEP in Verbindung mit normalen Aktionspotentialen der sensiblen Nerven.	Befunde bei Elektromyographie/ Nervenleitgeschwindigkeituntersuchung sind beschränkt auf das periphere Nervensystem: verringerte Übertragungsgeschwindigkeit der motorischen und/oder sensiblen Nerven, Verzögerungen sind distal stärker ausgeprägt; Übertragungsblockierung; H-Reflex meist in reduzierter Form vorhanden.	Bei Fehlen von Anomalien der peripheren Nerven bei Patienten mit progressiver Schwäche und sensiblen Ausfallerscheinungen sollte man eine Untersuchung des Rückenmarks auf Pathologien veranlassen. Umgekehrt sollten Patienten mit vermuteter TM aber zweifelhaften klinischen, radiologischen oder Laborbefunden einer Untersuchung des peripheren Nervensystems unterzogen werden.
MRT-Befunde	In der Regel fokaler Bereich mit verstärktem T2-Signal mit oder ohne Gadoliniumanreicherung.	Normal.	MRT-Anomalien können bei der Diagnose von vermutetem GBS in Abgrenzung zu TM hilfreich sein.
Liquor	In der Regel Liquorpleozytose und/oder erhöhter IgG-Spiegel.	In der Regel erhöhter Eiweißspiegel bei Abwesenheit von Liquorpleozytose.	Liquorpleozytose und erhöhter IgG-Spiegel bei der Diagnose von vermutetem GBS in Abgrenzung zu TM hilfreich.

sich normalerweise eine moderate lymphozytische Pleozytose und ein erhöhter Eiweißspiegel feststellen. Das stellt einen Gegensatz zur albuminozytologischen Dissoziation im Liquor dar, die beim GBS auftritt (44).

5.3 Differentialdiagnose/nicht-inflammatorische Myelopathien

Wie soeben ausgeführt, unterscheiden die vorgeschlagenen Kriterien und der diagnostische Ablauf zunächst zwischen entzündlichen und nicht-entzündlichen Myelopathien. Falls die Krankengeschichte und die Untersuchung keine Hinweise auf eine systemische Erkrankung oder einen entzündlichen Prozess im ZNS erbringen, so sollten ischämische, metabolische oder strukturelle Ursachen der Myelopathie in Betracht gezogen werden. Eine vaskuläre Myelopathie ist bei Auftreten in Zusammenhang mit einem Infarkt der vorderen Rückenmarkarterie relativ leicht zu identifizieren (plötzliches Einsetzen der Symptome bei relativer weitgehender Beibehaltung der Funktionalität des Hinterstrangs). Schwieriger zu erkennen ist sie in Zusammenhang mit Veneninfarkten oder arteriovenöser Fehlbildung. Ein Veneninfarkt kann angenommen werden, wenn die Krankengeschichte und die serologischen Untersuchungen auf einen pro-thrombotischen Zustand hinweisen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Livedo reticularis, anti-phospholipide Antikörper, Leiden-Mutation des Faktors V, Vorhofflimmern oder Mutation des Prothrombin-Gens).

Eine vaskuläre Fehlbildung (durale AV-Fistel, arteriovenöse Fehlbildung, Angiom, Kavernom) sollte angenommen werden, wenn die bildgebenden Verfahren Hinweise auf Flusslücken, Durchflussstörungen oder Blutungen im Rückenmark zeigen. Durale arteriovenöse Fisteln kommen am häufigsten bei über 40 Jahre alten männlichen Patienten vor und lösen eine Myelopathie mit "stotterndem", progressiven Charakter aus. Patienten mit duraler arteriovenöser Fistel berichten gelegentlich über eine Haltungsabhängigkeit der Symptome mit starken Schmerzen. Als Methode zur Feststellung von vaskulären Fehlbildungen hat sich die spinale Angiographie bewährt. Eine chirurgische oder endovaskuläre Behandlung kann bei einem Großteil der Patienten zur Stabilisierung oder klinischen Besserung führen (45-47).

Faserknorpelembolismus ist eine seltene (wenn auch möglicherweise lediglich zu wenig belegte) Ursache der akuten Myelopathie (48-51). In den meisten Fällen, über die Berichte vorliegen, trat vor dem Einsetzen der Symptome ein plötzliches Ansteigen des intrathorakalen oder intraabdominalen Drucks auf; bei etlichen Autopsien wurde festgestellt, dass Faserknorpel Embolien im Rückenmark verursacht hatten. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist eine vertikale Verschiebung des Bandscheibenkerns in die Sinusoide der Wirbelkörper in Folge stark erhöhten Drucks, gefolgt von weiterer Herniation über vaskuläre Kanäle in das Rückenmarksparenchym. Faser-

Transverse Myelitis

knorpelbolismus sollte bei Patienten vermutet werden, bei denen ein plötzliches Auftreten der Myelopathie und ein Erreichen der stärksten Symptomausprägung innerhalb von wenigen Stunden auftritt und die zuvor unter erhöhtem intraabdominalen oder intrathorakalen Druck litten. Durch bildgebende Verfahren kann häufig ein akuter Höhenverlust der Bandscheiben und Veränderungen der Wirbelkörper-Deckplatten in einem T2-Signalanomaliebereich des Rückenmarks festgestellt werden.

Myelopathien durch Strahlenschäden können bis zu 15 Jahre nach der ionisierenden Strahlenexposition auftreten. Pathologische Untersuchungen zeigen, dass myelinhaltige Gewebe und Blutgefäße bevorzugt betroffen sind. Es ist möglich, dass der Zelltod von Oligodendrozyten und Endothelzellen zu den klinischen Störungen beiträgt (52). Patienten können eine langsam fortschreitende Spastizität, Schwächezustände, Reflexsteigerungen und Harndrang aufweisen. Häufig tritt eine entsprechende T2-Signalanomalie, die nicht verstärkend ist und bevorzugt die an der Oberfläche liegende weiße Substanz des Rückenmarks betrifft. Sowohl Antikoagulation (53, 54) als auch hyperbare Oxygenation (55-57) wurden als Behandlungsmöglichkeiten vorgeschlagen, doch für keine dieser Optionen liegen eindeutige Wirksamkeitsnachweise für Patienten mit Myelopathien durch Strahlenschäden vor.

5.4 Unterscheidung von Multipler Sklerose

TM kann als Erscheinungsbild von MS auftreten. Patienten, für die letztlich eine MS-Diagnose gestellt wird, weisen häufiger asymmetrische klinische Befunde sowie vorrangig sensible Symptome unter weitgehender Aussparung von motorischen Störungen auf, die im MRT sichtbaren Läsionen erstrecken sich auf weniger als zwei Rückenmarkssegmente, das Gehirn-MRT ist auffällig und im Liquor treten oligoklonale Banden auf (36, 58-62). Für Patienten mit monofokaler Demyelinisierung (Transverse Myelitis oder Optikusneuritis), deren Gehirn-MRT Läsionen aufweist, die mit Demyelinisierung vereinbar sind (63), besteht ein 83%-iges Risiko, über das folgende Jahrzehnt die klinischen Kriterien für MS zu entwickeln, im Gegensatz zum 11%-igen Risiko solcher Patienten mit einem normalen Gehirn-MRT (64).

6. ENTWICKLUNGSGESCHICHTE DER TM

6.1 Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild der TM

TM befällt Individuen jeden Alters mit Häufigkeitsspitzen in den Altersgruppen von 10 bis 19 Jahren und von 30 bis 39 Jahren (2-5). In den USA werden rund 1400 neue Fälle pro Jahr diagnostiziert und ca. 34.000 Personen weisen eine langsam verlaufende Erkrankungshäufigkeit an TM auf. Rund 28% der bekanntesten Fälle betreffen Kinder [JHTMC-Fallstudien]. Es ist keine geschlechtliche oder familiäre Prädisposition für TM bekannt.

In rund 40% der Fälle bei Kindern wird über eine vorangehende Erkrankung mit unspezifischen Symptomen wie Fieber, Übelkeit und Gliederschmerzen berichtet, die in einem Zeitraum von 3 Wochen vor dem Einsetzen der Krankheit auftritt (44, 65) [JHTMC-Fallstudien]. Bei 30% der Kinder mit TM, die in einem Universitätszentrum behandelt wurden, waren innerhalb eines Monats vor dem Auftreten von TM eine Impfung vorgenommen worden [JHTMC-Fallstudien]. Obwohl häufig über eine Immunisierung im Vorfeld einer TM berichtet wird, liegen darüber zu wenige Informationen vor, als dass man über eine Beziehung zwischen den beiden Erscheinungen sprechen könnte.

Klinisch ist die TM von fortschreitenden akuten oder subakuten Symptomen und Anzeichen neurologischer Funktionsstörungen in motorischen, sensiblen und vegetativen Nerven und Nervenbahnen des Rückenmarks gekennzeichnet. Der Schwächezustand wird als rasch fortschreitende Paraparese beschrieben, der in den Beinen beginnt und sich gelegentlich bis zu den Armen fortsetzt. Schläffheit der Muskulatur kann anfänglich auftreten, mit graduell auftauchenden pyramidalen Anzeichen in der zweiten Woche der Erkrankung. Eine sensibel betroffene Ebene kann

bei den meisten Fällen festgestellt werden. Bei Erwachsenen handelt es sich dabei um den mittleren Brustbereich, während bei Kindern der Halsteil des Rückenmarks häufiger betroffen ist und daher eine zervikale sensible Ebene auftritt (66). Schmerzen können am Rücken, in den Gliedern oder im Abdomen auftreten.

Parästhesien sind bei erwachsenen TM-Patienten ein häufiges anfängliches Symptom, bei Kindern hingegen selten (67). Die vegetativen Symptome umfassen unterschiedlich Harndrang, Inkontinenz von Blase und Enddarm, Schwierigkeiten bei der Darm- und Blasenentleerung oder ein Gefühl unvollständiger Entleerung oder Verstopfung (8). Eine weitere häufige Folge der sensiblen und vegetativen Beeinträchtigung des Nervensystems bei TM sind sexuelle Funktionsstörungen (68, 69). Dabei kommt es durch die Beeinträchtigung des Nervus pudendus (S2-S4) zum Ausfall der Berührungsempfindung im Genitalbereich bei Mann und Frau. Zusätzliche sexuelle Probleme bei männlichen Patienten mit Störungen des Parasympathikus (S2-S4) und Sympathikus (Th10-L2) treten in Form von Erektionsschwierigkeiten, Ejakulationsstörungen und Schwierigkeiten beim Erreichen des Orgasmus auf. Die entsprechenden sexuellen Störungen bei weiblichen Patienten sind reduzierte Gleitfähigkeit und Schwierigkeiten bei Erreichen des Orgasmus.

Zusätzlich zu den Anzeichen und Symptomen der direkten Beeinträchtigung des Rückenmarks durch das Immunsystem bei TM scheint es als indirekte Auswirkung Depressionen zu geben, die an jene erinnern, die für MS beschrieben worden sind (unveröffentlichte Beobachtungen - 70). Die Depressionen korrelieren nicht signifikant mit dem Grad der physischen Störungen und können in schweren Fällen bei Nichtbehandlung letale Folgen durch Suizid haben.

Auf dem Höhepunkt der Funktionsstörungen können rund 50% der Patienten ihre Beine gar nicht mehr bewegen, fast alle weisen Störungen der Harnblase unterschiedlichen Schweregrads auf, während 80-94% der Patienten über Gefühlstauheit, Gefühlsstörungen oder streifenförmige Empfindungsstörungen (Faßreifengefühl) klagen (2-7). Mehr als 80% der Patienten erreichen dem klinischen Tiefpunkt innerhalb von 10 Tagen nach Einsetzen der Symptome (44). Obwohl der Entwicklungsverlauf unterschiedlich sein kann, verschlimmern sich die neurologische Fehlfunktionen während der akuten Phase in der Regel progressiv über einen Zeitraum von 4-21 Tagen (1).

Eine Kernspintomographie (MRT) des Rückenmarks und eine Lumbalpunktion erbringen oft den Nachweis einer akuten Entzündung (2-4, 7, 10, 61, 71). In unserer 170 idiopathische TM-Patienten umfassenden Fallstudie wies das Rückenmarks-MRT bei 44% der Patienten eine zervikale T2-Signalanomalie und bei 37% der Fälle eine thorakische T2-Signalanomalie auf, 5% der Patienten hatten multifokale Schäden und 6% eine T1 hypointensive Läsion. Dem entsprachen folgende klinischen sensiblen Ebenen: 22% zervikal, 63% thorakal, 9% lumbal, 6% sakral und 7% ohne sensible Ebene. Die rostro-kaudale Ausdehnung der Läsion erstreckte sich von einem Wirbelkörper bei vielen Patienten, während sie bei zwei von ihnen das gesamte Rückenmark betraf. Bei 74% der Patienten war eine Gadoliniumanreicherung der T2-Läsion festzustellen. 42% der Patienten wiesen Liquorpleozytose mit einer durchschnittlichen Lymphocytose von 38 ± 13 Zellen (Bereich 0-950 Zellen) auf. 50% der Patienten wiesen einen erhöhten Eiweißspiegel auf (durchschnittlicher Eiweißspiegel 75 ± 14 g/dl). In Tabelle 4 sind einige der radiologischen Befunde aufgeführt, welche die verschiedenen akuten Myelopathien kennzeichnen.

6.2 Monophasische versus rekurrende TM

Bei 75-90% der TM-Patienten verläuft die Erkrankung monophasisch und es treten keine Anzeichen multisystemischer oder multiphasischer Natur auf. In der Regel kommt das Fortschreiten der Symptome nach 2-3 Wochen zum Halt und die Auffälligkeiten im Liquor und in der Kernspintomographie stabilisieren sich und beginnen sich aufzulösen. Es gibt jedoch einige Anzeichen, die auf

Transverse Myelitis

Tabelle 4: Befunde bildgebender Verfahren bei akuten Myelopathien

Befund bildgebender Verfahren	Vorgeschlagene Diagnose
Blut im Rückenmark (helles und dunkles T1- und T2-Signal).	Gefäßfehlbildung, etwa Kavernom oder durale arteriovenöse Fistel.
Flusslücken im Rückenmark.	Durale arteriovenöse Fistel oder arteriovenöse Fehlbildung.
Zentrale Anomalie des T2-Signals.	Venöse Hypertonie.
Ringverstärkende Läsion.	Infektion oder Tumor (Ausschließen eines entzündlichen Prozesses durch Behandlung mit i.v.-Steroiden vor Biopsie in Betracht ziehen).
Akute vertikale Schrumpfung der Bandscheiben und entsprechende Anomalie des T2-Signals.	Faserknorpelembolismus in Betracht ziehen.
Spindelförmige Läsion, die sich über >3 Rückenmarkssegmente erstreckt.	Neuromyelitis Optica oder TM in Zusammenhang mit anderer Krankheit in Betracht ziehen.
Helle T2-Läsion in weißer Substanz, die sich rostro-kaudal über weniger als 2 Rückenmarkssegmente ausdehnt und weniger als 50% des Rückenmarksdurchmessers betrifft.	MS in Betracht ziehen.
T2-Läsion des Rückenmarks, die neben vorgefallener Bandscheibe oder spondylitischer Wulst liegt, aber keine Anzeichen für Kompression aufweist.	Dynamische Quetschung des Rückenmarks nur bei Beugung oder Streckung in Betracht ziehen (Röntgen mit Flexion-Extension zur Feststellung von Anomalien der Wirbelsäulenbeweglichkeit; MRT in gebeugter oder gestreckter anstatt normaler Stellung).

Tabelle 5: Rekurrende vs. monophasische TM

Eigenschaften	Monophasisch	Rekurrierend
Rückenmarks-MRT	einzelne T2-Läsion	multiple Läsionen oder spindelförmige Läsion über ≥ 3 Rückenmarkssegmente
Gehirn-MRT	normal	T2- / FLAIR-Anomalien
Serologie	normal	≥ 1 Autoantikörper (ANA, dsDNA, Phospholipide, c-ANCA)
SS-A	negativ	positiv
Oligoklonale Banden im Liquor	negativ	positiv
Systemische Erkrankung	nicht zutreffend	Bindegewebsstörung
Optikus betroffen	nein	ja
IL-6 im Liquor	dauernd erhöht (>50pg/ml) (nur Forschung)	sinkend oder normal (<50pg/ml) (nur Forschung)

einen rekurrenden Verlauf hinweisen (Tabelle 5). Patienten mit multifokalen Schäden im Rückenmark, Myelinverlusten im Gehirn, oligoklonalen Banden im Liquor, Mischkollagenose oder Autoantikörper im Serum (vor allem SS-A) weisen ein höheres Wiederholungsrisiko auf (72). Vorläufige Untersuchungen deuten darauf hin, dass Patienten mit fortdauernd auffälligen Zytokinprofilen (vor allem IL-6) im Liquor ebenfalls ein höheres Wiederholungsrisiko aufweisen, wenn auch diese Ergebnisse noch validiert werden müssen, bevor sie klinisch verwendet werden können (73). Im Augenblick sind wir noch nicht in der Lage, den relativen Beitrag der genannten Faktoren so einzuschätzen, dass wir daraus schließen könnten, ob eine chronische immunmodulierende Behandlung bei Hochrisikopatienten angesagt ist.

6.3 Prognose

Bei einigen TM-Patienten tritt eine Wiederherstellung der neurologischen Funktionen unabhängig von der Anwendung einer spezifischen Therapie ein. Die Erholung sollte, falls sie eintritt, binnen 6 Monaten eintreten; die große Mehrzahl der Patienten weisen Verbesserungen unterschiedlichen Grades der neurologischen Funktionen innerhalb von 8 Wochen auf (67, JHTMC Fallstudien). Die Genesung kann vom 3. bis zum 6. Monat nach dem Einsetzen der Symptome sehr schnell verlaufen und sich anschließend, wenn auch in langsamerem Tempo, bis zum 2. Jahr fortsetzen (44, 66, JHTMC Fallstudien). Longitudinale Fallstudien

über TM zeigen, dass sich ungefähr ein Drittel der Patienten mit wenigen bis keinen Nachwirkungen erholt, ein zweites Drittel permanente Schäden moderater Art davonträgt, während beim letzten Drittel schwere Behinderungen verbleiben (4, 5, 10, 44, 65). Knebusch schätzt, dass eine gute Entwicklung – gekennzeichnet durch normalen Gang und Haltung, leichten Schwierigkeiten beim Harnlassen und minimalen sensiblen und oberen motorischen Anzeichen – bei 44% der Patienten eintritt. Eine mäßige Entwicklung – gekennzeichnet durch leichte Spastizität, aber unabhängiger Gehfähigkeit, Harndrang und/oder Verstopfung sowie einigen sensiblen Ausfallerscheinungen – tritt bei 33% der Patienten ein, während eine schlechte Entwicklung – gekennzeichnet von Gehunfähigkeit oder ersten Haltungsschäden, fehlender Kontrolle über den Schließmuskel und sensiblen Ausfallerscheinungen auf 23% der Patienten zutrifft. Die Gruppe von Patienten, die wir gegenwärtig am Johns Hopkins Zentrum betreuen, weist einen strengeren Verlauf auf, denn nur 20% der Patienten erreichen an den obigen Kriterien gemessen einen guten Verlauf, wobei die mögliche Ergebnisverzerrung berücksichtigt werden sollte, die durch die Überweisung der Patienten der Gruppe an ein übergeordnetes Spezialzentrum bedingt ist. Die Symptome, die auf eine schlechte Entwicklung hinweisen, sind Rückenschmerzen als anfängliches Merkmal, ein rasches Fortschreiten zur maximalen Beschwerdeintensität innerhalb weniger Stunden nach dem Einsetzen, spinaler Schock und sensi-

Transverse Myelitis

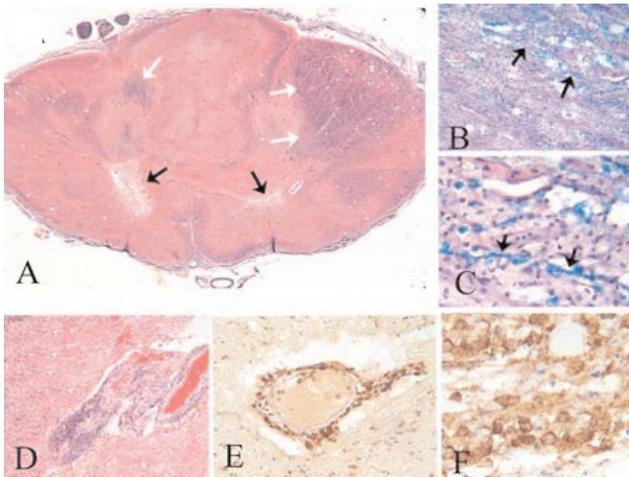


Abbildung 2 Histologie der TM

A: Myelinfärbung einer zervikalen Sektion des Rückenmarks eines Patienten, der in der subakuten Phase der TM starb. Es verbleiben einige myelinisierte Bereiche (weiße Pfeile) und Herde zystischer Degeneration in den Vorderhörnern (schwarze Pfeile). Das übrige Rückenmark weist chronische Entzündung und Demyelinisierung auf (LFB/HE-Färbung).
B: Demyelinisierungsbereich des gleichen Rückenmarks wie A weist Bereiche aktiver Myelin- und Faserdegeneration auf (LFB/HE-Färbung).
C: Starke Vergrößerung weniger verbliebener myelinisierter Fasern in den aktiven Entzündungsbereichen (LFB/HE-Färbung).
D: Akuter Entzündungsherd und perivaskuläre Ansammlung phlogistischer Zellen in Biopsie eines Patienten mit akuter TM (H&M-Färbung).
E: Perivaskuläre Infiltration durch T-Lymphozyten, nachgewiesen durch Immunzytochemie in akutem Entzündungsbereich bei Patienten mit TM (CD3-Immunfärbung).
F: Infiltration durch Makrophagen in Myelitisbereich (HLA-Dr-Immunfärbung)

ble Störungen bis hinauf zur zervikalen Ebene (67). Das Vorhandensein von 14-3-3 Protein, einer Markersubstanz für neuronale Schäden, im Liquor während der akuten Phase, kann ebenfalls auf eine schlechte Entwicklung hinweisen (74).

7. IMMUNOPATHOGENESE DER TM

7.1 Allgemeine Pathologie der TM

Die Pathologie akuter Myelopathien widerspiegelt die heterogene Natur dieser Erkrankungen. Wenige Untersuchungen haben bisher die Pathologie akuter Myelitis beschrieben und die Mehrzahl der vorliegenden Beschreibungen besteht aus klinisch-pathologischen Fallstudien (75-77). Pathologische Daten aus Autopsien und Biopsien von Patienten mit vermuteten Rückenmarksläsionen, die später als mit einer Myelitis zusammenhängend bestätigt wurden, wurden im Rahmen der JHTMC-Fallstudien untersucht (unveröffentlichte Daten). Die betreffenden Ergebnisse bestätigen weiter, dass es sich bei der TM um einen entzündlichen Zustand handelt, der in Zusammenhang mit immunvermittelten Mechanismen steht. Alle Patienten, welche die Kriterien für eine TM-Diagnose erfüllten und bei denen Gewebeproben des Rückenmarks (Autopsie oder Biopsie) entnommen wurden, wiesen in der Tat entzündliche Veränderungen auf. Diese pathologische Auffälligkeiten schlossen in allen Fällen fokale Infiltration durch Monozyten und Lymphozyten in Segmente des Rückenmarks und perivaskulärer Räume ein, sowie eine astrogliale und mikrogliale Aktivierung (Abb. 2). Die Größenordnung und Ausdehnung dieser Entzündungsmerkmale ist unterschiedlich und hängt von den ätiologischen Faktoren und dem zeitlichen Profil der myelopathischen Veränderungen ab. Das Vorhandensein von Veränderungen der weißen Substanz, Myelinverlust und axonale Schäden sind kennzeichnend für postinfektiöse Formen von Myelitis. Bei einigen Fällen jedoch werden vorrangig der zentrale Teil des Rückenmarks, die graue Substanz und Nervenzellen in Mitleidenschaft gezogen; ein Befund, der die Ansicht stützt, TM betreffe sowohl die graue als auch die weiße

Substanz gleichermaßen. In einigen Biopsien, die in der akuten Myelitis-Phase entnommen wurden, wurde eine überwiegende Infiltration von CD4+ und CD8+ Lymphozyten bei erhöhtem Monozytenspiegel festgestellt. Biopsien, die während der subakuten Phasen myelopathischer Läsionen entnommen wurden, wiesen überwiegend Infiltration von Monozyten und phagozytischen Makrophagen auf. In manchen Fällen führen Autoimmunerkrankheiten wie SLE zu Gefäßverletzungen, die fokalisierte Ischämiebereiche im Rückenmark ohne auffällige Entzündung verursachen (78). Diese immunpathologischen Befunde bestätigen erneut, dass TM eine immunvermittelte Krankheit ist, bei der zelluläre Reaktionen und möglicherweise auch humorale Faktoren fokale Schäden im Rückenmark verursachen.

7.2 Immunpathogenese der TM

Es wird angenommen, dass die Pathogenese der TM immunvermittelt ist. Bei einem Großteil der Patienten wird dieser Mechanismus verstärkt durch Liquor-Pleozytose und den Zusammenbruch der Blut-Hirnschranke. 30-60% der idiopathischen TM-Fälle war eine respiratorische, gastrointestinale oder systemische Erkrankung vorangegangen (2-5, 7, 10, 65).

Es ist daher wahrscheinlich, dass die Entzündung und Schädigung des Rückenmarks bei TM-Patienten durch eine anomale Aktivierung des Immunsystems ausgelöst wird. Dafür wurden mehrere mögliche Mechanismen vorgeschlagen (19). Eine Reihe von Erregern bedienen sich molekularer Mimikry (z.B. Proteine, Glykolipide oder Proteoglykane) und tarnen sich als Autoantigene. Die ausgelöste Immunreaktion auf die Mimikry kann zur Aktivierung einer immunen Kreuzreaktion gegen körpereigenes Gewebe führen. Dieser Mechanismus ist wohlbekannt beim Guillain-Barré-Syndrom, einer monophasischen entzündlichen Erkrankung peripherer Nerven, die in der Regel postinfektiös auftritt (79-81). Die meisten aktuellen Untersuchungen legen diesen Mechanismus auch bei einer Reihe von entzündlichen Erkrankungen des ZNS zu Grunde (82-85). Die molekulare Mimikry kann T-Lymphozyten stimulieren und dadurch die bis dahin existierende Immuntoleranz des Eigengewebes zerstören (82). Alternativ kann die molekulare Mimikry die Entstehung von Antikörpern stimulieren, die mit Autoantigenen kreuzreagieren, was zur Bildung von Immunkomplexen und der komplement- oder zellvermittelten Schädigung von körpereigenem Gewebe führt (83-85). Diese Autoantikörper können als Antagonisten der Zellrezeptoren funktionieren und deren zelluläre Signale, Metabolismus oder Aktivität verändern (85).

Eine weitere Verbindung zwischen einer vorangegangenen Infektion und der Ausprägung von TM kann die fulminante Aktivierung von Lymphozyten durch mikrobielle Superantigene sein. Superantigene sind mikrobielle Peptide, die im Vergleich zu normalen Antigenen eine außerordentliche Fähigkeit zur Stimulation von Lymphozyten aufweisen. Die Stimulation einer großen Anzahl von Lymphozyten kann autoimmune Erkrankungen durch die Aktivierung selbstreaktiver T-Zellen-Klone auslösen (86, 87). Während über die Erstsache der ZNS-Entzündung bei TM-Patienten wenigstens einige wenige gesicherte Informationen vorliegen, so sind die Mechanismen der Gewebeschädigung bei dieser entzündlichen Erkrankung gegenwärtig vollständig unbekannt.

Wir haben kürzlich eine Reihe von Untersuchungen der Immunstörungen bei TM-Patienten durchgeführt (73, 88). Es wurde festgestellt, dass die Interleukin-6-Spiegel (IL-6) im Rückenmark von TM-Patienten signifikant höher waren als bei der Kontrollgruppe und bei MS-Patienten. Während die relativ niedrigen IL6-Spiegel bei MS-Patienten nicht mit einer Beeinträchtigung korrelierten, so war dies bei TM-Patienten genau umgekehrt: ein hoher IL6-Spiegel korrelierte signifikant und stellte ein starkes Anzeichen für Beschwerden dar. Der IL6-Spiegel im Liquor von TM-Patienten korrelierte mit Stickoxid (NO)-Metaboliten, die ebenfalls mit Beschwerden korrelierten. Wir nehmen daher an, dass eine ausgeprägtes Ansteigen des IL-6-Spiegels mit einer

Transverse Myelitis

erhöhten NO-Produktion korreliert und diese Steigerung in ursächlichem Zusammenhang zu den Gewebeschäden steht, die zu den klinischen Beschwerden der TM führen.

8. BEHANDLUNG DER TM

8.1 Intravenöse Steroide

Die intravenöse Verabreichung von Steroiden wird häufig als Behandlung bei Patienten mit akuter TM angewendet. Wenn auch keine randomisierte, placebo-kontrollierte Untersuchung existiert, die diese Behandlung untermauert, so sprechen doch Befunde bei verwandten Erkrankungen und die klinische Erfahrung dafür (89-93). Es liegen außerdem mehrere Studien kleineren Umfangs vor, die für die Verabreichung an TM-Patienten sprechen (94-97). Eine Untersuchung an fünf Kindern mit schwerer TM, denen Solumedrol (1g/1,73 m² pro Tag) für 3 bis 5 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von Prednison oral für 14 Tage verabreicht wurde, zeitigte positive Ergebnisse im Vergleich zu 10 historischen Kontrollpatienten (96). Die Patienten der mit Steroiden behandelte Gruppe erlangten ihre Gehfähigkeit nach durchschnittlich 23 Tagen wieder, gegenüber der durchschnittlich 97 Tage der Kontrollgruppe ein, die volle motorische Wiederherstellung nach 1 Jahr bei 100% vs. 20%. Es wurden keine ernsthaften nachteiligen Wirkungen der Steroidbehandlung festgestellt.

Andere Untersuchungen kamen hingegen zum Ergebnis, dass die intravenöse Verabreichung von Steroiden bei TM-Patienten nicht wirksam ist (44, 67, 98). Die signifikanteste dieser Untersuchungen (98) verglich 12 TM-Patienten, die im Zeitraum 1992-1994 behandelt worden waren und keine Steroide bekommen hatten, mit 9 Patienten, die von 1995-1997 mit Steroiden behandelt wurden. Obwohl die Autoren behaupten, dass es zwischen den Ergebnissen der beiden Gruppen keine signifikante Unterschiede gab, scheint es offensichtlich, dass die mit Steroiden behandelten TM-Patienten größere Genesungsaussichten hatten und weniger von ihnen ein negatives Ergebnis nach dem Barthel Index aufwiesen (33% gegen 67%). Die vorliegenden Erkenntnisse legen daher nahe, dass intravenöse Steroide eine gewisse Wirksamkeit besetzen, wenn sie in der akuten Phase der TM verabreicht werden. All diese Untersuchungen gingen jedoch nicht von einer rigorosen Definition der TM aus und schlossen daher mit Wahrscheinlichkeit auch Patienten mit nicht-inflammatorischen Myelopathien ein.

In unserem Zentrum werden TM-Patienten normalerweise mit Methylprednisolon (1000 mg) oder Dexamethason (200 mg) für 3 bis 5 Tage behandelt, es sei denn, es liegen gute Gründe vor, diese Therapie zu unterlassen. Die Entscheidung, weiterhin mit Steroiden zu behandeln oder eine weitere Behandlung hinzuzufügen, gründet sich meist auf die klinische Entwicklung und die MRT-Ergebnisse bei Abschluss der 5-tägigen Steroidbehandlung.

8.2 Plasmaaustausch

Ein Plasmaaustausch (*plasma exchange - PLEX*) wird oft bei Patienten mit moderater bis schwerer TM (Gehunfähigkeit, auffällig eingeschränkte vegetative Funktionen, sensible Ausfallerscheinungen der unteren Gliedmaßen) durchgeführt, wenn nach 5 bis 7 Tagen Steroidbehandlung keine nennenswerten klinischen Verbesserungen eintreten. PLEX ist nachweislich bei erwachsenen Patienten mit TM oder anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS wirksam (99-101). Indikatoren für eine gute Reaktion auf PLEX umfassen frühe Behandlung (weniger als 20 Tage nach Einsetzen der Symptome), männliches Geschlecht, sowie eine klinisch unvollkommene Schädigung (verbleibende motorischen Funktion in den unteren Gliedmaßen, intakte oder gesteigerte Reflexe) (102). In unserer Erfahrung kann PLEX eine bedeutende Zustandsverbesserung bei Patienten mit schwerer (aber unvollkommener) TM bewirken, bei denen die Behandlung mit intravenös verabreichten Steroiden nicht signifikant angeschlagen hat.

8.3 Andere immunmodulierende Behandlungen

Es liegen gegenwärtig keine gesicherten Informationen über den Einsatz anderer Behandlungsstrategien für Patienten mit akuter TM vor. Bei TM-Patienten, deren Symptome trotz intravenöser Steroidbehandlung weiter fortschreiten, wenden manche Ärzte eine intravenöse Stoßtherapie mit Cyclophosphamiden (500 - 1000 mg/m²) an. In unserem Zentrum haben wir die Erfahrung gemacht, dass manche Patienten sehr gut auf intravenöse Cyclophosphamide reagieren. Diese Behandlung sollte daher weiterhin in Betracht gezogen werden, während Ergebnisse placebo-kontrollierter Untersuchungen noch ausstehen. Cyclophosphamide sollten in jedem Fall unter der Aufsicht eines erfahrenen onkologischen Teams verabreicht werden und das Pflegepersonal sollte aufmerksam nach Anzeichen von hämorrhagischer Zystitis und Zytopenie Ausschau halten.

Die Liquorfiltration ist eine neue, in den USA noch nicht zugelassene Methode, bei der Entzündungsfaktoren (einschließlich Zellen, Komplement, Zytokinen und Antikörpern) aus dem Liquor gefiltert werden, bevor dieser dem Patienten wieder zugeführt wird. In einer randomisierten Studie, bei der die Liquorfiltration dem Plasmaaustausch für AIDP gegenübergestellt wurde, erwies sich die Liquorfiltration als besser tolerierbar und mindestens genauso wirksam (103). Klinische Tests der Liquorfiltration werden gegenwärtig begonnen.

Bei einer kleinen Untergruppe von Patienten mit wiederkehrender TM sollte eine chronisch immunmodulierende Therapie in Betracht gezogen werden. Obwohl das ideale Therapieregime unbekannt ist, wenden wir eine zweijährige orale immunmodulierende Behandlung bei Patienten an, die zwei oder mehr eindeutig unterscheidbare TM-Schübe hatten. In der Regel wird den Patienten eine Behandlung mit Azathioprin (150-200 mg/Tag), Methotrexat (15-20 mg/Woche) oder Mycophenolat (2-3 g/kg/Tag) angeboten, auch oral eingenommene Cyclophosphamide (2 g/kg/Tag) können bei Patienten mit systemischen Entzündungserkrankungen eingesetzt werden. Bei all diesen Medikamenten müssen die Patienten dauerhaft auf Transaminasenerhöhung und Leukopenien kontrolliert werden.

8.4 Langzeitbehandlung

Viele TM-Patienten brauchen rehabilitative Pflege, um sekundären Komplikationen durch Bewegungsmangel vorzubeugen und ihre funktionalen Fähigkeiten zu verbessern. Es ist wichtig, im Verlauf der Genesung früh mit Beschäftigungstherapie und physikalischer Therapie zu beginnen, um die in Folge von Bewegungsmangel auftretenden dermatologischen Probleme und der Kontraktur von Weichteilen entgegenzuwirken, die zu Bewegungseinschränkungen führen können. Die Prinzipien der Rehabilitation sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengefasst. In der ersten Genesungsphase ist Familienbetreuung wichtig, um eine Strategie für den Umgang mit den Schwierigkeiten bei der Wiedereingliederung entwickeln zu können. Die Anpassung und Vorbereitung von Schienen zur passiven Stützung in optimaler Position der Glieder, die nicht aktiv bewegt werden können, ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung in dieser Phase.

Die Langzeitbehandlung der TM erfordert Aufmerksamkeit in einer ganzen Reihe von Bereichen. Das sind die Folgeerscheinungen jeder Rückenmarksschädigung, zu der auch die TM gehört. Zu den chronischen medizinischen Problemen kommen die andauernden Schwierigkeiten bei der Beschaffung der nötigen Apparate, die Wiedereingliederung in die Schule für Kinder und in die Gemeinschaft für alle Patienten, sowie das Zurechtkommen mit den psychologischen Auswirkungen des Zustands für die Patienten und deren Familien.

Spastizität ist häufig ein sehr ernstes Problem. Das Hauptziel lautet Flexibilität bewahren, durch regelmäßige aktive Dehnungsübungen und passive Dehnung über einen längeren Zeitraum durch Stützapparate. Die Stützapparate werden in der Regel an Knöcheln, Handgelenken oder Ellbogen angewandt. Ein

Transverse Myelitis

Tabelle 6: Langfristige Behandlung chronischer TM-Patienten Frühphase

Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> Rehabilitation ist fundamental stationäre Rehabilitation ist dringend angeraten tägliche Therapie auf dem Trockenen oder im Wasser für 8-12 Wochen Einnehmen aufrechter Haltung täglich 45-90 Minuten, falls erforderlich mit Gehhilfe/Stützvorrichtung Knochendensitometrie; Vitamin D, Kalzium nach Anzeichen für Depression Ausschau halten, die zu einer Vernachlässigung der physischen Therapie führen können
Blase	<ul style="list-style-type: none"> feststellen, ob der Patient spontan harnlassen kann Crede-Behandlung (Massage des unteren Abdomens zur Einleitung des Harnlassens) vermeiden, da möglicherweise gefährlich Harnrest in der Blase nach dem Harnlassen kontrollieren (wenn >80cm³ saubere intermittierende Katheterisierung in Betracht ziehen (Ziel: Volumen < 400 cm³) Miktionsurogramm in der akuten Phase nicht erforderlich Anticholinergika bei Überaktivität des Harnaustreibermuskels Preiselbeersaft zur Urinsäuerung
Stuhlgang	<ul style="list-style-type: none"> Ballaststoffreiche Diät Erhöhte Flüssigkeitseinnahme Digitale Entstopfung Behandlung mit: Colace, Senokot, Dulcolax, Docusat, Bisacodyl in Wasserbasis, Miralax, Einläufe mit Mineralölen
Schwächezustände	<ul style="list-style-type: none"> Programme zur Stärkung der schwächeren Muskeln passive und aktive Förderung der Beweglichkeit (ROM) physikalische Therapeuten und Beschäftigungstherapeuten konsultieren Schienen und Stützapparate wenn angebracht
Schmerzen und Missempfindungen	<ul style="list-style-type: none"> Beweglichkeitsübungen Gabapentin Carbamazepin Nortriptylin Tramadol BTM vermeiden
Krämpfe	<ul style="list-style-type: none"> Beweglichkeitsübungen Wassertherapie Baclofen Tizanidin Diazepam Botulinum-Toxin Tiagabin

Rehabilitation in Frühphase (Wochen bis Monate)

Tabelle 7: Langfristige Behandlung chronischer TM-Patienten Spätphase

Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> sekundäre Komplikationen vermeiden Patienten mit hohen/schweren Schäden auf Skoliose untersuchen Röntgenuntersuchung des Rückens mit serieller Flexion/Extension zur Verfolgung des Winkels Hautpflege um Degeneration zu vermeiden Erschöpfungszustände behandeln: Amantidin, Methylphenidat, Modafinil, CoQ10 Knochendensitometrie; Vitamin D, Kalzium, Behandlung mit Biphosphonaten nach Anzeichen für Depression Ausschau halten, behandeln
Blase	<ul style="list-style-type: none"> Urodynamische Untersuchung (Reizungen, Abflussstörungen) Anticholinergika bei Überaktivität des Harnaustreibermuskels; Ditropan oder Detrol mit verzögerter Wirkung Adrenergischer Blocker bei Funktionsstörung des Schließmuskel; Flomax usw. Saubere intermittierende Katheterisierung ist langfristig möglich Preiselbeersaft oder Vitamin C zur Urinsäuerung Stimulation des Sakralnervs in Betracht ziehen
Stuhlgang	<ul style="list-style-type: none"> Ballaststoffreiche Diät Erhöhte Flüssigkeitsaufnahme Digitale Entstopfung Behandlung mit: Colace, Senokot, Dulcolax, Docusat, Bisacodyl in Wasserbasis, Miralax, Einläufe mit Mineralölen
Sexualstörungen	<ul style="list-style-type: none"> Phosphodiesterase-V-Inhibitoren
Schwächezustände	<ul style="list-style-type: none"> Programme zur Stärkung der schwächeren Muskeln passive und aktive Förderung der Beweglichkeit (ROM) Schienen und Stützapparate wenn angebracht Fortgesetzte physikalische Therapie/ Wassertherapie Gehhilfen bei Gehschwierigkeiten Einnehmen aufrechter Haltung täglich 45-90 Minuten, mit Gehhilfe/Stützvorrichtung falls erforderlich Orthopädische Untersuchung bei Gelenkstörungen
Schmerzen und Missempfindungen	<ul style="list-style-type: none"> Beweglichkeitsübungen Gabapentin Carbamazepin Nortriptylin Tramadol örtliche Anwendung von Lidocain (Pflaster oder Creme) Baclofen intrathekal oder Opioide
Krämpfe	<ul style="list-style-type: none"> Beweglichkeitsübungen Wassertherapie Baclofen Tizanidin Diazepam Botulinum-Toxin Tiagabin Baclofen intrathekal, Versuch

Rehabilitation in Spätphase (Monate bis Jahre)

Transverse Myelitis

angemessenes Programm zur Kräftigung der schwächeren der spastischen Muskeln, die auf ein Gelenk einwirken und ein aerobisches Trainings- oder Konditionsregime sind ebenfalls angebracht. Die Behandlung wird durch flankierende Maßnahmen unterstützt, zu denen die Verabreichung von spastizitätsmindernden Medikamenten (z.B. Diazepam, Baclofen, Dantrolen, Tiagabin), therapeutische Botulinumtoxininjektionen und Dehnung durch wechselnde Stützverbände ("serial casting") gehören. Das therapeutische Ziel besteht darin, die Fähigkeit des Patienten, häufige tägliche Abläufe (Essen, Anziehen, Baden, Hygiene, Bewegung) besser zu bewältigen, die verfügbare Bewegungsfähigkeit der Gelenke zu verbessern, wirkungsvolle Ersatztechniken zu lernen und Schmerzen zu lindern.

Ein weiterer wesentlicher Bereich betrifft die wirksame Behandlung der Darm- und Blasenfunktion. Eine ballaststoffreiche Diät, ausreichende und rechtzeitige Flüssigkeitszufuhr, Medikamente zur Regulierung des Stuhlgangs und sauberer intermittierender Katheterismus sind die wesentlichen Bestandteile der Behandlung. Regelmäßige Untersuchungen durch medizinische Urodynamik-Spezialisten und Anpassung der Stuhlgang-Behandlung werden empfohlen, um potentiell ernste Komplikationen zu vermeiden.

9. SPEKULATIONEN ÜBER DIE BEHANDLUNG VON TM IN DER ZUKUNFT

Die Arbeit der letzten Jahre hat begonnen, fundamentale Immunauffälligkeiten bei Patienten mit TM und verwandten neuroimmunologischen Erkrankungen aufzudecken. Die Ausbildung von Autoantikörpern und das Vorhandensein auffällig hoher Zytokinespiegel im Rückenmark sind wahrscheinlich maßgebliche immunpathogene Ereignisse bei zahlreichen TM-Patienten. Da TM ein heterogenes Syndrom ist, das mit unterschiedlichen pathologischen Erscheinungsformen in Verbindung gebracht wird, haben die neueren Klassifikationsansätze versucht, Patienten zu identifizieren, die wahrscheinlich ähnliche immunpathogene Ereignisse aufweisen. Während die gegenwärtigen Therapien zu einem Großteil unspezifisch sind, werden die Therapien der Zukunft spezifischer auf diese kritischen immunpathogenen Ereignisse der TM abzielen können. Die in Entwicklung befindlichen Strategien werden beispielsweise Autoantikörper und das Antigen, auf das sie reagieren, mit größerer Effektivität identifizieren (104, 105), wodurch es möglich werden sollte, spezifische Targets zu entwickeln, um die Wirkung dieser Autoantikörper zu unterbinden. Außerdem existieren bereits etliche Ansätze und weitere befinden sich gegenwärtig in der Entwicklung, welche die Veränderung spezifischer Zytokinprofile oder die Auswirkungen dieser Zytokine auf das Nervensystem zum Ziel haben. Eine warnende Note schlagen neuere Untersuchungen über die Tumor-Nekrose-Faktor- α -Modulation bei Patienten mit Multipler Sklerose oder systemischen rheumatologischen Erkrankungen an: eine paradoxe Demyelinisierung kann durch die TNF- α -Reduktion im Blut ausgelöst werden (106). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass sekundäre Alterationen der Immunfunktion als Reaktion auf die Blockierung einer beliebigen einzelnen Leitungsbahn auftreten können und dass ein "Cocktail-Ansatz", der auf die Blockierung mehrerer entzündungsfördernder Leitungsbahnen abzielt, die ideale Lösung darstellt.

10. SCHLUSSFOLGERUNGEN

TM ist ein klinisches Syndrom, das durch die fokale Entzündung des Rückenmarks verursacht wird. Viele Fälle sind postinfektiöser Natur und es wird vermutet, dass sie von einer vorübergehenden Anomalie des Immunsystems verursacht werden, welche zur Schädigung eines fokalen Bereichs im Rückenmark führt. Neuere Untersuchungen haben die Notwendigkeit unterstrichen, TM nach dem Vorliegen von Nachweisen für eine systemische oder multifokale Erkrankung des ZNS zu klassifizieren. Von gewichtigem Vorteil dabei können unterschied-

liche Behandlungsstrategien sein, die man Patienten mit unterschiedlichen Formen von TM anbieten kann. Wenn auch die Ursachen der TM noch unklar sind, so weisen neuere Forschungsergebnisse auf spezifische Zytokinstörungen hin, die mit Wahrscheinlichkeit zur andauernden Behinderung beitragen. Patienten leiden oft unter andauernder Behinderung, die durch die Schädigung von motorischen, sensiblen oder vegetativen Nervenzellen im Rückenmark verursacht ist. Die Forschung wird sich konzentrieren auf die Definition der Auslöser der Immunsystemstörungen, auf die Effektormechanismen, welche die anomale Immunreaktion verbreiten, sowie auf die zellulären Schädigungsbahnen, die durch die entzündliche Reaktion im Rückenmark ausgelöst werden. Das kann uns in die Lage versetzen, Patienten, die von TM bedroht sind, frühzeitig zu erkennen, die schädigenden Aspekte der Immunreaktion gezielt zu behandeln und/oder neuroprotektive Behandlungen anzubieten, welche die neuralen Schäden, die durch die Entzündung ausgelöst werden, in Grenzen halten können.

11. DANKSAGUNG

Die Autoren bedanken sich bei der Transverse Myelitis Association (TMA) und dessen Vorsitzenden Sanford Siegel für deren Mitwirkung und Unterstützung. Die TMA erfüllt eine Rolle von grundlegender Bedeutung sowohl für die TM-Gemeinschaft als auch für die Forscher, die versuchen, diese Erkrankung zu verstehen und zu behandeln. Wir bedanken uns außerdem für die finanzielle Unterstützung des Johns Hopkins TM-Zentrums durch Bruce Downey, die Katie Sandler Stiftung für TM-Forschung und die Claddagh Stiftung.

12. LITERATUR

1. Transverse Myelitis Consortium Working Group: Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 59, 499-505 (2002)
2. Berman, M. Feldman, S. Alter, M. Zilber, N. & E. Kahana: Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 31, 966-971 (1981)
3. Jeffery, D.R. Mandler, R.N. & L.E. Davis: Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 50, 532-535 (1993)
4. Christensen, P.B. Wermuth, L. Hinge, H.H. & K. Bomers: Clinical course and long-term prognosis of acute transverse myelopathy. *Acta Neurol Scand* 81, 431-435 (1990)
5. P.H. Altrocchi: Acute Transverse Myelopathy. *Arch Neurol* 9, 21-29 (1963)
6. Misra, U.K. Kalita, J. & S. Kumar: A clinical, MRI and neurophysiological study of acute transverse myelitis. *J Neurol Sci* 138, 150-156 (1996)
7. Lipton, H.L. & R.D. Teasdall: Acute transverse myelopathy in adults. A follow-up study. *Arch Neurol* 28, 252-257 (1973)
8. Sakakibara, R. Hattori, T. Yasuda, K. & T. Yamanishi: Micturition disturbance in acute transverse myelitis. *Spinal Cord* 34, 481-485 (1996)
9. Lucchinetti, C.F. Brueck, W. Rodriguez, M. & H. Lassmann: Multiple sclerosis: lessons from neuropathology. *Semin Neurol* 18, 337-349 (1998)

Transverse Myelitis

10. Ropper, A.H. & D.C. Poskanzer: The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 4, 51-59 (1978)
11. Tippett, D.S. Fishman, P.S. & H.S. Panitch: Relapsing transverse myelitis. *Neurology* 41, 703-706 (1991)
12. Pandit, L. & S. Rao: Recurrent myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 336-338 (1996)
13. Oomes, P.G. Jacobs, B.C. Hazenberg, M.P. Banffer, J.R. & F.G. Van der Meche: Anti-GM1 IgG antibodies and Campylobacter bacteria in Guillain-Barre syndrome: evidence of molecular mimicry. *Ann Neurol* 38, 170-175 (1995)
14. Jacobs, B.C. Hazenberg, M.P. Van Doorn, P.A. Endtz, H.P. & F.G. Van der Meche: Cross-reactive antibodies against gangliosides and Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barre or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 175, 729-733 (1997)
15. Nachamkin, I. Ung, H. Moran, A.P. Yoo, D. Prendergast, M.M. Nicholson, M.A. Sheikh, K. Ho, T. Asbury, A.K. McKhann, G.M. & J.W. Griffin: Ganglioside GM1 mimicry in Campylobacter strains from sporadic infections in the United States. *J Infect Dis* 179, 1183-1189 (1999)
16. Jorens, P.G. VanderBorghet, A. Ceulemans, B. Van Bever, H.P. Bossaert, L.L. Ieven, M. Goossens, H. Parizel, P.M. Van Dijk, H. Raus, J. & P. Stinissen: Encephalomyelitis-associated antimyelin autoreactivity induced by streptococcal exotoxins. *Neurology* 54, 1433-1441 (2000)
17. Kornhuber, M.E. Ganz, C. Lang, R. Brill, T. & W. Schmahl: Focal encephalitis in the Lewis rat induced by intracerebral enterotoxin superantigen and amplified by activated intravenous splenocytes. *Neurosci Lett* 324, 93-96 (2002)
18. Eugster, H.P. Frei, K. Winkler, F. Koedel, U. Pfister, W. Lassmann, H. & A. Fontana: Superantigen overcomes resistance of IL-6-deficient mice towards MOG-induced EAE by a TNFR1 controlled pathway. *Eur J Immunol* 31, 2302-2312 (2001)
19. Kerr, D.A. & H. Ayetey: Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Curr Opin Neurol* 15, 339-347 (2002)
20. Husby, G. van, d.R., I. Zabriskie, J.B. Abdin, Z.H. & R.C. Williams Jr: Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 144, 1094-1110 (1976)
21. Church, A.J. Cardoso, F. Dale, R.C. Lees, A.J. Thompson, E.J. & G. Giovannoni: Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology* 59, 227-231 (2002)
22. Chong, J.Y. Rowland, L.P. & R.D. Utiger: Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 60, 164-171 (2003)
23. E.J. Dropcho: Remote neurologic manifestations of cancer. *Neurol Clin* 20, 85-122, vi (2002)
24. Vianello, M. Tavalato, B. & B. Giometto: Glutamic acid decarboxylase autoantibodies and neurological disorders. *Neurol Sci* 23, 145-151 (2002)
25. J. Lindstrom: Autoimmune diseases involving nicotinic receptors. *J Neurobiol* 53, 656-665 (2002)
26. Lucchinetti, C.F. Mandler, R.N. McGavern, D. Bruck, W. Gleich, G. Ransohoff, R.M. Trebst, C. Weinshenker, B. Wingerchuk, D. Parisi, J.E. & H. Lassmann: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125, 1450-1461 (2002)
27. Pignone, A. Fiori, G. Del Rosso, A. Generini, S. & M. Matucci-Cerinic: The pathogenesis of inflammatory muscle diseases: on the cutting edge among the environment, the genetic background, the immune response and the dysregulation of apoptosis. *Autoimmun Rev* 1, 226-232 (2002)
28. Nagai, M. & M. Osame: Human T-cell lymphotropic virus type I and neurological diseases. *J Neurovirol* 9, 228-235 (2003)
29. S. Jacobson: Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis* 186 Suppl 2, S187-S192 (2002)
30. H.C. Bastian: Special diseases of the spinal cord. 1, 1479-1483 (1882)
31. T.M. Rivers: Viruses. *JAMA* 92, 1147-1152 (1929)
32. E.R. Ford: The nervous complications of measles: with a summary of literature and publications of 12 additional case reports. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital* 43, 140-184 (1928)
33. Morris, M.H. & A. Robbins: Acute infectious myelitis following rubella. *The Journal of Pediatrics* 23, 365-367 (1943)
34. L.A. Senseman: Myelitis complicating measles. *Archives of Neurology and Psychiatry* 53, 309-312 (1945)
35. A.I. Suchett-Kaye: Acute transverse myelitis complicating pneumonia. *The Lancet* 255, 417-(1948)
36. de Seze, J. Stojkovic, T. Breteau, G. Lucas, C. Michon- Pasturel, U. Gauvrit, J.Y. Hachulla, E. Mounier-Vehier, F. Pruvo, J.P. Leys, D. Destee, A. Hatron, P.Y. & P. Vermersch: Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 124, 1509-1521 (2001)
37. Vitali, C. Bombardieri, S. Moutsopoulos, H.M. Coll, J. Gerli, R. Hatron, P.Y. Kater, L. Kontinen, Y.T. Manthorpe, R. Meyer, O. Mosca, M. Ostuni, P. Pellerito, R.A. Pennec, Y. Porter, S.R. Richards, A. Sauvezie, B. Schiodt, M. Sciuto, M. Shoenfeld, Y. Skopouli, F.N. Smolen, J.S. Soromenho, F. Tishler, M. & M.J. Wattiaux: Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 55, 116-121 (1996)
38. Lockshin, M.D. Sammaritano, L.R. & S. Schwartzman: Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 43, 440-443 (2000)
39. Tan, E.M. Cohen, A.S. Fries, J.F. Masi, A.T. McShane, D.J. Rothfield, N.F. Schaller, J.G. Talal, N. & R.J. Winchester: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25, 1271-1277 (1982)
40. Rudick, R.A. French, C.A. Breton, D. & G.W. Williams: Relative diagnostic value of cerebrospinal fluid kappa chains in MS: comparison with other immunoglobulin tests. *Neurology* 39, 964-968 (1989)
41. Hung, K.L. Chen, W.C. & C.S. Huang: Diagnostic value of cerebrospinal fluid immunoglobulin G (IgG) in pediatric neurological diseases. *J Formos Med Assoc* 90, 1055-1059 (1991)
42. Jacobs, L.D. Beck, R.W. Simon, J.H. Kinkel, R.P. Brownschidle, C.M. Murray, T.J. Simonian, N.A. Slasor, P.J. & A.W. Sandrock: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first

Transverse Myelitis

- demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 343, 898-904 (2000)
43. B. Wilske: Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33, 114-119 (2002)
44. Knebusch, M. Strassburg, H.M. & K. Reiners: Acute transverse myelitis in childhood: nine cases and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 40, 631-639 (1998)
45. Ferch, R.D. Morgan, M.K. & W.R. Sears: Spinal arteriovenous malformations: a review with case illustrations. *J Clin Neurosci* 8, 299-304 (2001)
46. Moriarity, J.L. Clatterbuck, R.E. & D. Rigamonti: The natural history of cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 10, 411-417 (1999)
47. R.J. Wityk: Dural arteriovenous fistula of the spinal cord: an uncommon cause of myelopathy. *Semin Neurol* 16, 27-32 (1996)
48. Schreck, R.I. Manion, W.L. Kambin, P. & M. Sohn: Nucleus pulposus pulmonary embolism. A case report. *Spine* 20, 2463-2466 (1995)
49. Bots, G.T. Wattendorff, A.R. Buruma, O.J. Roos, R.A. & L.J. Endtz: Acute myelopathy caused by fibrocartilaginous emboli. *Neurology* 31, 1250-1256 (1981)
50. Toro, G. Roman, G.C. Navarro-Roman, L. Cantillo, J. Serrano, B. & I. Vergara: Natural history of spinal cord infarction caused by nucleus pulposus embolism. *Spine* 19, 360-366 (1994)
51. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 5-1991. A 61-year-old woman with an abrupt onset of paralysis of the legs and impairment of the bladder and bowel function. *N Engl J Med* 324, 322-332 (1991)
52. Okada, S. & R. Okeda: Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology* 21, 247-265 (2001)
53. Liu, C.Y. Yim, B.T. & A.J. Wozniak: Anticoagulation therapy for radiation-induced myelopathy. *Ann Pharmacother* 35, 188-191 (2001)
54. Glantz, M.J. Burger, P.C. Friedman, A.H. Radtke, R.A. Massey, E.W. & S.C. Schold, Jr: Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 44, 2020-2027 (1994)
55. Asamoto, S. Sugiyama, H. Doi, H. Iida, M. Nagao, T. & K. Matsumoto: Hyperbaric oxygen (HBO) therapy for acute traumatic cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 38, 538-540 (2000)
56. Calabro, F. & J.R. Jinkins: MRI of radiation myelitis: a report of a case treated with hyperbaric oxygen. *Eur Radiol* 10, 1079-1084 (2000)
57. Angibaud, G. Ducasse, J.L. Baille, G. & M. Clanet: [Potential value of hyperbaric oxygenation in the treatment of post-radiation myelopathies]. *Rev Neurol (Paris)* 151, 661-666 (1995)
58. Ford, B. Tampieri, D. & G. Francis: Long-term followup of acute partial transverse myelopathy. *Neurology* 42, 250-252 (1992)
59. Miller, D.H. Ormerod, I.E. Rudge, P. Kendall, B.E. Moseley, I.F. & W.I. McDonald: The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord. *Ann Neurol* 26, 635-639 (1989)
60. Ungurean, A. Palfi, S. Dibo, G. Tiszlavicz, L. & L. Vecsei: Chronic recurrent transverse myelitis or multiple sclerosis. *Funct Neurol* 11, 209-214 (1996)
61. Scott, T.F. Bhagavatula, K. Snyder, P.J. & C. Chieffe: Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. *Neurology* 50, 429-433 (1998)
62. Bakshi, R. Kinkel, P.R. Mechtler, L.L. Bates, V.E. Lindsay, B.D. Esposito, S.E. & W.R. Kinkel: Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: comparison between patients with and without multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 5, 35-48 (1998)
63. McDonald, W.I. Compston, A. Edan, G. Goodkin, D. Hartung, H.P. Lublin, F.D. McFarland, H.F. Paty, D.W. Polman, C.H. Reingold, S.C. Sandberg-Wollheim, M. Sibley, W. Thompson, A. van den, N.S. Weinshenker, B.Y. & J.S. Wolinsky: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50, 121-127 (2001)
64. O'Riordan, J.I. Losseff, N.A. Phatouros, C. Thompson, A.J. Moseley, I.F. MacManus, D.G. McDonald, W.I. & D.H. Miller: Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 353-357 (1998)
65. Paine, R.S. & R.K. Byers: Transverse myelopathy in childhood. *AMA American Journal of Diseases of Children* 85, 151-163 (1968)
66. Pidcock F. Krishnan C & D.A. Kerr: Acute transverse myelitis in childhood: Center based analysis of 40 children. (*Manuscript in review*) (2003)
67. Dunne, K. Hopkins, I.J. & L.K. Shield: Acute transverse myelopathy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 28, 198-204 (1986)
68. Burns, A.S. Rivas, D.A. & J.F. Ditunno: The management of neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord injury. *Spine* 26, S129-S136 (2001)
69. DasGupta, R. & C.J. Fowler: Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. *Curr Opin Neurol* 15, 271-278 (2002)
70. Patten, S.B. & L.M. Metz: Depression in multiple sclerosis. *Psychother Psychosom* 66, 286-292 (1997)
71. al Deeb, S.M. Yaqub, B.A. Bruyn, G.W. & N.M. Biary: Acute transverse myelitis. A localized form of postinfectious encephalomyelitis. *Brain* 120 (Pt 7), 1115-1122 (1997)
72. Hummers, L.K. Krishnan, C. Casciola-Rosen, L. Rosen, A. Morris, S. Mahoney, J.A. Kerr, D.A. & E.M. Wigley: Recurrent Transverse Myelitis Associates with Anti-Ro (SSA) Autoantibodies. *Neurology* (2003) (in press)
73. Kaplin, A.I. Krishnan, C. Darman, J.S. Deshpande, D.M. Harper, J.M. Shats, I. Pardo, C.A. Gijbels, K. Calabresi, P.A. & D.A. Kerr: Spinal Fluid Interleukin-6 Levels in Transverse Myelitis: Correlation with Nitric oxide generation and Clinical Disability. *Lancet* (2003) (in review)
74. Irani, D.N. & D.A. Kerr: 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute transverse myelitis. *Lancet* 355, 901-902 (2000)
75. Nagaswami, S. Kepes, J. Foster, D.B. & S.W. Twemlow: Necrotizing myelitis: a clinico-pathologic report of two cases associated with diplococcus pneumoniae and mycoplasma pneu-

Transverse Myelitis

- moniae infections. *Trans Am Neurol Assoc* 98, 290-292 (1973)
76. Mirich, D.R. Kucharczyk, W. Keller, M.A. & J. Deck: Subacute necrotizing myelopathy: MR imaging in four pathologically proved cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 12, 1077-1083 (1991)
77. Katz, J.D. & A.H. Ropper: Progressive necrotic myelopathy: clinical course in 9 patients. *Arch Neurol* 57, 355-361 (2000)
78. de Macedo, D.D. de Mattos, J.P. & T.M. Borges: [Transverse myelopathy and systemic lupus erythematosus. Report of a case and review of the literature]. *Arq Neuropsiquiatr* 37, 76-84 (1979)
79. Goodyear, C.S. O'Hanlon, G.M. Plomp, J.J. Wagner, E.R. Morrison, I. Veitch, J. Cochrane, L. Bullens, R.W. Molenaar, P.C. Conner, J. & H.J. Willison: Monoclonal antibodies raised against Guillain-Barre syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest* 104, 697-708 (1999)
80. Plomp, J.J. Molenaar, P.C. O'Hanlon, G.M. Jacobs, B.C. Veitch, J. Daha, M.R. Van Doorn, P.A. Van der Meche, F.G. Vincent, A. Morgan, B.P. & H.J. Willison: Miller Fisher anti-GQ1b antibodies: alpha-latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 45, 189-199 (1999)
81. O'Hanlon, G.M. Paterson, G.J. Veitch, J. Wilson, G. & H.J. Willison: Mapping immunoreactive epitopes in the human peripheral nervous system using human monoclonal anti-GM1 ganglioside antibodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 95, 605-616 (1998)
82. Olson, J.K. Eagar, T.N. & S.D. Miller: Functional activation of myelin-specific T cells by virus-induced molecular mimicry. *J Immunol* 169, 2719-2726 (2002)
83. Levin, M.C. Lee, S.M. Kalume, F. Morcos, Y. Dohan, E.C., Jr. Hasty, K.A. Callaway, J.C. Zunt, J. Desiderio, D. & J.M. Stuart: Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nat Med* 8, 509-513 (2002)
84. Williamson, R.A. Burgoon, M.P. Owens, G.P. Ghausi, O. Leclerc, E. Firme, L. Carlson, S. Corboy, J. Parren, P.W. Sanna, P.P. Gilden, D.H. & D.R. Burton: Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal B cell response in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 1793-1798 (2001)
85. DeGiorgio, L.A. Konstantinov, K.N. Lee, S.C. Hardin, J.A. Volpe, B.T. & B. Diamond: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 7, 1189-1193 (2001)
86. Kotzin, B.L. Leung, D.Y. Kappler, J. & P. Marrack: Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol* 54, 99-166 (1993)
87. Vanderlugt, C.L. Begolka, W.S. Neville, K.L. Katz-Levy, Y. Howard, L.M. Eagar, T.N. Bluestone, J.A. & S.D. Miller: The functional significance of epitope spreading and its regulation by co-stimulatory molecules. *Immunol Rev* 164, 63-72 (1998)
88. Kaplin, A.I. Krishnan, C. Backovic, S. Calabresi, P.A. & D.A. Kerr: Interleukin-6 mediates inflammatory spinal cord injury by stimulating nitric oxide production. *Nature Medicine* (2003) (in review)
89. Elovaara, I. Lalla, M. Spare, E. Lehtimäki, T. & P. Dastidar: Methylprednisolone reduces adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid in patients with MS. *Neurology* 51, 1703-1708 (1998)
90. Sellebjerg, F. Christiansen, M. Jensen, J. & J.L. Frederiksen: Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 7, 281-289 (2000)
91. Williams, C.S. Butler, E. & G.C. Roman: Treatment of myelopathy in Sjogren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 58, 815-819 (2001)
92. Dumas, J.L. Valeyre, D. Chapelon-Abrieu, C. Belin, C. Piette, J.C. Tandjaoui-Lambiotte, H. Brauner, M. & D. Goldlust: Central nervous system sarcoidosis: follow-up at MR imaging during steroid therapy. *Radiology* 214, 411-420 (2000)
93. Bracken, M.B. Shepard, M.J. Collins, W.F. Holford, T.R. Young, W. Baskin, D.S. Eisenberg, H.M. Flamm, E. Leo-Summers, L. & J. Maroon: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 322, 1405-1411 (1990)
94. Defresne, P. Meyer, L. Tardieu, M. Scalais, E. Nuttin, C. De Bont, B. Loftus, G. Landrieu, P. Kadhim, H. & G. Sebire: Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 272-274 (2001)
95. Lahat, E. Pillar, G. Ravid, S. Barzilay, A. Etzioni, A. & E. Shahar: Rapid recovery from transverse myelopathy in children treated with methylprednisolone. *Pediatr Neurol* 19, 279-282 (1998)
96. Sebire, G. Hollenberg, H. Meyer, L. Huault, G. Landrieu, P. & M. Tardieu: High dose methylprednisolone in severe acute transverse myelopathy. *Arch Dis Child* 76, 167-168 (1997)
97. Kennedy, P.G. & A.I. Weir: Rapid recovery of acute transverse myelitis treated with steroids. *Postgrad Med J* 64, 384-385 (1988)
98. Kalita, J. & U.K. Misra: Is methyl prednisolone useful in acute transverse myelitis? *Spinal Cord* 39, 471-476 (2001)
99. B.G. Weinschenker: Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *J Clin Apheresis* 16, 39-42 (2001)
100. B.G. Weinschenker: Therapeutic plasma exchange for acute inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system. *J Clin Apheresis* 14, 144-148 (1999)
101. Weinschenker, B.G. O'Brien, P.C. Petterson, T.M. Noseworthy, J.H. Lucchinetti, C.F. Dodick, D.W. Pineda, A.A. Stevens, L.N. & M. Rodriguez: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46, 878-886 (1999)
102. Keegan, M. Pineda, A.A. McClelland, R.L. Darby, C.H. Rodriguez, M. & B.G. Weinschenker: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: Predictors of response. *Neurology* 58, 143-146 (2002)
103. Wollinsky, K.H. Hulser, P.J. Brinkmeier, H. Aulkemeyer, P. Bossenecker, W. Huber-Hartmann, K.H. Rohrbach, P. Schreiber, H. Weber, F. Kron, M. Buchele, G. Mehrkens, H.H. Ludolph, A.C. & R. Rudel: CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barre syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 57, 774-780 (2001)
104. Robinson, W.H. Steinman, L. & P.J. Utz: Protein arrays for auto-antibody profiling and fine-specificity mapping. *Proteomics* 3, 2077-2084 (2003)
105. Robinson, W.H. Fontoura, P. Lee, B.J. de Vegvar, H.E. Tom, J. Pedotti, R. DiGennaro, C.D. Mitchell, D.J. Fong, D. Ho, P.P. Ruiz, P.J. Mavrikakis, E. Stevens, D.B. Bernard, C.C. Martin, R. Kuchroo, V.K.

Transverse Myelitis

- van Noort, J.M. Genain, C.P. Amor, S. Olsson, T. Utz, P.J. Garren, H. & L. Steinman: Protein microarrays guide tolerizing DNA vaccine treatment of autoimmune encephalomyelitis. *Nat Biotechnol* 21, 1033-1039 (2003)
106. Mohan, N. Edwards, E.T. Cupps, T.R. Oliverio, P.J. Sandberg, G. Crayton, H. Richert, J.R. & J.N. Siegel: Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 44, 2862-2869 (2001)
107. Mastaglia, F.L. & B.A. Phillips: Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 28, 723- 741 (2002)
108. R.A. Hughes: Management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Drugs* 63, 275-287 (2003)
109. M.C. Dalakas: Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 59, S13- S21 (2002)
110. J.W. Chan: Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm* 10, 161-186 (2002)
111. Darnell, R.B. & J.B. Posner: Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 349, 1543-1554 (2003)
112. Bataller, L. & J. Dalmau: Paraneoplastic neurologic syndromes: approaches to diagnosis and treatment. *Semin Neurol* 23, 215-224 (2003)
113. R.C. Dale: Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 14, 90-95 (2003)
114. Granata, T. Gobbi, G. Spreafico, R. Vigeveno, F. Capovilla, G. Ragona, F. Freri, E. Chiapparini, L. Bernasconi, P. Giordano, L. Bertani, G. Casazza, M. Dalla, B.B. & L. Fusco: Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis. *Neurology* 60, 422-425 (2003)
115. Bien, C.G. Widman, G. Urbach, H. Sassen, R. Kuczaty, S. Wiestler, O.D. Schramm, J. & C.E. Elger: The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 125, 1751-1759 (2002)

Schlüsselbegriffe:

Transverse myelopathy, Transverse myelitis, Neuroimmunologic disorders, Interleukin-6, Review

Korrespondenzanschrift:

Chitra Krishnan, M.H.S., Johns Hopkins Transverse Myelitis Center, Path 627 C, 600 N. Wolfe Street, Baltimore, MD 21287, Tel: 410-955-3129, Fax: 410-502-6736, E-mail: ckrishn1@jhmi.edu