

# Akute transverse Myelitis – ein Vorschlag zu Diagnosekriterien und Krankheitsbeschreibung

Arbeitsgruppe des Transverse Myelitis Consortium\*

**Kurzfassung**—Die akute transverse Myelitis (ATM) ist eine fokale Entzündung des Rückenmarks, die motorische, sensorische und vegetative Funktionsstörungen zur Folge hat. In diesem Beitrag werden eine Reihe einheitlicher diagnostischer Kriterien und eine einheitliche Krankheitsbeschreibung für ATM vorgestellt, um die Verwirrung zu vermeiden, die sich bei der Verwendung unterschiedlicher Kriterien unvermeidlich einstellt. Dadurch soll auch eine gemeinsame Sprache für die Klassifikation gefunden werden, um die diagnostische Verwirrung zu vermindern und eine Basis für institutsübergreifende klinische Studien zu schaffen. Zusätzlich wird ein Rahmen zur Einschätzung von Patienten vorgestellt, die Anzeichen und Symptome von ATM aufweisen. Die beste Art der Behandlung hängt oft von einer frühzeitigen und genauen Diagnose ab. Da akute transverse Myelopathien relativ selten sind, findet eine umfassende ärztliche Untersuchung zum Zweck der Diagnose häufig erst spät und in unvollkommener Weise statt. Eine prompte und präzise Diagnose kann nicht nur sicherstellen, dass Quetschungsschäden entdeckt und behandelt werden können, sondern auch dass die idiopathische ATM von Arten der ATM unterschieden wird, die in Zusammenhang mit einer anderen, bekannten Erkrankung auftreten. Das Erkennen der Ursachen kann hier Hinweise für die ärztliche Behandlung liefern, während es für die idiopathische ATM gegenwärtig keine allgemein etablierte medizinische Behandlung gibt. Die Definition eines Algorithmus zur Diagnosefindung kann zu einer verbesserten Behandlung führen, wenn auch nicht alle Schritte für jeden einzelnen Patienten durchgeführt werden können.

Erstveröffentlichung in: NEUROLOGY 2002; 59: 499-505

**Epidemiologie und Geschichte der akuten transversen Myelitis.** Akute transverse Myelitis (ATM) tritt mit einer Häufigkeit von ein bis vier neuen Fällen pro Million Menschen und Jahr auf, betrifft Individuen jeden Alters, mit Häufigkeitsspitzen in den Altersgruppen von 10 bis 19 Jahren und von 30 bis 39 Jahren.<sup>14</sup> Es gibt keine geschlechtliche oder familiäre Prädisposition für eine ATM. Klinisch ist der Prozess von fortschreitenden akuten oder subakuten Symptomen und Anzeichen neurologischer Funktionsstörungen in motorischen, sensorischen und vegetativen Nerven und Nervenbahnen des Rückenmarks gekennzeichnet. Häufig ist eine klar definierte Grenze der sensorischen Funktionsstörung erkennbar und eine Kernspintomographie (MRI) des Rückenmarks sowie eine Lumbalpunktion erbringen den Nachweis einer akuten Entzündung. 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 Taubheit, Gefühlsstörungen oder streifenförmige Empfindungsstörungen aufweisen.<sup>16</sup> Die vegetativen Symptome bestehen unterschiedlich aus verstärkten Harnrang, Inkontinenz von Blase und Enddarm, Schwierigkeiten oder Unfähigkeit bei der Darm- und Harnblasenentleerung, ein Gefühl unvollständiger Entleerung oder Verstopfung.<sup>7</sup>

Longitudinale Fallserien von ATM zeigen, dass sich ungefähr ein Drittel der Patienten mit wenigen bis keinen Nachwirkungen erholt, ein zweites Drittel trägt permanente Schäden moderater Art davon, während beim letzten Drittel schwere Behinderungen verbleiben.<sup>14,5</sup> Das schnelle Fortschreiten der Symptome, Rückenschmerzen und ein spinaler Schock sind Indikatoren für einen schlechten Verlauf.<sup>6,8,10</sup> Paraklinische Hinweise, wie eine fehlende zentrale Durchlässigkeit bei den Untersuchungen auf evozierte Potentiale und das Vorhandensein von 14-3-3-Protein im

Liquor während der akuten Phase sind ebenfalls Hinweise auf eine negative Entwicklung.<sup>11</sup> ATM kann als Erscheinungsbild von MS auftreten. Patienten, bei denen schließlich MS diagnostiziert wird, weisen mit größerer Häufigkeit asymmetrische klinische Symptome auf, vorwiegend sensorische Symptome mit einer relativen Aussparung von motorischen Symptomen, MR-Schäden, die weniger als zwei Wirbelsäulensegmente betreffen, eine anomale Kernspintomographie des Gehirns und oligoklonale Banden im Liquor.<sup>9,12-16</sup> Für einen Patient, der monofokalen Myelinverlust im ZNS (transverse Myelitis oder Optikusneuritis) aufweist und in der Gehirn-Kernspintomographie Schäden aufweist, die mit Myelinverlust vereinbar sind<sup>17</sup>, besteht eine 83%ige Wahrscheinlichkeit, im Laufe des folgenden Jahrzehnts die klinischen Kriterien für MS zu erfüllen. Bei Patienten mit einer normalen Gehirn-Kernspintomographie dagegen liegt das Risiko bei 11%.<sup>18</sup>

**Hintergrund und Überblick über die bisherigen Diagnosekriterien.** Etliche Fälle von „akuter Myelitis“ wurden 1882 beschrieben, und die pathologische Untersuchung stellte fest, dass einige von ihnen durch Gefäßverletzungen und andere durch akute Entzündungen entstanden waren.<sup>19</sup> In den Jahren 1922 bis 1923 berichtet man aus England über mehr als 200 Fälle von Impfnzephalomyelitis, als Komplikation bei Pocken- und Tollwutimpfungen.<sup>20</sup> Die pathologische Untersuchung fataler Fällen wies auf entzündliche Zellen und Myelinverlust an Stelle der bisher angenommenen Gefäßentzündung hin. Die Bezeichnungen „akute transverse Myelopathie“ (die auch nicht-inflammatorische Ursachen einschließt) und „ATM“ wurden in der veröffentlichten Literatur häufig austauschbar verwendet. Ein Bericht definierte folgenden Kriterien für transverse Myelopathie: beidseitige Funktionsstörung des Rückenmarks, die sich über einen Zeitraum von 4 Wochen entwickelt und eine klar definierte

\* Eine vollständige Aufzählung der Mitglieder der Arbeitsgruppe des Transverse Myelitis Consortium ist im Anhang aufgeführt.

Eingegangen am 14. November 2001, am 6. April 2002 in der endgültigen Form angenommen.

Korrespondenz und Nachdruckanfragen sind zu richten an Dr. Douglas Kerr, Department of Neurology, Johns Hopkins Hospital, Pathology 627C, 600 N. Wolfe St., Baltimore, MD 21287-6965; E-Mail: dkerr@jhmi.edu

Tabelle 1 Kriterien für idiopathische akute transverse Myelitis

| Einschlusskriterien  | Ausschlusskriterien  |
|--|--|
| Sensorische, motorische oder vegetative Störungen, die auf das Rückenmark hinweisen  | Krankengeschichte weist Strahlungsschäden am Rückenmark in den vergangenen 10 Jahren auf   |
| Beidseitige Anzeichen und/oder Symptome (nicht notwendigerweise symmetrisch)   | Eindeutige klinische arteriale Durchblutungsstörung, die auf Thrombose der vorderen Rückenmarkarterie hinweisen  |
| Klar definierte sensorische Grenze   | Anomale Flusslücken an der Oberfläche des Rückenmarks, kompatibel mit AVM  |
| Ausschluss einer außersaxialen kompressiven Ursache durch bildgebende Verfahren (MRT oder Myelographie; Rückenmarks-CT nicht angebracht)   | Serologische oder klinische Nachweise von Bindegeweberkrankungen (Sarkoidose, Behçet-Krankheit, Sjögren-Syndrom, SLE, gemischte Bindegewebsstörungen usw.)                             |
| Entzündung im Rückenmark durch Liquor-Pleozytose oder erhöhtem IgG-Index oder Gadolinium-Anreicherung nachgewiesen. 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. | Anzeichen im zentralen Nervensystem auf Syphilis, Lyme-Krankheit, HIV, HTLV-1, <i>Mykoplasma</i> , andere virale Infektionen (z.Bsp. HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, Enteroviren)* |
| Progression zum Tiefpunkt zwischen 4 Std. und 21 Tagen ab dem Einsetzen der Symptome (falls der Patient mit Symptomen erwacht, müssen die Symptome nach dem Aufwachen verstärken).   | Anomalien im Gehirn-MRT, die auf MS hinweisen*   |
|  | Krankengeschichte mit klinisch auffälliger optischen Neuritis*   |

\* Akute transverse Myelitis in Zusammenhang mit anderen Krankheiten nicht ausschließen

AVM = arteriovenöse Fehlbildung (arteriovenous malformation); SLE = systemischer Lupus erythematodes; HTLV-1 = human T-cell lymphotropic virus-1; HSV= Herpes Simplex Virus; VZV = Varicella Zoster Virus; EBV= Epstein-Barr Virus; CMV = Zytomegalovirus; HHV = Herpes Virus

obere Grenze aufweist, keine vorangegangene Krankheit, sowie Ausschluss von Quetschungsursachen.<sup>8</sup> Später wurden diese Kriterien geändert und nur die Patienten eingeschlossen, die akute motorische, sensorische und den Schließmuskel betreffende Funktionsstörungen über einen Zeitraum von  $\leq 14$  Tagen aufwiesen, während Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen oder zu Grunde liegenden systemischen Erkrankungen ausgeschlossen wurden.<sup>3</sup> Andere Autoren definierten dann ATM als akute fortschreitende Paraparese (ohne Angabe eines Zeitraums bis zum Höhepunkt der Ausfallerscheinungen) mit beidseitigen sensorischen Symptomen und einer Funktionstörung des Schließmuskels, sensorischen Störungen, die auf eine Segmentebene der Wirbelsäule zurückgeführt werden können, einem stabilen, nicht-fortschreitenden Verlauf (zur Unterscheidung von der progressiven spastischen Paraparese) und fehlender klinischer oder im Labor gewonnener Anzeichen für Quetschungen des Rückenmarks.<sup>1</sup> Als Ausschlusskriterien wurden progressive spastische Paraparese, eine fleckenförmige sensorische Störung oder Hemicord-Syndrom, Syphilis, schwere Rückentraumata, Krebsmetastasen oder 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.<sup>2</sup> Auf Grundlage dieser Kriterien wurden ATM-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 eingeteilt<sup>12</sup>: 1) in Verbindung mit MS auftretend, 2) in Verbindung mit einer systemischen Erkrankung auftretend (z.Bsp. systemischer Lupus Erythematodes [SLE], Anti-Phospholipid-Syndrom, Sjögren-Syndrom), 3) parainfektios, 4) Myelopathie durch verzögerte Strahlenschäden, 5) Rückenmarksinfarkt sowie 6) idiopathische Myelopathie. Die Anwesenheit von MS oder systemischer Erkrankungen wurde durch

Standardkriterien<sup>21-23</sup> festgestellt, während parainfektiose Myelopathien durch eine positive IgM-Serologie oder einer vier- oder mehr als vierfachen Steigerung der IgG-Spiegels bei zwei aufeinander folgenden Tests des Patienten mit einem bestimmten Infektionserreger diagnostiziert wurden. Myelopathien durch verzögerte Strahlenschäden wurde auf Basis der klinischen Krankengeschichte diagnostiziert, Rückenmarksinfarkte auf Grundlage der betreffenden klinischen und durch bildgebende Verfahren gewonnenen Befunde, vorausgesetzt es lagen keine anderen wahrscheinlicher Ursachen vor. Die Bezeichnung idiopathische transverse Myelopathie wurde für jene 16,5% der Patienten der Versuchsreihe festgelegt, die keiner der anderen Kategorien zugeordnet werden konnten.

**Vorgeschlagene Kriterien zur Diagnose von ATM.** Die diagnostischen Kriterien für idiopathische ATM sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Diagnose idiopathischer ATM erfordert, dass alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllt sind. Die Diagnose von ATM in Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung erfordert, dass alle Einschlusskriterien erfüllt sind und beim Patienten ein zu Grunde liegender Status festgestellt wird, der in der Liste erkrankungsspezifischer Ausschlusskriterien aufgeführt ist.

Da das klinische Syndrom akuter transverser Myelopathie nicht-entzündliche Ursachen haben kann (z.Bsp. vaskuläre Ursachen), stellt ATM eine Untergruppe akuter Myelopathien dar. Die Diagnose von ATM erfordert den Nachweis von Entzündungsherden im Rückenmark. Da die Rückenmarkspunktion keine praktikable Option für die Routinebeurteilung solcher Patienten darstellt, sind eine Kernspinnuntersuchung des Rückenmarks und die Liquoruntersuchung die einzigen Möglichkeiten, die gegenwärtig zur Verfügung stehen, um eine Entzündung innerhalb der betreffenden Läsion festzustellen. Eine Anreicherung im Rückenmarkskernspin und eine Lumbalpunktion sind Pflicht bei der Beurteilung einer vermuteten ATM. Als Anforderung einer ATM-Diagnose schlagen wir einen oder mehrere der folgenden Befunde vor: eine anomale Gadoliniumanreicherung des Rückenmarks, Liquorpleozytose oder ein erhöhter IgG-Index im Liquor. Ist bei Einsatz der Symptome keines der Kriterien für eine Entzündung nachweisbar, so sollte die Beurteilung auf Basis von Kernspin und Lumbalpunktion zwi-

schen 2 und 7 Tagen nach Einsatz der Symptome wiederholt werden. Die IgG-Syntheserate ist als Indikator für eine Entzündung des zentralen Nervensystems weniger spezifisch als der IgG-Index im Liquor<sup>24, 25</sup> und sollte bei der Diagnose nicht verwendet werden.

Zur besseren Identifikation von Patienten mit akuten vaskulären Myelopathien – für die andere Behandlungsstrategien angebracht sein können – sollte bei Patienten, bei denen die Entwicklung vom Einsetzen bis zum Höhepunkt der Symptome in unter 4 Stunden abläuft, eine ischämische Genese angenommen werden. Wir gehen davon aus, dass dies gerechtfertigt ist, da der zeitliche Ablauf vaskulärer Läsionen, insbesondere arterieller Thrombenbildung in der Regel sehr rapide ist. Falls diese Diagnosekriterien zur Identifikation von Patienten für prospektive therapeutische Untersuchungen verwendet werden sollen, so ist es von kritischer Bedeutung, Patienten mit ischämischen Myelopathien von vorne herein auszuschließen, da für diese Patienten eine entzündungshemmende Behandlung möglicherweise nicht angebracht ist.

Die Unterscheidung zwischen idiopathischer ATM und ATM, die in Verbindung mit anderen Erkrankungen auftritt, ist ebenfalls wichtig. Etliche systemische Entzündungskrankheiten (SLE, Behçet-Krankheit, Sjögren-Syndrom und ähnliche) stehen in Zusammenhang mit der Form von Vaskulitis, die auch bei ATM auftreten kann. Da diese Erkrankungen ein ähnliches pathophysiologisches Spektrum aufweisen und für die meisten von ihnen etablierte Behandlungen existieren, sollte eine in Zusammenhang mit diesen Erkrankungen auftretende ATM von einer idiopathischen ATM unterschieden werden. Daher werden die beiden diagnostische Kategorien der „idiopathischen ATM“ und der „in Verbindung mit anderen Erkrankungen auftretenden ATM“ vorgeschlagen (z.Bsp. ATM in Verbindung mit SLE), unter der Voraussetzung, dass die übrigen Kriterien erfüllt sind (s. unten). Diese Unterscheidung wird die Durchführung therapeutischer klinischer Untersuchungen erleichtern, in denen gleichartige Vergleichsgruppen gefordert sind.

Auf ähnliche Weise kann das anfängliche Erscheinungsbild einer ATM bei Patienten auftreten, bei denen letztlich MS diagnostiziert wird. Da für Patienten mit eindeutiger MS, sowie für Patienten, die ein hohes Risiko aufweisen, eine eindeutige MS zu entwickeln<sup>26</sup>, potentielle Behandlungsmöglichkeiten existieren, ist es wichtig, diese Patienten im Vorfeld zu identifizieren. In diesem Zusammenhang schlagen wir vor, dass bei Patienten, deren Gehirn-Kernspindbefunde auf eine multifokale Entzündung hinweisen, eine in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen stehende ATM und keine idiopathische ATM diagnostiziert wird. Dieses Kriterium wird eine wichtige Rolle bei der Erkennung von Fällen spielen, bei denen MS oder akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) möglich sind.

**Einschränkung der vorgeschlagenen Kriterien.** Es gibt Einschränkungen zu den vorgeschlagenen Kriterien, die eine weitere Diskussion erfordern. Es können Fälle auftreten, die all die vorgeschlagenen Kriterien mit Ausnahme des objektiven Nachweises einer Rückenmarksentzündung aufweisen. Daher ist eine Situation vorstellbar, in der die Rückenmarkstomographie durch entsprechend geortete Signale hoher Intensität auf eine Schädigung der T2-gewichteten Banden hinweist, aber die Anreicherung von Gadolinium zu keiner eindeutigen Zunahme der Anomalität führt. Falls der Liquor normal ist, würden die vorgeschlagenen Kriterien keine ATM-Diagnose zulassen. Die klinischen Befunde eines solchen Patienten sind darüberhinaus möglicherweise auch nicht mit einer vaskulären Myelopathie in Einklang zu bringen. Trotzdem ist die Beurteilung einer solchen Situation als „mög-

licher ATM“ im Moment die beste Option. In ähnlicher Weise ist der Ausschluss von Fällen auf Grundlage des zeitlichen Abstands zwischen Einsatz und Höhepunkt der Symptome letztlich willkürlich, erscheint aber vor dem Hintergrund der klinischen Erfahrung und der Literatursichtung des Autors als sinnvoll. Wir vertreten weiterhin die Ansicht, dass ATM unterschieden werden muss von einer rapide fortschreitenden vaskulären Myelopathie (Entwicklung binnen 4 Stunden), einer langsam fortschreitenden oder intermittenten erblichen Myelopathie, einem Rückenmarkstumor, einer von duralen arteriovenösen Fisteln verursachten Myelopathie und einer chronisch progressiven Form von MS (die alle Entwicklungszeiten von über 21 Tagen aufweisen). Nichtsdestotrotz fallen einige Formen von vaskulärer Myelopathie zweifellos unter die gegenwärtigen ATM-Kriterien, während andererseits manche Patienten mit „echter“ inflammatorischer ATM möglicherweise allein auf Grundlage des schnellen Voranschreitens ihrer Symptome ausgeschlossen werden könnten. Außerdem ist es für die klinische Behandlung und die Einbeziehung in Untersuchungsgruppen möglicherweise nicht sinnvoll zu warten, bis der Tiefpunkt erreicht ist. Vielmehr sollte man mit der Behandlung bei gleichzeitiger dauernder Kontrolle beginnen um festzustellen, ob der Patient letztlich alle Kriterien erfüllt.

Obwohl Patienten mit einem spinalen Tumor (etwa ein Gliom) in der Regel Symptome aufweisen, die sich über einen Zeitraum von Wochen und Monaten entwickeln, so kann es doch Gelegenheiten geben, in denen die Krankengeschichte nicht vollkommen zwischen ATM und einem Rückenmarkstumor unterscheiden kann. Hinzu kommt, dass Patienten mit einem Tumor parallele Schäden im Rückenmark aufweisen können und von daher die Kriterien für „Entzündung“ erfüllen. Dabei handelt es sich um keine entzündliche Erkrankung im eigentlichen Sinn und die Verstärkung widerspiegelt lediglich den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke. Diese Patienten weisen in der Regel keine Liquorpleozytose auf; dies und der zeitliche Verlauf kann die einzige Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen ATM und einem spinalen Gliom darstellen, es sei denn, man zieht eine Biopsie in Betracht. Ist dies nicht möglich, so ist es bei Fällen, in denen die Unterscheidung unklar ist, angemessenen eine Steroid-Behandlung zu beginnen, gefolgt von neuerlichen Rückenmarksaufnahmen. Bestehen signifikante Anreicherungen durch Gadolinium fort, so kann man eine Rückenmarksbiopsie in Betracht ziehen.

Eine weitere Erkrankungsform, die auf Grundlage der gegenwärtigen Kriterien nicht eindeutig von einer idiopathischen ATM unterschieden werden kann, ist die Devic Neuromyelitis optica (NMO). Obwohl die entzündlichen Pathologien von MS, ADEM und NMO in einem Kontinuum mit ATM auftreten können, so können nur die spinalen Formen von MS und ADEM von einer vermuteten ATM auf Grundlage einer Kernspinaufnahme des Gehirns im Rahmen der anfänglichen Beurteilung unterschieden werden. Das Konsortium hat eine normale Reaktion auf visuell evozierte Potentiale nicht als Kriterium aufgenommen, da auch dieser Befund eine eventuelle Diagnose von NMO nicht mit letzter Sicherheit ausschließen kann.<sup>27, 28</sup> Während außerdem ein Patient mit ATM und einer Krankengeschichte klinisch auffälliger Optikusneuritis die Kriterien für NMO erfüllt und mit größerer Wahrscheinlichkeit eine wiederkehrende und/oder progressive Erkrankung hat, so trifft dies möglicherweise nicht auf Patienten mit einer subklinischen Erkrankung des Sehnervs zu.<sup>29</sup> Die Diagnose kann von ATM zu NMO verändert werden, wenn eine klinisch auffällige optische Neuritis auf das akute Rückenmarkssyndrom folgt. Wir haben vorgeschlagen, dass bei Patienten mit ATM visuell evozierte Potentiale

geprüft werden, obwohl es zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sicher ist, ob diese Patientengruppe einem größeren Wiederholungs- oder Progressionsrisiko unterliegt. Wenn diese Kriterien auch validiert werden müssen, um festzustellen, ob sich die auftretenden Fälle damit sinnvoll kategorisieren lassen und ob diese Kategorien in Bezug auf Behandlungsstrategien und langfristige Entwicklung angemessen erscheinen, so stellen sie doch ein nützlichen Rahmen für zukünftige Untersuchungen dar.

Diese Kriterien mögen als restriktiv empfunden werden, doch wir sind der Meinung, dass sie zur Bestimmung von homogenen Gruppen von Patienten für klinische Studien führen können. Zumindest sollte die Anwendung der Kriterien eine genauere Beschreibung der auftretenden Fälle in veröffentlichten Berichten unterstützen und einen Rahmen für spätere Klassifikationen bieten, wenn sich ein besseres Verständnis der entzündlichen Myelopathien ausbildet.

**Erstuntersuchung und Beurteilung.** Im Rahmen der anfänglichen Bewertung eines Patienten mit fortschreitender Myelopathie sollte zunächst festgestellt werden, ob eine strukturelle Ursache (z.B. Bandscheibenvorfall, pathologischer Wirbelbruch, Tumormetastasen oder Spondylolisthese) vorliegt (s. Abb.). Im Idealfall sollte eine Kernspinnresonanztomographie mit Gadolinium als Kontrastmittel binnen weniger Stunden nach der Einlieferung durchgeführt werden. Falls dies nicht kurzfristig möglich ist, stellt eine computertomographische Myelographie eine sinnvolle Alternative dar, auch wenn diese Art der Untersuchung den eindeutigen Nachteil hat, das Rückenmark selbst nicht zu berücksichtigen. Wird eine strukturelle Ursache für die Myelopathie festgestellt, so ist eine neurochirurgische Untersuchung dringend angesagt.

Lässt sich keine strukturelle Ursache feststellen, so sollte eine Lumbalpunktion durchgeführt werden, um zwischen entzündlichen und nicht-entzündlichen Myelopathien zu unterscheiden. Anschließend sollten Routineuntersuchungen des Liquors folgen (Zellzählung, Differentialblutsenkung, Protein- und Glukosespiegel) sowie Untersuchungen der intrathekalen Antikörpersynthese (oligoklonale Banden und IgG-Index) und zytologische Analysen durchgeführt werden. Ist bei der Rückenmarks-MRT keine Anreicherung von Gadolinium erkennbar und weist der Liquor keine Pleozytose oder erhöhten IgG-Index auf, so sollte eine nicht-entzündliche Myelopathie in Betracht gezogen werden. Die möglichen Ursachen einer nicht-entzündlichen Myelopathie umfassen Ischämie (arteriell, venös, Grenzlinienischämie oder durch arteriovenöse Fehlbildung bedingt), Strahlenbelastung, epidurale Lipomatose und Faserknorpelembolismus<sup>30-34</sup>. Wird eine entzündliche Myelopathie erkannt, so sollte das Ausmaß der Entzündung festgestellt werden. Durch ein Gehirn-MRT mit Gadolinium und visuell evozierten Potenzialen wird anschließend festgestellt, ob ein Myelinverlust andernorts entlang der Neuralachse vorliegt, welcher den Prozess als multifokal definieren würde. Ist der Myelinverlust auf den Sehnerv/die Sehbahn beschränkt, so ist NMO (Neuromyelitis optica) möglich. Wird der Myelinverlust jenseits des Sehnervs/der Sehbahn festgestellt, so lautet die Diagnose entweder ADEM oder mögliche MS. Ist der Myelinverlust am Rückenmark dagegen monofokal (kein Myelinverlustbefund durch evozierte Potentiale und Gehirn-MRT) und sind die oben genannten Kriterien erfüllt, so lautet die Diagnose ATM. Eine weitere Beurteilung muss daraufhin feststellen, ob ATM primär ist oder in Verbindung mit einer anderen Erkrankung auftritt.

Klinische Befunde wie Fieber, Meningismus, Hautausschlag, gleichzeitiger systemischer Entzündung (z.B. Lungenentzündung oder Durchfall), eingeschränkter Funktionsfähigkeit des Immunsystems (z.B. AIDS oder

Behandlung mit Immunsuppressiva), wiederkehrende Entzündungen der Geschlechtsorgane, brennende Schmerzen an den Nervenwurzeln mit oder ohne Bläschenbildung, die auf Wurzelentzündung durch Zosterviren hinweisen, oder Adenopathie können auf eine ansteckende Ursache für ATM hinweisen (Tabelle 2). In diesen Fällen sollten Analysen auf IgE-Antikörper im Plasma, virale und bakterielle Kulturen des Liquor, CSF Venereal Disease Research Laboratory Test, virale Polymerase-Kettenreaktion des Liquor und akute Seruntiter für eine Reihe von Erregern eingeholt werden. Virale Titer der Rekonvaleszenten sollten 4 bis 8 Wochen nach dem Einsetzen der Symptome entnommen werden.

Andere klinische Eigenschaften (s. Tabelle 2; für einen Überblick der Kriterien s. Vitali et al.<sup>21</sup>, Lockshin et al.<sup>22</sup>, and Tan et al.<sup>23</sup>, sowie Statement on Sarcoidosis) können systemische Entzündungserkrankungen wie das Sjögren-Syndrom, Antiphospholipid-Syndrom, SLE, Sarkoidose oder gemischte Bindegeweberkrankung hinweisen. Unter diesen Umständen sollten folgende Serumuntersuchungen eingeholt werden: ACE-Spiegel, antinukleare Antikörper, antidoppelstrangige DNA Antikörper, SS-A (Ro), SS-B (La), antikardiolipin Antikörper, Lupus Antikoagulant, 2-glycoprotein I sowie Komplementspiegel. Eine Urinanalyse einschließlich der Mikroskopanalyse für Hämaturie sollte ebenfalls eingeholt werden. In Abhängigkeit von der klinischen Wahrscheinlichkeit sollten eine Lippen-/Speicheldrüsenbiopsie, ein CT der Brust mit intravenösem Kontrastmittel und ein Schirmertest in Betracht gezogen werden.

Falls die Patienten keine Merkmale aufweisen, die auf eine ATM in Verbindung mit anderen Erkrankungen hinweisen und den oben beschriebenen Kriterien für ATM entsprechen, so wird idiopathische oder primäre transverse Myelitis diagnostiziert. Weitere optionale Untersuchungen, die zur Bestimmung des Ausmaßes der neuralen Schädigung und der Prognosen für die Erholung in Betracht gezogen werden können sind evozierte Potentiale, elektromyographische Untersuchung und 14-3-3-Spiegel des Liquor.<sup>36,37</sup>

Behandlungsempfehlungen für ATM-Patienten überschreiten den Horizont des vorliegenden Beitrags und werden andernorts untersucht.

Während vorangegangene Beiträge einen Rahmen zur Definition des ATM-Syndroms lieferten, haben ältere Diagnosekriterien andere Ursachen für nicht-kompressive Myelopathien auf unterschiedliche Weise eingeteilt. Das hat wahrscheinlich dazu geführt, dass Erkrankungen mit unterschiedlicher Pathologie, Epidemiologie und potentiellen Behandlungen unter einen gemeinsamen diagnostischen Begriff gefasst wurden. Diese Schwäche, sowie die Rolle moderner neuraler bildgebender Verfahren bei der Definition von ATM, haben zur vorliegenden Überarbeitung der Diagnosekriterien geführt. Das vorgeschlagene nosologische Schema unterscheidet eine Kategorie für idiopathische ATM und eine Kategorie für ATM, das in Verbindung mit anderen Erkrankungen auftritt, sowohl zum Zweck longitudinaler Entwicklungsstudien als auch zum Zweck der eventuellen Aufnahme in therapeutische klinische Untersuchungen. Darüberhinaus wurde eine Strategie zur Beurteilung von ATM-Patienten dargelegt. Die Tauglichkeit der vorgeschlagenen Kriterien muss nun im Rahmen einer longitudinalen ATM-Studie geprüft werden.

## Anhang

*Mitglieder der Arbeitsgruppe des Transverse Myelitis Consortium:*

G. Barnes, MD; S. Benjamin, MD; J.D. Bowen, MD; N. Cutter, MD, PT; B.J. de Lateur, MD; W.D. Dietrich, PhD; M.M. Dowling, MD, PhD; J.W. Griffin, MD; L. Hummers, MD; D. Irani, MD; P.G. Jorens, MD, PhD; A.I. Kaplin, MD, PhD; J.D. Katz, MD; D.A. Kerr, MD, PhD; C. Krishnan, MHS; C.E.

**Einlieferungsbefund:** Neurologische Funktionsstörungen, die auf eine Rückenmarksläsion auf einer bestimmten Ebene hinweisen

**Krankengeschichte und physische Untersuchung:**

- akute Myelopathie bestätigen
- zeitlichen Verlauf und Ausmaß der Störungen in Erfahrung bringen
- Anzeichen, Symptome oder Krankheitsgeschichte eruieren, die auf Infektion, systemische Entzündungserkrankungen, vaskulär/ischämisch, Neoplasie, Multiple Sklerose, Strahlenschäden, Neuromyelitis Optica oder Trauma hinweisen
- in Erfahrung bringen, ob kürzlich Impfungen vorgenommen wurden oder systemische Erkrankungen aufgetreten sind

**Erste Priorität:** kompressive Ursache ausschließen

MRT des Rückenmarks mit Gadolinium innerhalb der ersten 4 Stunden

Strukturelle Anomalie (Spondylolisthese) oder Raumforderung des Rückenmarks

Ausreichend um kompressive Myelopathie zu verursachen?

- ja**
- Dringende neurochirurgische Untersuchung
  - Intravenöse Behandlung Methylprednisolon in Betracht ziehen

**Zweite Priorität:** An-/Abwesenheit einer Entzündung im Rückenmark feststellen

Lumbalpunktion

Liquor-Pleozytose oder Gadoliniumanreicherung oder erhöhter IgG-Spiegel

- nein**
- Nicht-entzündliche Ursachen für die Myelopathie
- arteriale, venöse, Grenzlinienischämie oder arteriovenöse Fehlbildung
  - Strahlenschäden
  - epidurale Lipomatose
  - Faserknorpelembolismus
- frühe entzündliche Myelopathie mit falschem negativen Liquor in Betracht ziehen (LP nach 2-7 Tagen wiederholen)

**Dritte Priorität:** Ausmaß des Myelinverlusts feststellen

Gehirn-MRT mit Gadolinium oder visuell evozierten Potentialen prüfen

Myelinverlust?

Gehirn/Gehirn und Sehbahn

Ort des Myelinverlusts

Sehnerv/Sehbahn

Mögliche **Neuromyelitis Optica (Devic's Krankheit)**

- Mögliche Diagnosen
- **Multiple Sklerose**
  - **ADEM**
  - **ATM in Zusammenhang mit anderer Erkrankung**

**Akute Transverse Myelitis (ATM):** Idiopathisch oder in Verbindung mit einer anderen Erkrankung (zur Unterscheidung und Festlegung der Behandlung die jw. Standardkriterien verwenden)

Abbildung. Direkter diagnostischer Ansatz für akute Myelopathie  
LP = Lumbalpunktion; ADEM = akute disseminierte Enzephalomyelitis

**Tabelle 2 Kriterien für idiopathische akute transverse Myelitis**

| Anzeichen und Symptome   | Vorgeschlagene Beurteilung  |
|--|---|
| <p>Infektiöse Ursache</p> <p>Fieber</p> <p>Meningismus</p> <p>Hautausschlag</p> <p>gleichzeitige systemische Infektion</p> <p>Immunschwäche oder -suppression</p> <p>Wiederkehrende Infektion der Geschlechtsorgane</p> <p>Symptome des Zoster-Wurzelsyndroms</p> <p>Adenopathie</p> <p>Wohnort in einem durch Parasiteninfektionen gefährdeten Gebiet</p>   | <p>Liquor: Gram-Färbung und Bakterienkultur</p> <p>Liquor: Polymerase-Kettenreaktion: HSV-1, HSV-2, HHV-6, VZV, CMV, EBV, Enteroviren, HIV</p> <p>Liquor: virale Kulturen</p> <p>Liquor: TB-Kulturen und Präparat auf säurefesten Stäbchen</p> <p>Liquor: HSV-, VZV- und HTLV-1-Antikörper</p> <p>Liquor: Anti-<i>Borrelia burgdorferi</i> Antikörper</p> <p>Liquor: VDRL-Test</p> <p>Liquor: Tuschepräparat und Pilzkulturen</p> <p>Röntgenaufnahme der Brust</p> <p>Serologie für Antikörper gegen HSV, VZV, HTLV-1, <i>B. burgdorferi</i></p> <p>Serologie für Hepatitis A, B, C und <i>Mykoplasma</i></p> <p>Serologie für Parasiten in Betracht ziehen</p> |
| <p>Systemische Entzündungserkrankung (Vaskulitis, kollagenspezifische Gefäßerkrankung, gemischte Erkrankungen des Bindegewebes)</p> <p>Hautausschlag</p> <p>orale oder genitale Geschwüre</p> <p>Adenopathie</p> <p>Livedo reticularis</p> <p>Serositis</p> <p>Lichtsensibilität</p> <p>Entzündliche Arthritis</p> <p>Erythema nodosum</p> <p>Xerostomie</p> <p>Keratitis</p> <p>Konjunktivitis</p> <p>Kontraktur oder Verdickung der Haut</p> <p>Anämie/Leukopenia/Thrombozytopenie</p> <p>vasospastisches Phänomen</p> <p>Krankengeschichte arterieller oder venöser Thrombose</p> | <p>ACE im Serum</p> <p>Autoantikörper: ANA, ds-DNA, SS-A (Ro), SS-B (La), Sm (Smith), RNP</p> <p>Komplementspiegel</p> <p>Urinstatus mit Mikroskopanalyse für Hämaturie</p> <p>Lippen-/Speicheldrüsenbiopsie</p> <p>Brust-CT</p> <p>Schirmertest</p> <p>Röntgenaufnahme der Brust</p> <p>Anti-Phospholipid-Antikörper (Anti-Kardiolipin-Antikörper, RVVT-Zeit, partielle Thromboplastinzeit)</p>  |
| <p>MS</p> <p>Früherer Myelinverlust</p> <p>Nicht vollständiger klinischer Defizit mit MRTZ-Anomalität <math>\leq 2</math> Wirbeln und <math>&lt;50\%</math> des Rückenmarkdurchmessers</p> <p>Oligoklonale Reihen im Liquor</p>  | <p>Gehirn-MRT</p> <p>Evozierte Potentiale</p>   |
| <p>Neuromyelitis optica</p> <p>Optikusneuritis</p> <p>normales Gehirn-MRT</p>  | <p>Evozierte Potentiale</p> <p>Gehirn-MRT (i.d.R. negativ)</p> <p>Vorhandensein von multiplen Autoantikörpern, der oben angegebenen Art oder anderen</p>  |
| <p>Idiopathische transverse Myelitis</p> <p>keine klinischen oder paraklinischen Hinweise auf eine andere diagnostische Kategorie</p>  | <p>Evozierte Potentiale</p> <p>Elektromyographie/Nervenleitungsgeschwindigkeit</p>  |

HSV= Herpes-simplex-Virus; HHV = menschlicher Herpes-Virus; VZV = Varicella-Zoster-Virus; CMV = Zytomegalovirus; EBV= Epstein-Barr Virus; HTLV-1 = menschlicher T-Zell-Lymphomen-Virus-1; VDRL = Veneral Disease Research Laboratory (in den Venereal Disease Research Laboratories entwickelter Syphilis-Objektträgerschnelltest anhand der Flockung eines Cardiolipin-Cholesterin-Lecithin-Antigens(VDRL-Antigen) durch antikörperhaltiges Serum); ACE = angiotensin-converting enzyme; ANA = antinukleäre Antikörper; ds = doppelstrangig; RNP = Ribonucleoprotein

Levy, MD; C. Lucchinetti, MD; D.J. Lynn, MD; R.N. Mandler, MD; J.C. McArthur, MPH, MBBS; J.W. McDonald III, MD, PhD; L. Morrison, MD; C. Pardo-Villamizar, MD; F.S. Pidcock, MD; R. Ransohoff, MD; K.L. Roos, MD; M.K. Trovato, MD; T.L. Vollmer, MD; S.T. Wegener, PhD; B.G. Weinshenker, MD; and D.M. Wingerchuk, MD.

*Angeschlossene Institute:* Departments of Neurology (Drs. Kerr, Irani, Pardo, Griffin, und McArthur, C. Krishnan), Psychiatry and Neuroscience (Dr. Kaplin), Physical Medicine and Rehabilitation (Drs. de Lateur, Trovato, und Wegener), Pediatrics (Dr. Pidcock), Pediatric Rehabilitation Medicine (Dr. Benjamin), und Rheumatology (Dr. Hummers), Johns Hopkins University, Baltimore, MD; Department of Neurology (Drs. Lucchinetti und Weinshenker), Mayo Clinic, Rochester, MN; Department of Neurology (Dr. Wingerchuk), Mayo Clinic, Scottsdale, AZ; Department of Neurology (Dr. Vollmer), Yale University, New Haven, CT; Department of Neurology (Dr. McDonald), Washington University, St. Louis, MO; Department of Neurological Surgery (Dr. Dietrich), University of Miami, Miami Project to Cure Paralysis, FL; Department of Neurology (Dr. Morrison), University of New Mexico, Albuquerque; Departments of Neurology, Pediatrics, and Molecular and Cellular Biochemistry (Dr. Barnes), University of Kentucky, Lexington; Department of Intensive Care Medicine (Dr. Jorens), Universitätsklinik Antwerpen, Belgien; Department of Neurology (Dr. Ransohoff), Cleveland Clinic Foundation, OH; Department of Neurology (Dr. Lynn), Ohio State University, Columbus; Department of Neurology (Dr. Bowen), University of Washington, Seattle; Department of Neurology (Dr. Katz), Tufts University, Boston, MA; Department of Neurology (Dr. Mandler), George Washington University, Washington, DC; Department of Neurology (Dr. Dowling), Children's Medical Center, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas; Department of Orthopaedics and Rehabilitation (Dr. Levy), University of Florida, North Florida/South Georgia Veterans Health System, Gainesville; Neuro-Rehabilitation Unit (Dr. Cutter), Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ; Department of Neurology (Dr. Roos), Indiana University School of Medicine, Indianapolis.

## Bibliographic

- Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981;31:966-971.
- Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 1993;50:532-535.
- Christensen PB, Wermuth L, Hinge HH, Bomers K. Clinical course and long-term prognosis of acute transverse myelopathy. *Acta Neurol Scand* 1990;81:431-435.
- Altrocchi PH. Acute transverse myelopathy. *Arch Neurol* 1963;9:21-29.
- Misra UK, Kalita J, Kumar S. A clinical, MRI and neurophysiological study of acute transverse myelitis. *J Neurol Sci* 1996;138:150-156.
- Lipton HL, Teasdale RD. Acute transverse myelopathy in adults. A follow-up study. *Arch Neurol* 1973;28:252-257.
- Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturition disturbance in acute transverse myelitis. *Spinal Cord* 1996;34:481-485.
- Ropper AH, Poskanzer DC. The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 1978;4:51-59.
- Ford B, Tampieri D, Francis G. Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy. *Neurology* 1992;42:250-252.
- Kalita J, Misra UK, Mandal SK. Prognostic predictors of acute transverse myelitis. *Acta Neurol Scand* 1998;98:60-63.
- Irani DN, Kerr DA. 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute transverse myelitis. *Lancet* 2000;355:901.
- de Seze J, Stojkovic T, Breteau G, et al. Acute myelopathies: clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 2001;124:1509-1521.
- Miller DH, Ormerod IE, Rudge P, Kendall BE, Moseley IF, McDonald WI. The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord. *Ann Neurol* 1989;26:635-639.
- Ungureanu A, Palfi S, Dibo G, Tiszlavicz L, Vecsei L. Chronic recurrent transverse myelitis or multiple sclerosis. *Funct Neurol* 1996;11:209-214.
- Scott TF, Bhagavatula K, Snyder PJ, Chieffe C. Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:429-433.
- Bakshi R, Kinkel PR, Mechtler LL, et al. Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: comparison between patients with and without multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998;5:35-48.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
- O'Riordan JI, Losseff NA, Phatouros C, et al. Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:353-357.
- Bastian HC. Special diseases of the spinal cord. In: Quain R, ed. *A dictionary of medicine: including general pathology, general therapeutics, hygiene, and the diseases peculiar to women and children*; by various writers. London: Longmans, Green, 1882:1479-1483.
- Rivers TM. Viruses. *JAMA* 1929;92:1147-1152.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116-121.
- Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:440-443.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.
- Rudick RA, French CA, Breton D, Williams GW. Relative diagnostic value of cerebrospinal fluid kappa chains in MS: comparison with other immunoglobulin tests. *Neurology* 1989;39:964-968.
- Hung KL, Chen WC, Huang CS. Diagnostic value of cerebrospinal fluid immunoglobulin G (IgG) in pediatric neurological diseases. *J Formos Med Assoc* 1991;90:1055-1059.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1114.
- Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993;34:162-168.
- O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:382-387.
- Oldfield EH, Doppman JL. Spinal arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg* 1988;34:161-183.
- Ferch RD, Morgan MK, Sears WR. Spinal arteriovenous malformations: a review with case illustrations. *J Clin Neurosci* 2001;8:299-304.
- Davis GA, Klug GL. Acute-onset nontraumatic paraplegia in childhood: fibrocartilaginous embolism or acute myelitis? *Childs Nerv Syst* 2000;16:551-554.
- Tosi L, Rigoli G, Beltramello A. Fibrocartilaginous embolism of the spinal cord: a clinical and pathogenetic reconsideration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:55-60.
- Koch CA, Doppman JL, Patronas NJ, Nieman LK, Chrousos GP. Do glucocorticoids cause spinal epidural lipomatosis? When endocrinology and spinal surgery meet. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:86-90.
- Statement on Sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-755.
- Kalita J, Misra UK. Neurophysiological studies in acute transverse myelitis. *J Neurol* 2000;247:943-948.
- Misra UK, Kalita J. Can electromyography predict the prognosis of transverse myelitis? *J Neurol* 1998;245:741-744.