

Immunpathogenese der akuten Transversen Myelitis

Douglas A. Kerr^a und Harold Ayetey^b

Unter akuter transverser Myelitis versteht man eine Gruppe von Erkrankungen, die von einer Entzündung des Rückenmarks und den daraus folgenden neuralen Schäden gekennzeichnet sind. Akute transverse Myelitis kann isoliert auftreten oder im Zusammenhang multifokaler oder gar multisystemischer Krankheiten. Bekannt ist, dass der pathologische Hintergrund – die Schädigung und Dysfunktion von Nervenzellen im Rückenmark – von einer Reihe unterschiedlicher immunologischer Mechanismen verursacht werden kann. Bei akuter transverser Myelitis, die in Zusammenhang mit einer Systemkrankheit auftritt (z.Bsp. systemischer Lupus erythematodes oder Sarkoidosis), kann häufig ein vaskulitischer oder granulomatöser Prozess festgestellt werden. Bei der idiopathischen akuten transversen Myelitis erfolgt ein intraparenchymaler oder perivaskulärer zellulärer Zufluss in das Rückenmark, der den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, variablen Myelinverlust und die Schädigung der Nervenstränge zur Folge hat. Es gibt etliche kritische Fragen, die beantwortet werden müssen, bevor wir die akute transverse Myelitis wirklich verstehen können: (1) Welche verschiedenartige Faktoren lösen den neuralen Entzündungsprozess im Rückenmark aus? (2) Welche zellulären und humoralen Faktoren induzieren die Nervenschädigung? und (3) Gibt es Möglichkeiten, die Entzündungsreaktion zu regulieren, um die Wirkung auf den Patienten zu lindern? Obwohl die Ursachen der akuten transversen Myelitis noch weitgehend unklar sind, so sind doch in letzter Zeit bemerkenswerte Hinweise über die potentiellen immunpathogenen Mechanismen der akuten transversen Myelitis und verwandter Arten von Rückenmarksentzündung aufgetaucht. Der vorliegende zusammenfassende Beitrag hat die Absicht, die aktuellen Fortschritte in diesem Bereich darzustellen, wobei erforderlichenfalls auch verwandte Krankheiten, wie die akute disseminierte Enzephalo-Myelitis, das Guillain-Barré Syndrom und die Optikusneuritis berücksichtigt werden. Ein verbessertes Verständnis der Art und Weise, wie das Immunsystem Nervenschädigungen hervorruft, wird von der Bestätigung und Ausweitung dieser Erkenntnisse abhängen und erfordert die institutsübergreifende Zusammenarbeit medizinischer Zentren.

^a Neurologische Abteilung, School of Medicine, Johns Hopkins Universität, Baltimore, Maryland, USA

und

^b Guy's, King's and St Thomas' School of Medicine, Universität London, London, Großbritannien

Korrespondenz an

Douglas A. Kerr, MD/PhD, Assistant Professor, Department of Neurology, Johns Hopkins Hospital, Pathology 627 C, 600 N. Wolfe Strett, Baltimore, MD 21287-6965, USA

Tel: +1 410 502 7099; fax: +1 410 502 6736; e-mail: dkerr@jhmi.edu

Englische Originalfassung erschienen in

Current Opinion in Neurology 2002, 15:339–347

Verwendete Abkürzungen

ATM	akute transverse Myelitis
ZNS	zentrales Nervensystem
ZSF	zerebrospinale Flüssigkeit (Liquor)
GBS	Guillain-Barré Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
NMO	Neuromyelitis optica (Optikusneuritis)
SLE	systemischer Lupus erythematodes

© 2002 Lippincott Williams & Wilkins
1350-7540

Einführung

Akute transverse Myelitis (ATM) bezeichnet eine Gruppe unzureichend erforschter Entzündungskrankheiten, die neurale Schäden im Rückenmark verursachen. Es ist nicht klar, welche Auslösungs- und Verursachermechanismen die neuralen Schäden bewirken, obwohl mittlerweile neue Erkenntnisse aufgetaucht sind. ATM reiht sich ein in ein Kontinuum neuroinflammatorischer Erkrankungen, zu denen das Guillain-Barré Syndrom (GBS), die Multiple Sklerose (MS), die akute disseminierte Enzephalo-Myelitis und die Optikusneuritis (NMO) gehören. Diese Krankheiten weisen zwar unterschiedliche örtliche und zeitliche Ausmaße der Entzündung des Nervensystems auf, klinische und pathologische Studien zeigen aber auch, dass die Entzündung und Schädigung des Nervensystems zahlreiche gemeinsame Merkmale aufweisen. In vorliegendem Überblick werden aktuelle Erkenntnisse dargestellt, die mehr Licht in die Immunpathogenese von ATM und anderer Entzündungen des Nervensystems bringen. Die Untersuchungen identifizieren eine Reihe abnormaler Aktivierungen des Immunsystems auf humoraler und zellulärer Ebene, die potentiell eine Schädigung der Nerven und Myelinverlust zur Folge haben. Weitere Fortschritte im Verständnis der Immunpathogenese von ATM erfordern kontrollierte Studien mit epidemiologischer und klinisch-pathologischer Korrelation. Erst dann werden wir in der Lage sein, rationale Eingriffsstrategien zu entwickeln, die das Leiden der von ATM befallenen Patienten lindern können.

Geschichte der akuten transversen Myelitis

Etliche Fälle von „akuter Myelitis“ wurden 1882 beschrieben, und die pathologische Analyse stellte fest, dass einige von ihnen durch Gefäßverletzungen während andere durch akute Entzündungen entstanden waren [1, 2]. In den Jahren 1922 und 1923 stellten Mediziner in England und Holland eine seltene Komplikation der Pockenimpfung fest: eine Entzündung des Rückenmarks und des Hirns [3]. Sie wurde als „Impfenzephalomyelitis“ (post-vakzinale Enzephalomyelitis) bezeichnet und über 200 Fälle wurden allein in diesen beiden Jahren festgestellt. Die pathologische Analyse fataler Fälle erwies inflammatorische Zellen und Myelinverlust. 1928 wurde erstmals entdeckt, dass die akute Myelitis häufig „nicht die Infektion verursacht sondern auf die Infektion folgt“, da bei vielen Patienten „das Fieber gesunken war und der Hautausschlag begonnen hatte, sich zurückzubilden“ als die Myelitis Symptome auftraten [4]. Der daraus folgende Erklärungsversuch verstand die Myelitis daher nicht mehr als Virus, der eine Rückenmarksentzündung verursacht, sondern als eine „allergische“ Antwort auf den Virus. Erst in 1948 wurde der Begriff „akute transverse Myelitis“ verwendet, im Zusammenhang der Beschreibung einer Lungenentzündung komplizierenden fulminanten inflammatorischen Myelopathie [5].

Diagnose der akuten transversen Myelitis

ATM ist ein Entzündungsprozess, der einen eingegrenzten Bereich des Rückenmarks betrifft. Es ist klinisch gekennzeichnet durch das Auftreten akuter oder subakuter Symptome und Anzeichen der Dysfunktion motorischer, sensorischer und vegetativer Nerven und Nervenstränge im Rückenmark. Häufig tritt eine klar definierte rostrale Grenze der sensorischen Dysfunktion auf und eine Kernspintomographie (MRT) und Lumbalpunktion erweisen Anzeichen für eine akute Entzündung. Auf dem Höhepunkt der Erkrankung verlieren rund 50% der Patienten die Kontrolle über die Bewegung

ihrer Beine, fast alle Patienten zeigen Fehlfunktionen von Enddarm und Harnblase, und 80 – 94% der Patienten berichten über Taubheitsgefühl, Parästhesie (Kribbeln, Ameisenlaufen), oder streifenförmige Dysästhesie (Fassreifengefühl) [6–11]. Typische Symptome sind Harndruck, Verlust der Kontrolle über Enddarm und Harnblase, Entleerungsschwierigkeiten und Verstopfung [12].

Klassifikation der akuten transversen Myelitis

Kürzlich wurde ein diagnostisches und nosologisches Schema vorgestellt, das ATM auf Grundlage von Ein- und Ausschlusskriterien definiert, wie in Tabelle 1 dargestellt (The Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002, in Vorbereitung). Diese Kriterien versuchen ATM als monofokalen Entzündungsprozess des Rückenmarks zu definieren, in Abgrenzung zu nicht-inflammatorischen Myelopathien (z.Bsp. durch Strahleneinwirkung verursachte Myelopathien oder durch mangelhafte Durchblutung verursachte Gefäßmyelopathien). Es versucht weiterhin zwischen verschiedenen Ursachen der ATM zu unterscheiden. Es werden die zwei diagnostischen Kategorien der „idiopathischen ATM“ und der „zusammen mit einer anderen Erkrankung auftretenden ATM“ [z.Bsp. ATM in Zusammenhang mit systemischen Lupus erythematodes (SLE)] vorgeschlagen, vorausgesetzt die andere Kriterien sind erfüllt. ATM in Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung wird diagnostiziert, wenn der Patient die Standardkriterien einer anderen bekannten Entzündungserkrankung aufweist (z.Bsp. MS, Sarkoidose, SLE, Sjögren-Syndrom) oder eine direkte Entzündung des Rückenmarks vorliegt. Wird im Rahmen einer umfassenden Suche jedoch keine solche Ursache festgestellt, so wird idiopathische ATM diagnostiziert. Auf Basis dieser Kriterien wurde ein Algorithmus zur Anleitung der Handhabung von klinischen Forschungsprotokollen für Patienten mit vermutter ATM vorgeschlagen (Abb. 1).

Immunpathogenese der akuten transversen Myelitis

Die Immunpathogenese der ATM in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen ist unterschiedlich. So bestätigen die pathologischen Daten zum Beispiel, dass viele Fälle des kombinierten Auftretens von ATM mit Lupus in Zusammenhang mit einer Gefäßentzündung des zentralen Nervensystems

(ZNS) stehen [13–15], während andere mit dem thrombotischen Infarkt des Rückenmarks in Verbindung zu stehen scheinen [16,17]. Neurosarkoidose wird oft in pathologische Verbindung mit nicht-verkäsenden Granulomen im Rückenmark gebracht [18], während die zusammen mit MS auftretende transverse Myelitis immunpathogen oft eine Lymphozytenbildung um die Blutgefäße und mononukleäre Zellinfiltration aufweist, mit unterschiedlicher Deposition von Komplementkomponenten und Antikörpern [19]. Da diese Erkrankungen so unterschiedliche (wenn auch wenig verstandene) immunpathogene und auslösende Vorgänge aufweisen, kann hier nicht weiter darauf eingegangen werden. Im weiteren Verlauf des Beitrags werden wir uns auf die Erkenntnisse konzentrieren, die über idiopathische ATM vorliegen.

Postvaksinale akute transverse Myelitis

In letzter Zeit sind etliche Berichte über ATM in Folge einer Impfung veröffentlicht worden. In der Tat ist es in Neurologietexten verbreitet, ATM als eine postvaksinale Erkrankung zu behandeln. Eine Veröffentlichung berichtet über einen Fall von Myelitis in Folge einer Grippeimpfung, in dem bei einem 42 Jahre alten Mann mit früheren Erkrankung an beidseitiger Optikusneuritis ATM zwei Tage nach einer Grippeimpfung auftrat [20]. Eine weitere Studie [21] berichtet über einen 36 Jahre alten Patienten, bei dem eine progressive und letztlich fatale inflammatorische Myelopathie/ Polyradikulopathie 9 Tage nach einer Auffrischungsimpfung gegen Hepatitis B auftrat. Der Patient hatte kein Fieber, wies keine Systemkrankheit auf und reagierte nicht auf verstärkte Immunbehandlung. Bei der Untersuchung des Rückenmarks wurden starke axonale Verluste mit leichter Demyelinisierung und ein mononukleäres Infiltrat festgestellt, das vorwiegend aus T-Lymphozyten in Nervenwurzeln und Spinalganglien bestand. Das Rückenmark wies perivasale und parenchymale Infiltrationen lymphozytischer Zellen in der grauen Substanz auf, besonders im Cornum anterius. Im Ergebnis legen solche Untersuchungen nahe, dass Impfungen eine Autoimmunreaktion hervorrufen können, die wiederum ATM auslöst. Dabei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die übergroße Mehrheit der verfügbaren Daten belegen, dass Impfungen sicher sind und in keiner Relation zu einem erhöhten Auftreten von neurologischen Komplikationen stehen [22–29]. Fallstudien wie diese müssen daher mit Vorsicht bewertet werden, da es durchaus möglich ist, dass die beiden

Tabelle 1 - Kriterien für idiopathische akute transverse Myelitis

Einschlusskriterien

- (1) Sensorische, motorische oder vegetative Störungen, die auf das Rückenmark zurückgeführt werden können
- (2) Beidseitige Anzeichen und/oder Symptome (wenn auch nicht notwendigerweise symmetrisch)
- (3) Klar definierte sensorische Ebene
- (4) Ausschluss einer außeraxialen kompressiven Ursache durch bildgebende Verfahren (MRT oder Myelographie; Rückenmarks-CT ist nicht angebracht)
- (5) Nachweis der Entzündung des Rückenmarks durch Liquorpleozytose oder erhöhtem IgG-Index oder 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.
- (6) 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).

Ausschlusskriterien

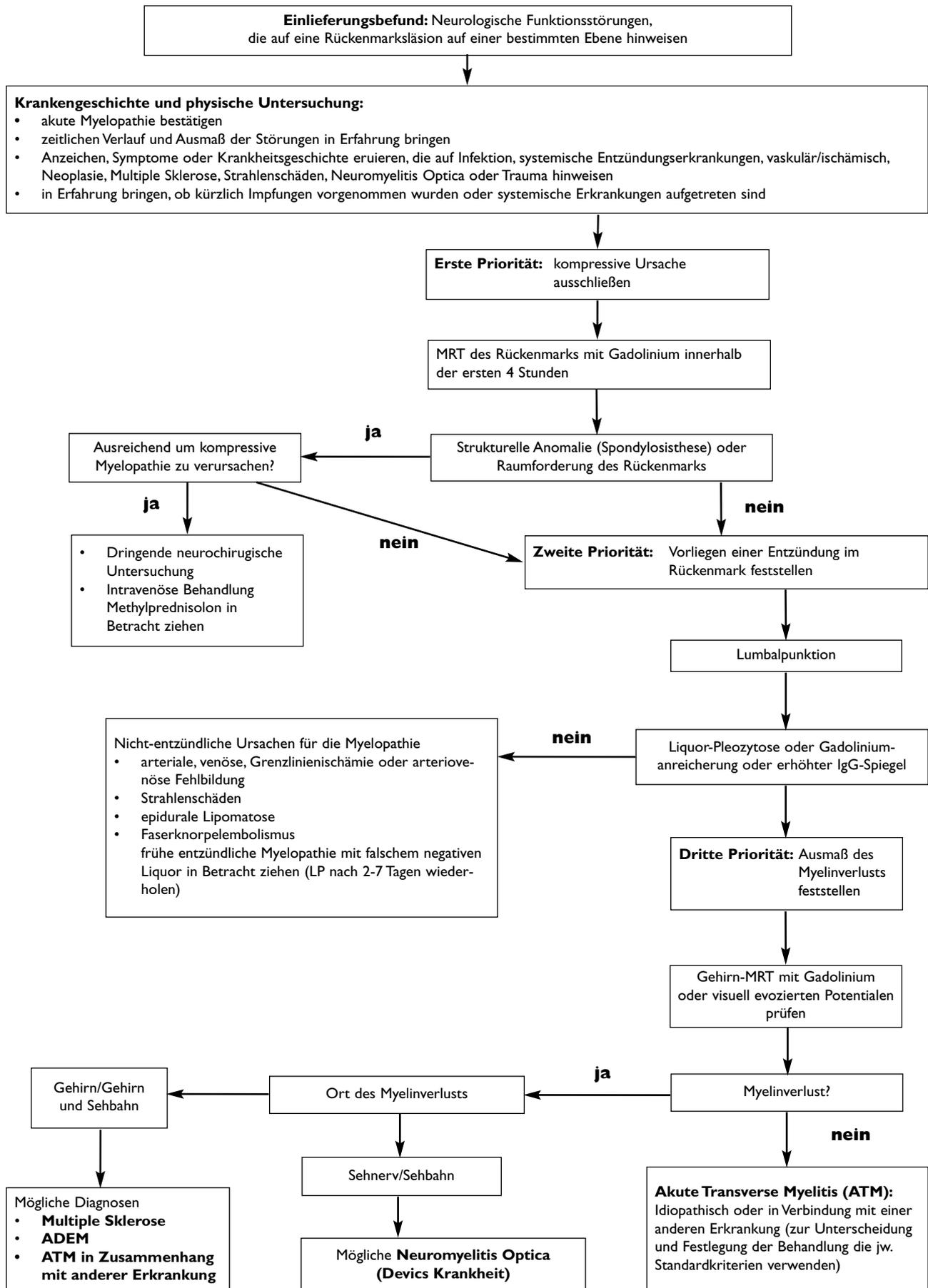
- (1) Krankengeschichte weist Strahlungsschäden am Rückenmark in den vergangenen 10 Jahren auf
- (2) Klinisch eindeutige arteriale Durchblutungsstörung, die auf Thrombose der vorderen Rückenmarkarterie hinweist
- (3) Anomale Durchflussstörungen an der Oberfläche des Rückenmarks, die auf AVM zurückgeführt werden können
- (4) Serologische oder klinische Nachweise von Bindegewebserkrankungen (Sarkoidose, Behçet-Krankheit, Sjögren-Syndrom, SLE, gemischte Bindegewebsstörungen usw.)
- (5) Anzeichen im zentralen Nervensystem für Syphilis, Lyme-Krankheit, HIV, HTLV-I, Mykoplasma, andere virale Infektionen (z.Bsp. HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, Enteroviren)*
 - (a) Anomalien im MRT des Gehirns, die auf MS hinweisen*
 - (b) Krankengeschichte mit klinisch auffälliger Optikusneuritis*

* Akute transverse Myelitis in Zusammenhang mit anderen Krankheiten nicht ausschließen

AVM = arteriovenöse Fehlbildung/Fistel; SLE = systemischer Lupus erythematodes; HTLV-I = human T-cell lymphotropic virus-I; HSV= Herpes-simplex-Virus; VZV = Varicella-Zoster-Virus; EBV= Epstein-Barr-Virus; CMV = Zytomegalovirus; HHV = menschlicher Herpes-Virus

Abbildung 1 - Unmittelbarer diagnostischer Ansatz für akute Myelopathie

ADEM = akute disseminierte Enzephalomyelitis; TAM = akute transverse Myelitis; CSF = zerebrospinale Flüssigkeit (Liquor); LP = Lumbalpunktion; MRT = Kernspinnresonanztomographie



Vorkommnisse lediglich durch Zufall in unmittelbarer zeitlicher Nähe aufgetreten sind.

Parainfektöse akute transverse Myelitis

30–60% aller Fälle von idiopathischer ATM folgten auf eine vorangegangene respiratorische, gastrointestinale oder systemische Erkrankung [6–10,30,31]. Der Begriff „parainfektös“ wurde verwendet, um nahezu legen, dass die Nervenschädigung entweder mit einer direkten mikrobiellen Infektion und einer Schädigung in Folge der Infektion in Verbindung gebracht werden kann, oder mit einer direkten mikrobiellen Infektion mit einer immunologisch vermittelten Schädigung des Agenten, oder aber mit einer entfernten Infektion, auf die eine systemische Reaktion folgt, welche die Nervenschäden auslöst. Mittlerweile wird eine erweiterte Liste von vorangegangenen Infektionen in Betracht gezogen, wenn auch in der großen Mehrheit dieser Fälle kein kausaler Zusammenhang hergestellt werden kann. Etliche Herpes-Viren wurden mit Myelitis in Zusammenhang gebracht und sind wahrscheinlich durch eine direkte Infektion der Nervenzellen im Rückenmark verursacht [32–34]. Andere Erreger, wie etwa *Listeria monocytogenes* werden möglicherweise intra-axonal zu den Nervenzellen des Rückenmarks transportiert [35*]. Durch die Anwendung einer solchen Strategie hat der Erreger die Möglichkeit, sich Zugang zu einer privilegierten und relativ immunen Stelle zu verschaffen, und damit die Immunabwehr anderer Organe umgehen. Ein derartiger Mechanismus wäre auch in der Lage, die Begrenzung der Entzündung auf einen Herd im Rückenmark zu erklären, wie sie bei einigen ATM-Patienten festgestellt werden kann.

Obwohl der Erreger der Infektion sich in diesen Fällen innerhalb des ZNS befinden muss, so gehen andere Fälle von ATM möglicherweise auf andere Autoimmunreaktionen, wie molekulares Mimikry und durch Superantigene vermittelte Erkrankungen zurück.

Molekulare Mimikry

Das molekulare Mimikry als Mechanismus zur Erklärung von entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems wurde am besten in Zusammenhang mit GBS geschildert. Erstmals von Osler 1892 als „akute post-infektöse Polyneuritis“ beschrieben, geht GBS in 75% der Fälle eine akute Infektion voran [36–39]. Die Infektion durch *Campylobacter jejuni* hat sich als wichtigstes vorhergehendes Ereignis im Auftreten von GBS erwiesen, das in bis zu 41% aller Fälle auftritt [40–43]. Das menschliche Nervengewebe enthält etliche Unterarten von gangliosiden Molekülteilen wie GM1, GM2 und GQ1b innerhalb seiner Zellwände [44, 45]. Ein charakteristischer Bestandteil humaner Gangliosiden, die Sialinsäure [46], findet sich auch als Oberflächenantigen auf *C. jejuni* innerhalb dessen lipopolysaccharidischer äußerer Hülle [47]. Antikörper, die mit Gangliosiden von *C. jejuni* kreuzreagieren, wurden im Serum von GBS-Patienten nachgewiesen [48–50]; unter Experimentalbedingungen, die GBS simulieren, wurde festgestellt, dass sie sich an periphere Nerven binden, Komplement fixieren und die neurale Übertragung behindern [44, 51–53].

Die Anfälligkeit für GBS hängt sowohl von stamm-spezifischen Eigenschaften des *C. jejuni* als auch von genetischen Faktoren des Patienten ab. Enteropathogene Stämme des *C. jejuni* unterscheiden sich von den Stämmen, die GBS hervorrufen können [43, 45, 54, 55]. Doch die Wahrscheinlichkeit der Ausprägung von GBS hängt auch von den genetischen Faktoren des Patienten ab. Eine neuere Untersuchung berichtet über mehrere Mitglieder der selben Familie, die sich mit dem gleichen Stamm von *C. jejuni* infizierten, wobei nur ein einziger Patient eine humorale Reaktion gegen den lipopolysaccharidischen Extrakt entwickelte und dieser Patient der einzige war, der von GBS befallen wurde [56]. Außerdem haben neuere Untersuchungen ein Übergewicht bestimmter

HLA-Allelen, nämlich HLA-B35, HLA-B54, HLA-Cw1 und HLA-DQB1*0, in GBS-Patienten festgestellt, was auf eine genetische Restriktion hinweist [40, 57].

Molekulares Mimikry in ATM kann auch auftreten und zusammenhängen mit der Entwicklung von Autoantikörpern in Reaktion auf eine vorangegangene Infektion. Bei einem ATM-Patienten entwickelten sich hohe Titer des Lupusantikoagulans IgG, antisulfatide Antikörper (1:6400) und anti-GMI Antikörper (1:600 IgG und 1:3200 IgM) nach einer Infektion mit *Enterobius vermicularis* (Madenwurm) [58]. Da in der lipidischen Zusammensetzung des *E. vermicularis* Cardiolipin, ganglioside GMI und Sulfatide nachgewiesen wurden, geht man davon aus, dass bei Vorliegen des richtigen genetischen und humoralen Hintergrunds die Infektion die pathogenen Antikörper ausgelöst hat. Mehrere weitere Studien, auf die weiter unten eingegangen wird, haben versucht zu erklären, auf welche Weise dieser Prozess neurale Schäden hervorrufen könnte.

Durch mikrobielle Superantigene vermittelte Entzündung

Ein weiteres Verbindungsglied zwischen einer vorangegangenen Entzündung und der Entwicklung von ATM ist möglicherweise die fulminante Aktivierung von Lymphozyten durch mikrobielle Superantigene. Superantigene sind mikrobielle Peptide, die eine einzigartige Fähigkeit besitzen, das Immunsystem zu stimulieren, und die möglicherweise zu einer Reihe von Autoimmunerkrankungen beitragen. Die am besten untersuchten Superantigene sind die Enterotoxine A bis I von Staphylokokken, das toxische Schocksyndrom-Toxin-1 und das Exotoxin des *Streptococcus pyogenes*, wenn auch viele Viren ebenfalls Superantigene ausbilden [59–62]. Superantigene aktivieren T-Lymphozyten auf eine einzigartige Weise im Vergleich zu konventionellen Antigenen: statt sich mit der höchst variablen Peptidfurche des T-Zellen-Rezeptors zu verbinden, interagieren Superantigene mit der behüteteren V β -Region [63–66]. Im Unterschied zu konventionellen Antigenen sind Superantigene außerdem fähig, T-Lymphozyte in Abwesenheit von kostimulierenden Molekülen zu aktivieren. Als Ergebnis dieser Unterschiede kann ein einzelnes Superantigen zwischen 2 und 20% der zirkulierenden T-Lymphozyten aktivieren, im Gegensatz zu den 0,001–0,01% der konventionellen Antigene [67–66, 70]. Es ist interessant, dass Superantigene oft eine Ausdehnung und folgende Auslöschung von Klonen der T-Lymphozyten verursachen, und dadurch in bestimmten V β -Regionen „Löcher“ in der Ausstattung an T-Lymphozyten verursachen, die einige Zeit nach der Aktivierung andauern [63–66, 70]. Es ist daher oft möglich, Patienten auf angenommene vorherige Superantigen-Exposition zu testen, indem man die Verwendungshäufigkeit von V β -T-Zellrezeptoren prüft.

Die Stimulation einer großen Anzahl von Lymphozyten kann Autoimmunerkrankungen durch die Aktivierung autoreaktiver T-Zellen-Klone auslösen [71, 72]. Für den Menschen gibt es zahlreiche Berichte über die Ausdehnung von ausgewählten V β -Familien in Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die auf eine frühere Superantigen-Exposition hinweisen [71, 73]. Da diese begrenzte Vervielfältigung im Serum und in nicht-entzündetem Gewebe nicht festgestellt wurde, nahm man an, dass die Superantigene bis dahin ruhige autoreaktive T-Zellen aktivierten, die dann in ein Gewebe eindringen und durch wiederholte Aussetzung zu diesem Antigen im Gewebe gehalten wurden [74]. Im ZNS induzierten von *Staphylococcus* isolierte Superantigene die Paralyse von Mäusen mit experimenteller autoimmuner Encephalomyelitis durch ihre Fähigkeit, die V β 8-bildenden T-Zellen, die für das grundlegende Proteinpeptid des Myelins, Ac1-11 verantwortlich sind, zu stimulieren. Im Menschen stellte man bei einem Patienten mit akuter disseminierter Encephalomyelitis und nekrotisierender Myelopathie eine durch *Streptococcus pyogenes*

Superantigene induzierte T-Zellenaktivierung gegen das grundlegende Protein des Myelins fest [76].

Humorale Störungen

Jeder der oben beschriebenen Prozesse kann eine anomale Immunfunktion mit einer verwischten Grenze zwischen Selbst und Nicht-Selbst führen. Die Ausbildung von anomalen Antikörpern kann daraufhin gegebenenfalls andere Bestandteile des Immunsystems aktivieren und weitere Zellelemente zum Rückenmark rekrutieren. Neuere Untersuchungen haben einzelne Autoantikörper in Patienten mit NMO [77–81] und rekurrender ATM [82–84] hervorgehoben. Das hohe Übergewicht verschiedener Autoantikörper, das sich bei solchen Patienten feststellen lässt, weist auf eine polyklonale Störung des Immunsystems hin.

Dennoch sind es möglicherweise nicht nur Autoantikörper, sondern es können sogar hohe Konzentrationen der normal zirkulierenden Antikörper sein, die eine verursachende Rolle bei ATM spielen. Ein Fallstudie schildert einen ATM-Patienten mit einer extrem hohen Dichte an Antikörper gegen Hepatitis B-Oberflächenantigene in Serum und Liquor nach einer Auffrischungsimpfung [85]. Solche zirkulierende Antikörper können Immunkomplexe bilden, die sich auf Entzündungsherden des Rückenmarks absetzen. Ein derartiger Mechanismus wurde vorgeschlagen, um einen Patienten mit wiederkehrender transverser Myelitis und hohem Titer an Hepatitis B-Oberflächenantigenen zu beschreiben [86]. Zirkulierende Immunkomplexe, die Hepatitis B-Oberflächenantigene enthalten, wurden in Serum und Liquor während der akuten Phase festgestellt und das Verschwinden dieser Komplexe nach der Behandlung korrelierte mit der funktionellen Genesung.

Bei mehreren japanischen ATM-Patienten wurde ein sehr viel höherer Gehalt an IgE-Serum als bei MS-Patienten oder der Kontrollgruppe festgestellt (360 gegen 52 gegen 85 U/ml) [87]. Praktisch alle untersuchten Patienten wiesen ein spezifische IgE-Serum gegen Hausmilben (*Dermatophagoides pteronyssinus* oder *Dermatophagoides farinae*) auf, während es nur bei weniger als einem Drittel der MS-Patienten und der Kontrollgruppe auftrat. Ein möglicher Mechanismus zur Erklärung von ATM bei diesen Patienten ist die Ablagerung von IgE zusammen mit der darauf folgenden Rekrutierung von zellularen Elementen. In der Tat wiesen die Punkttate zweiter ATM-Patienten mit erhöhtem gesamten und spezifischen IgE eine Ablagerung von Antikörpern innerhalb des Rückenmarks, perivasale Bildung von Lyphozytenanreicherung und Infiltration von Eosinophilen auf [88*]. Es wurde gefolgert, dass die rekrutierten Eosinophilen das Rückenmark degranuliert und die Nervenschädigung dieser Patienten bewirkt haben.

Kürzlich wiesen mehrere Berichte darauf hin, dass in einigen NMO-Patienten ein erhöhter Prolactinspiegel auftritt [89, 90]. Die erhöhten Prolactinspiegel beschränkten sich auf Frauen asiatischer Herkunft und schwarzer Hautfarbe und korrelierten mit der Betroffenheit des Sehnervs. Es ist daher möglich, dass die Ausweitung der Entzündung auf den Hypothalamus einen verringerten hypothalamischen Dopamin- und einen gesteigerten hypophysären Prolactinausstoß bewirkt. Da Prolactin ein starker Immunstimulus für T-Helferzellenreaktionen des Typs 1 ist, ist es darüberhinaus möglich, dass der erhöhte Prolactinspiegel zu einer Intensivierung der Krankheitsaktivität andernorts in der Gehirn-Rückenmarkachse führt.

Es ist sogar möglich, dass Autoantikörper eine direkte Schädigung der Nervenzellen einleiten. Eine spezielle Sequenz von Pentapeptiden, die in mikrobiellen Erregern auftritt, ist eine molekulare Imitation der doppelsträngigen DNA, und Antikörper, die gegen diese Sequenz gezogen wur-

den, reagieren gegen dsDNA [91]. Diese Sequenz von Pentapeptiden ist auch im Extrazellularraum der Untereinheiten NR 2a und NR2b von Glutamatrezeptoren anwesend, die man in Nervenzellen des ZNS findet. dsDNA-Antikörper erkennen Glutamatrezeptoren *in vitro* und *in vivo* und können das Absterben der Nervenzellen bewirken. Andere Untersuchungen haben gezeigt, dass das IgG-Repertoire aus den aktiven Plaque- und Periplaqueregionen im MS-Gehirn und aus B-Zellen im Liquor aus Anti-DNA-Antikörpern bestand [92]. Diese Antikörper docken an der Oberfläche von Nervenzellen und Oligodendrozyten an. Molekulare Mimikry ist daher möglicherweise verantwortlich für die Entwicklung von Antikörpern, die mit den Oberflächenproteinen der Nervenzellen interagieren und dadurch die Aktivierung von Nervenwegen verursachen.

Mögliche Behandlungsoptionen von akuter transverser Myelitis

Es gibt gegenwärtig keine Behandlung, für die eine klare Verbesserung des Zustands von ATM-Patienten eindeutig nachgewiesen ist. Es ist gut möglich, dass die großen Unterschiede in der Immunpathogenese unterschiedliche Behandlungsoptionen für unterschiedliche Untergruppen von ATM-Patienten erfordern. Die neueren Untersuchungen, die sich mit möglichen Strategien zur Behandlung von Nervenschädigungen in Zusammenhang mit ATM beschäftigt haben, werden im Folgenden dargestellt.

Methylprednisolon

Auf der Grundlage der angenommenen immunpathogenen Mechanismen von ATM haben sich mehrere aktuelle Studien mit der Wirksamkeit der intravenösen Verabreichung von Methylprednisolon in der akuten Phase befasst. Alle Studien untersuchten Gruppen von ATM-Patienten, die mit Methylprednisolon in offenen Versuchen (in denen die verabreichten Präparate Patienten und Ärzten bekannt sind) behandelt wurden [93*, 94*, 95]. In zwei der Studien wurde eine kleine Verbesserung durch Methylprednisolon in kleinen, offenen Versuchen festgestellt [93*, 95], während die dritte keine Ergebnisverbesserung feststellen konnte [94*]. Eine Studie [95] verglich eine Gruppe von 12 Kindern mit schwerer ATM, die mit Methylprednisolon behandelt wurde, mit einer historischen Gruppe von 17 Patienten. Die Folgeauswertung kam zu folgendem Ergebnis für die mit Methylprednisolon behandelte Gruppe versus der nicht mit Methylprednisolon behandelten Gruppe: 66 gegen 17,6% konnten nach einem Monat alleine gehen; 54,6 gegen 11,7% waren nach einem Jahr wieder vollständig wiederhergestellt; der durchschnittliche Zeitraum (in Tagen) bis zur unabhängigen Gehfähigkeit betrug 25 zu 120 Tage. In der Folge wurden in einer offenen Multicenter-Untersuchung die Behandlungsergebnisse für weitere 12 Kinder mit schwerer ATM [93*] mit denen der historischen Kontrollgruppe verglichen und man stellte eine Verbesserung nach einem Monat und nach einem Jahr fest.

In einer in Krankenhäusern durchgeführten Prospektivstudie [94*] jedoch wurden die Ergebnisauswertungen mit den Ergebnissen elektrophysiologischer Untersuchungen korreliert, um die mögliche Wirkung von Methylprednisolon auf eine Gruppe von 21 ATM-Patienten zu bewerten. Es wurde festgestellt, dass sich der Zustand der Patienten beider Gruppen, die positive physiologische Ergebnisse aufwiesen (registrierbare zentrale Überleitungszeit auf evoziertes Potential und Abwesenheit von Denervierung), sich verbesserte, während sich der Zustand von Patienten mit negativen physiologischen Ergebnisse nicht verbesserte. Es war kein Unterschied in den Ergebnissen der Behandlung mit Methylprednisolon zwischen Patienten mit leichten und schweren Symptomen feststellbar.

Es bestehen daher weiter Zweifel über die Wirksamkeit von Steroiden in der Therapie von ATM, auch wenn es verbreitet

ist, Patienten diese Behandlung in der akuten Phase anzubieten. Die Grenzen der genannten Untersuchungen – heterogene Patientengruppen, geringer Untersuchungsumfang, offene Versuche sowie die Verwendung einer historischen Kontrollgruppe – führten zum Schluss, dass die Wirksamkeit von Steroiden gegen ATM durch kontrollierte Studien mit genauer definierten Patientengruppen bestätigt werden muss.

Cyclophosphamid

Mehrere Untersuchungen haben eine mögliche Rolle für Cyclophosphamid und Steroide bei ATM in Zusammenhang mit Lupus vorgeschlagen [96–98]. Die Rolle von Immunmodulatoren bei anderen Formen von ATM bleibt jedoch unklar.

Plasmaaustausch

Für den Plasmaaustausch wurde kürzlich eine positive Wirkung auf Patienten mit schwerem isolierten Myelinverlust des ZNS nachgewiesen [99, 100]. In einer randomisierten Crossoverstudie mit Scheinkontrolle verbesserte sich der Zustand von 44% der Patienten mit schwerem entzündlichen Myelinverlust, die nicht auf Steroide reagiert hatten. Man begründete dies mit der Vermutung, dass der Plasmaaustausch möglicherweise die humoralen Faktoren (einschließlich Antikörper, Endotoxine und Zytokine) ausschaltet, die zur Entzündung beitragen.

Liquorfiltration

Liquorfiltration wurde kürzlich als Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit der verwandten monophasischen Entzündungskrankheit GBS [101*] vorgeschlagen und untersucht. Im Verlauf der Untersuchung wurden 37 Patienten durch Zufall für eine Behandlung durch Liquorfiltration oder Plasmaaustausch während der akuten Phase des GBS ausgewählt. Die Liquorfiltration wurde durch das Einsetzen eines Rückenmark-Katheters und die Entnahme von 30–50 cm³ Liquor durch einen Filter-Bypass vorgenommen, der für die Elimination von Zellen, Bakterien, Endotoxine, Immunglobuline und Entzündungsmediatoren ausgelegt war. Eine Filtrationssitzung bestand aus mehreren derartigen Zyklen (fünf bis sechs Mal, jeweils 30–50 cm³), die täglich wiederholt und für eine Dauer von 5–15 aufeinanderfolgenden Tagen fortgesetzt wurden. Die Ergebnisse wurden mit denen der üblichen Plasmaaustauschtherapie für GBS verglichen. Die Liquorfiltration wies ähnliche Wirksamkeit wie der Plasmaaustausch auf und zeitigte weniger Komplikationen. Die Rationale dieser Behandlung – nämlich, dass zelluläre oder humorale Faktoren im ZNS zu den Funktionsstörungen und Schädigungen peripherer Nerven und Nervenwurzeln beitragen – dürfte noch stärker für ATM-Patienten gelten, da sich bei diesen die Entzündung weitgehend oder vollständig im ZNS befindet. Die Ergebnisse legen daher weitere Untersuchungen an solchen Patienten nahe.

Protektive Autoimmunität

Obwohl sich der vorliegende Überblick darauf konzentriert hat, wie das Immunsystem das Nervensystem schädigen kann, sind kürzlich Belege dafür vorgelegt worden, dass das Immunsystem unter bestimmten Umständen auch bei der Heilung von Rückenmarksschädigungen eine Rolle spielen kann [102*, 103]. In diesen Untersuchungen hatte die aktive oder passive Immunisierung von Tieren gegen Antigene des ZNS einen verbesserten funktionalen Status und ein geringeres Absterben von Nervenzellen nach einer Kontusion des Rückenmarks zur Folge. Die Verbesserung trat durch die Wirkung von T-Lymphozyten auf, was nahelegt, dass die Entfernung von geschädigtem Nervengewebe die Heilungschancen verbessert.

Schluss

In der Zusammenfassung legen die auftauchenden

Erkenntnisse nahe, dass eine ganze Reihe von Immunstimuli durch Prozesse wie molekulare Mimikry oder durch Superantigene vermittelte Immunaktivierung eine Schädigung des Nervensystems durch das Immunsystem bewirken können. Die Aktivierung von bis dahin ruhigen T-Lymphozyten oder die Auslösung von humoralen Störungen kann als Effektormechanismus in diesem Prozess wirken. Mehrere neuere Untersuchungen haben die Bedeutung spezifischer Bestandteile dem Immunsystems in der Verursachung von neuralen Schäden unterstrichen: IgE und Hypereosinophilie, Autoantikörper, Komplementfixierung sowie die Ablagerung von Immunkomplexen im Rückenmark. An uns stellt sich gegenwärtig die Herausforderung, die klinischen, genetischen und serologischen Eigenschaften zu definieren, welche diese pathologische Heterogenität vorherbestimmen. Nur dann werden wir in der Lage sein, rationale und gezielte Therapien zu entwickeln.

Bibliografie und Literaturhinweise

Besonders wichtige Publikationen, die im Berichtsjahr erschienen sind, werden wie folgt gekennzeichnet:

* besonders wichtig
** außerordentlich wichtig

- 1 Bastian HC. Thrombotic softening of the spinal cord. A case of so-called 'acute myelitis'. *Lancet* 1910; ii:1531–1534.
- 2 Bastian HC. Special diseases of the spinal cord. In: Quain R, editor. A dictionary of medicine: including general pathology, general therapeutics, hygiene, and the diseases peculiar to women and children/by various writers. London: Longmans, Green and Co.; 1882. pp. 1479–1483.
- 3 Rivers TM. Viruses. *JAMA* 1929; 92:1147–1152.
- 4 Ford FR. The nervous complications of measles: with a summary of literature and publications of 12 additional case reports. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1928; 43:140–184.
- 5 Suchett-Kaye AI. Acute transverse myelitis complicating pneumonia. *Lancet* 1948; 255:417.
- 6 Altrocchi PH. Acute transverse myelopathy. *Arch Neurol* 1963; 9:21–29.
- 7 Berman M, Feldman S, Alter M, et al. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981; 31:966–971.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 Lipton HL, Teasdale RD. Acute transverse myelopathy in adults. A follow-up study. *Arch Neurol* 1973; 28:252–257.
- 11 Misra UK, Kalita J, Kumar S. A clinical, MRI and neurophysiological study of acute transverse myelitis. *J Neurol Sci* 1996; 138:150–156.
- 12 Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T. Micturition disturbance in acute transverse myelitis. *Spinal Cord* 1996; 34:481–485.
- 13 Piper PG. Disseminated lupus erythematosus with involvement of the spinal cord. *JAMA* 1953; 153:215–217.
- 14 Adrianakos AA, Duffy J, Suzuki M, Sharp JT. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: report of three cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1975; 83:616–624.
- 15 Nakano I, Mannen T, Mizutani T, Yokohari R. Peripheral white matter lesions of the spinal cord with changes in small arachnoid arteries in systemic lupus erythematosus. *Clin Neuropathol* 1989; 8:102–108.
- 16 Sinkovics JG, Gyorkey F, Thoma GW. A rapidly fatal case of systemic lupus erythematosus: structure resembling viral nucleoprotein strands in the kidney and activities of lymphocytes in culture. *Texas Rep Biol Med* 1969; 27:887–908.
- 17 Weil MH. Disseminated lupus erythematosus with massive hemorrhagic manifestations and paraplegia. *Lancet* 1955; 75:353–360.
- 18 Ayala L, Barber DB, Lomba MR, Able AC. Intramedullary sarcoidosis presenting as incomplete paraplegia: case report and literature review. *J Spinal Cord Med* 2000; 23:96–99.
- 19 Garcia-Zozaya IA. Acute transverse myelitis in a 7-month-old boy. *J Spinal Cord Med* 2001; 24:114–118.
- 20 Lerner AJ, Farmer SF. Myelopathy following influenza vaccination in inflammatory CNS disorder treated with chronic immunosuppression. *Eur J Neurol* 2000; 7:731–733.

- 21 Sindern E, Schroder JM, Krismann M, Malin JP. Inflammatory polyradiculoneuropathy with spinal cord involvement and lethal [correction of lethal] outcome after hepatitis B vaccination. *J Neurol Sci* 2001; 186:81–85.
- 22 Patja A, Paunio M, Kinnunen E, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. *J Pediatr* 2001; 138:250–254.
- 23 Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976–1977. *Am J Epidemiol* 1979; 110:105–123.
- 24 Langmuir AD, Bregman DJ, Kurland LT, et al. An epidemiologic and clinical evaluation of Guillain-Barré syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccines. *Am J Epidemiol* 1984; 119:841–879.
- 25 Monteyne P, Andre FE. Is there a causal link between hepatitis B vaccination and multiple sclerosis? *Vaccine* 2000; 18:1994–2001.
- 26 Merelli E, Casoni F. Prognostic factors in multiple sclerosis: role of intercurrent infections and vaccinations against influenza and hepatitis B. *Neurol Sci* 2000; 21 (4 Suppl 2):S853–S856.
- 27 Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:327–332.
- 28 Confavreux C, Suissa S, Sadding P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344:319–326.
- 29 Moriabadi NF, Niewiesk S, Kruse N, et al. Influenza vaccination in MS: absence of T-cell response against white matter proteins. *Neurology* 2001; 56:938–943.
- 30 Paine RS, Byers RK. Transverse myelopathy in childhood. *AMA Am J Dis Children* 1968; 85:151–163.
- 31 Ropper AH, Poskanzer DC. The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 1978; 4:51–59.
- 32 Salgado CD, Weisse ME. Transverse myelitis associated with probable cat-scratch disease in a previously healthy pediatric patient. *Clin Infect Dis* 2000; 31:609–611.
- 33 Giobbia M, Carniato A, Scotton PG, et al. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis in a non-immunocompromised patient. *Infection* 1999; 27:228–230.
- 34 Baig SM, Khan MA. Cytomegalovirus-associated transverse myelitis in a non-immunocompromised patient. *J Neurol Sci* 1995; 134:210–211.
- 35 Antal EA, Loberg EM, Bracht P, et al. Evidence for intra-axonal spread of *Listeria monocytogenes* from the periphery to the central nervous system. *Brain Pathol* 2001; 11:432–438.
- * *Ein vorzüglicher Bericht über eine potentielle Möglichkeit des Zugangs von Bakterien zum ZNS: über intra-axonalen Transport. Durch einen derartigen Mechanismus verursacht Listeria je nach Zugangsweg eine fokale Enzephalitis oder eine Myelitis.*
- 36 Dowling PC, Cook SD. Role of infection in Guillain-Barré syndrome: laboratory confirmation of herpesviruses in 41 cases. *Ann Neurol* 1981; 9 (Suppl.):44–55.
- 37 Sanders EA, Peters AC, Gratana JW, Hughes RA. Guillain-Barré syndrome after varicella-zoster infection. Report of two cases. *J Neurol* 1987; 234:437–439.
- 38 Tsukada N, Koh CS, Inoue A, Yanagisawa N. Demyelinating neuropathy associated with hepatitis B virus infection. Detection of immune complexes composed of hepatitis B virus surface antigen. *J Neurol Sci* 1987; 77:203–216.
- 39 Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC. Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology* 1991; 41:812–815.
- 40 Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:1374–1379.
- 41 Mishu B, Ilyas AA, Koski CL, et al. Serologic evidence of previous Campylobacter jejuni infection in patients with the Guillain-Barré syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 118:947–953.
- 42 Hariharan H, Naseema K, Kumaran C, et al. Detection of Campylobacter jejuni/C. coli infection in patients with Guillain-Barré syndrome by serology and culture. *N Microbiol* 1996; 19:267–271.
- 43 Jacobs BC, Endtz H, Van der Meche FG, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibodies recognize surface epitopes on Campylobacter jejuni from patients with Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1995; 37:260–264.
- 44 Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. *Neurology* 2001; 57:736–738.
- 45 Jacobs BC, Endtz HP, Van der Meche FG, et al. Humoral immune response against Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in Guillain-Barré and Miller Fisher syndrome. *J Neuroimmunol* 1997; 79:62–68.
- 46 Lee WM, Westrick MA, Macher BA. High-performance liquid chromatography of long-chain neutral glycosphingolipids and gangliosides. *Biochim Biophys Acta* 1982; 712:498–504.
- 47 Moran AP, Rietschel ET, Kosunen TU, Zahringer U. Chemical characterization of Campylobacter jejuni lipopolysaccharides containing N-acetylneuraminic acid and 2,3-diamino-2,3-dideoxy-D-glucose. *J Bacteriol* 1991; 173:618–626.
- 48 Gregson NA, Rees JH, Hughes RA. Reactivity of serum IgG anti-GM1 ganglioside antibodies with the lipopolysaccharide fractions of Campylobacter jejuni isolates from patients with Guillain-Barré syndrome (GBS). *J Neuroimmunol* 1997; 73:28–36.
- 49 Jacobs BC, Hazenberg MP, Van Doorn PA, et al. Cross-reactive antibodies against gangliosides and Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barré or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 1997; 175:729–733.
- 50 Hao Q, Saida T, Kuroki S, et al. Antibodies to gangliosides and galactocerebroside in patients with Guillain-Barré syndrome with preceding Campylobacter jejuni and other identified infections. *J Neuroimmunol* 1998; 81:116–126.
- 51 Goodyear CS, O'Hanlon GM, Plomp JJ, et al. Monoclonal antibodies raised against Guillain-Barré syndrome-associated Campylobacter jejuni lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest* 1999; 104:697–708.
- 52 Plomp JJ, Molenaar PC, O'Hanlon GM, et al. Miller Fisher anti-GQ1b antibodies: alpha-latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 1999; 45:189–199.
- 53 O'Hanlon GM, Paterson GJ, Veitch J, et al. Mapping immunoreactive epitopes in the human peripheral nervous system using human monoclonal anti-GM1 ganglioside antibodies. *Acta Neuropathol (Berl)* 1998; 95:605–616.
- 54 Sheikh KA, Nachamkin I, Ho TW, et al. Campylobacter jejuni lipopolysaccharides in Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry and host susceptibility. *Neurology* 1998; 51:371–378.
- 55 Yuki N, Taki T, Takahashi M, et al. Penner's serotype 4 of Campylobacter jejuni has a lipopolysaccharide that bears a GM1 ganglioside epitope as well as one that bears a GD1a epitope. *Infect Immun* 1994; 62:2101–2103.
- 56 Ang CW, Van Doorn PA, Endtz HP, et al. A case of Guillain-Barré syndrome following a family outbreak of Campylobacter jejuni enteritis. *J Neuroimmunol* 2000; 111:229–233.
- 57 Koga M, Yuki N, Kashiwase K, et al. Guillain-Barré and Fisher's syndromes subsequent to Campylobacter jejuni enteritis are associated with HLA-B54 and Cw1 independent of anti-ganglioside antibodies. *J Neuroimmunol* 1998; 88:62–66.
- 58 Drulovic J, Dujmovic I, Stojsavlevic N, et al. Transverse myelopathy in the anti-phospholipid antibody syndrome: pinworm infestation as a trigger? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:249.
- 59 Bohach GA, Fast DJ, Nelson RD, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins involved in toxic shock syndrome and related illnesses. *Crit Rev Microbiol* 1990; 17:251–272.
- 60 Bohach GA. Staphylococcal enterotoxins B and C. Structural requirements for superantigenic and enterotoxigenic activities. *Prep Biochem Biotechnol* 1997; 27:79–110.
- 61 Betley MJ, Borst DW, Regassa LB. Staphylococcal enterotoxins, toxic shock syndrome toxin and streptococcal pyrogenic exotoxins: a comparative study of their molecular biology. *Chem Immunol* 1992; 55:1–35.
- 62 Zhang J, Vandevyver C, Stinissen P, et al. Activation and clonal expansion of human myelin basic protein-reactive T cells by bacterial superantigens. *J Autoimmun* 1995; 8:615–632.
- 63 Kappler J, Kotzin B, Herron L, et al. V beta-specific stimulation of human T cells by staphylococcal toxins. *Science* 1989; 244:811–813.
- 64 Hong SC, Waterbury G, Janeway CA Jr. Different superantigens interact with distinct sites in the Vbeta domain of a single T cell receptor. *J Exp Med* 1996; 183:1437–1446.
- 65 Webb SR, Gascoigne NR. T-cell activation by superantigens. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:467–475.
- 66 Acha-Orbea H, MacDonald HR. Superantigens of mouse mammary tumor virus. *Annu Rev Immunol* 1995; 13:459–486.
- 67 Brocke S, Gaur A, Piercy C, et al. Induction of relapsing paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by bacterial superantigen. *Nature* 1993; 365:642–644.
- 68 Racke MK, Quigley L, Cannella B, et al. Superantigen modulation of experimental allergic encephalomyelitis: activation of anergy determines outcome. *J Immunol* 1994; 152:2051–2059.
- 69 Brocke S, Hausmann S, Steinman L, Wucherpfennig KW. Microbial peptides and superantigens in the pathogenesis of autoimmune diseases of the central nervous system. *Semin Immunol* 1998; 10:57–67.
- 70 McCormack JE, Callahan JE, Kappler J, Marrack PC. Profound deletion of mature T cells in vivo by chronic exposure to exogenous superantigen. *J Immunol* 1993; 150:3785–3792.
- 71 Kotzin BL, Leung DY, Kappler J, Marrack P. Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol* 1993; 54:99–166.
- 72 Vanderlugt CL, Begolka WS, Neville KL, et al. The functional significance of epitope spreading and its regulation by co-stimulatory molecules. *Immunol Rev* 1998; 164:63–72.

- 73 Renno T, Acha-Orbea H. Superantigens in autoimmune diseases: still more shades of gray. *Immunol Rev* 1996; 154:175–191.
- 74 Paliard X, West SG, Lafferty JA, et al. Evidence for the effects of a superantigen in rheumatoid arthritis. *Science* 1991; 253:325–329.
- 75 Eugster HP, Frei K, Winkler F, et al. Superantigen overcomes resistance of IL-6-deficient mice towards MOG-induced EAE by a TNFR1 controlled pathway. *Eur J Immunol* 2001; 31:2302–2312.
- 76 Jorens PG, VanderBorghet A, Ceulemans B, et al. Encephalomyelitis associated antimyelin autoreactivity induced by streptococcal exotoxins. *Neurology* 2000; 54:1433–1441.
- 77 Fukazawa T, Hamada T, Kikuchi S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:203–204.
- 78 Leonardi A, Arata L, Farinelli M, et al. Cerebrospinal fluid and neuropathological study in Devic's syndrome. Evidence of intrathecal immune activation. *J Neurol Sci* 1987; 82:281–290.
- 79 O'Riordan JL, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:382–387.
- 80 Reindl M, Linington C, Brehm U, et al. Antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein and the myelin basic protein in multiple sclerosis and other neurological diseases: a comparative study. *Brain* 1999; 122:2047–2056.
- 81 Haase CG, Schmidt S. Detection of brain-specific autoantibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, S100beta and myelin basic protein in patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neurosci Lett* 2001; 307:131–133.
- 82 Tippett DS, Fishman PS, Panitch HS. Relapsing transverse myelitis. *Neurology* 1991; 41:703–706.
- 83 Pandit L, Rao S. Recurrent myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:336–338.
- 84 Garcia-Merino A, Blasco MR. Recurrent transverse myelitis with unusual long-standing Gd-DTPA enhancement. *J Neurol* 2000; 247:550–551.
- 85 Renard JL, Guillamo JS, Ramirez JM, et al. Acute transverse cervical myelitis following hepatitis B vaccination. Evolution of anti-HBs antibodies [in französischer Sprache]. *Presse Med* 1999; 28:1290–1292.
- 86 Matsui M, Kakigi R, Watanabe S, Kuroda Y. Recurrent demyelinating transverse myelitis in a high titer HBs-antigen carrier. *J Neurol Sci* 1996; 139:235–237.
- 87 Kira J, Kawano Y, Yamasaki K, Tobimatsu S. Acute myelitis with hyperIgEemia and mite antigen specific IgE: atopic myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:676–679.
- 88 Kikuchi H, Osoegawa M, Ochi H, et al. Spinal cord lesions of myelitis with hyperIgEemia and mite antigen specific IgE (atopic myelitis) manifest eosinophilic inflammation. *J Neurol Sci* 2001; 183:73–78.
- Das ist der zweite Beitrag einer von dieser Gruppe verfassten Reihe, die eine pathogene Rolle von IgE und Eosinophile für ATM vorschlägt. Der Beitrag berichtet über Biopsieproben zweier Patienten und ermöglicht dadurch einen einzigartigen Einblick in die Immunpathogenese.*
- 89 Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, et al. Hyperprolactinemia in opticospinal multiple sclerosis. *Intern Med* 2000; 39:296–299.
- 90 Vernant JC, Cabre P, Smadja D, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology* 1997; 48:58–64.
- 91 DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001; 7:1189–1193.
- 92 Williamson RA, Burgoon MP, Owens GP, et al. Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal B cell response in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:1793–1798.
- 93 Defresne P, Meyer L, Tardieu M, et al. Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:272–274.
- Diese nicht-kontrollierte Studie zeigt die Einsatzmöglichkeit von intravenös verabreichtem Methylprednisolon bei Kindern mit ATM. Der Bericht ist aufschlussreich, doch wir stimmen nicht mit den Autoren überein, dass die Daten, die auf eine positive Wirkung hinweisen, so eindeutig sind, dass eine randomisierte, placebo-kontrollierte Feldstudie nicht erforderlich wäre.*
- 94 Kalita J, Misra UK. Is methyl prednisolone useful in acute transverse myelitis? *Spinal Cord* 2001; 39:471–476.
- Eine bessere Studie über die Einsatzmöglichkeit von Methylprednisolon, da sie elektrophysiologische Untersuchungen bei Einlieferung und folgender Behandlung einschließt.*
- 95 Lahat E, Pillar G, Ravid S, et al. Rapid recovery from transverse myelopathy in children treated with methylprednisolone. *Pediatr Neurol* 1998; 19:279–282.
- 96 Mok CC, Lau CS, Chan EY, Wong RW. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol* 1998; 25:467–473.
- 97 Neuwelt CM, Lacks S, Kaye BR, et al. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98:32–41.
- 98 Inslicht DV, Stein AB, Pomerantz F, Ragnarsson KT. Three women with lupus transverse myelitis: case reports and differential diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:456–459.
- 99 Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46:878–886.
- 100 Celik Y, Tabak F, Mert A, et al. Transverse myelitis caused by Varicella. *Clin Neurol Neurosurg* 2001; 103:260–261.
- 101 Wollinsky KH, Hulser PJ, Brinkmeier H, et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 2001; 57:774–780.
- Das ist eine neue Studie, in der die Liquorfiltration mit der bisher akzeptierten Therapie, dem Plasmaaustausch, verglichen wird. Das bemerkenswerte Ergebnis ist dass die Liquorfiltration – durch wiederholten Austausch über einen Filter, der Zellen, Bakterien, Endotoxine, Immunglobuline und Entzündungsmediatoren zurückhält – sich als ebenso effektiv wie der Plasmaaustausch erwiesen hat. Falls dieses Ergebnis in breiter angelegten Untersuchungen bestätigt werden kann, stellt es einen großen Schritt vorwärts dar. Vom Ansatz her dürfte diese Behandlung bei ATM-Patienten potentiell noch wirksamer sein.*
- 102 Hauben E, Agranov E, Gothif A, et al. Posttraumatic therapeutic vaccination with modified myelin self-antigen prevents complete paralysis while avoiding autoimmune disease. *J Clin Invest* 2001; 108:591–599.
- Einer von mehreren Berichten dieser Gruppe, in dem von einer potentiell schützenden Rolle des Immunsystems bei traumatischen Verletzungen des Rückenmarks ausgegangen wird. Die Impfung von Ratten mit myelin basic protein peptides? nach schweren unvollständigen Rückenmarksverletzungen führte zu Verbesserungen des Verhaltens und pathologischen Verlaufs. Die Autoren gehen davon aus, dass regulierende T-Lymphozyten positiv auf die endogenen Wiederherstellungsstrategien einwirken, die nach solchen Verletzungen ausgelöst werden.*
- 103 Hauben E, Butovsky O, Nevo U, et al. Passive or active immunization with myelin basic protein promotes recovery from spinal cord contusion. *J Neurosci* 2000; 20:6421–6430.