

Die Zukunft der Diagnostik der Transversen Myelitis

14. Januar 2022

Zu diesem Podcast "Die Zukunft der Diagnostik der Transversen Myelitis" der Serie "Ask the Expert" hat Dr. GG deFiebre der SRNA die Gäste Drs. Kyle Blackburn, Stacey Clardy, Eoin P. Flanagan, Benjamin Greenberg, Michael Levy und Carlos Pardo-Villamizar eingeladen. Dr. Carlos Pardo-Villamizar erläutert am Anfang die Geschichte der transversen Myelitis. Die Experten sprechen dann über die 2002 veröffentlichten TM-Kriterien und wie sich der Diagnoseprozess über die letzten 20 Jahre verändert hat. Sie sprechen über die Terminologie der TM, wie vaskuläre Ursachen von Myelopathien das Verständnis der TM-Diagnose verändern und welche zukünftigen Änderungen der Diagnosekriterien und -prozesse für TM sie voraussehen. Abschließend beantworten sie Fragen aus der Zuhörerschaft über mögliche Forschungsarbeiten über Behandlungen und Heilmethoden sowie über COVID-19-Impfstoffe.

[00:00:00] **Dr. GG deFiebre:** Willkommen allerseits. Unsere Podcastserie "Ask the Expert" von 2022 wird zum Teil von Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Genentech und Horizon Therapeutics gesponsert.

[00:00:11] Alexion, AstraZeneca Rare Disease ist ein weltweit tätiges biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf Innovation, Entwicklung und Vertrieb von lebensverändernden therapeutischen Produkten gegen schwere und seltene Erkrankungen konzentriert. Sein Ziel ist die Verfügbarmachung von bahnbrechenden medizinischen Innovationen in Bereichen, wo aktuell keine vorhanden sind. Es verpflichtet sich, die Perspektive der Patienten und das gemeinnützige Engagement an vorderster Stelle zu berücksichtigen.

[00:00:33] Vor über 40 Jahren gegründet, ist Genentech ein führendes Biotechnologie-Unternehmen, das im Bereich der Arzneimittel für Patienten mit schwereren und lebensbedrohlichen Erkrankungen forscht, entwickelt, herstellt und vertreibt. Das Unternehmen ist Teil der Roche-Gruppe und hat seinen Hauptsitz in South San Francisco, Kalifornien. Weiterführende Informationen über das Unternehmen finden Sie unter [gene.com](https://www.gene.com).

[00:00:63] Horizon konzentriert sich auf die Erforschung, Entwicklung und den Vertrieb von Arzneimitteln für Menschen mit seltenen Autoimmunerkrankungen und schweren entzündlichen Erkrankungen. Sie wenden wissenschaftliches Expertenwissen und Mut auf, um klinisch sinnvolle Therapien für Patienten verfügbar zu machen. Horizon ist davon überzeugt, dass Wissenschaft und Mitgefühl Hand in Hand gehen müssen, um Leben zu verändern.

[00:01:13] Dieser Podcast trägt den Titel "Die Zukunft der Diagnostik der Transversen Myelitis". Ich bin GG deFiebre und ich werde diesen Podcast moderieren. SRNA ist eine gemeinnützige Einrichtung zur Unterstützung, Information und Forschung über seltene neuroimmunologische Erkrankungen. Mehr über uns gibt es unter wearesrna.org. Zu unserem heutigen Podcast heißen wir die Dres. Blackburn, Clardy, Flanagan, Greenberg, Levy und Pardo willkommen.

[00:01:41] Dr. Blackburn ist ehemaliger James T. Lubin Fellow und außerordentlicher Professor an der Abteilung für Neurologie am *UT Southwestern Medical Center* in Dallas, Texas.

[00:01:48] Dr. Clardy ist außerordentliche Professorin und Neurologin der Abteilung Neuroimmunologie am Fachbereich Neurologie der *University of Utah*.

[00:01:56] Dr. Flanagan ist Professor für Neurologie und Berater an den Fachbereichen Neurologie, Labormedizin und Pathologie an der *Mayo Clinic*.

[00:02:04] Dr. Greenberg, der bald zu uns stoßen sollte, ist Neurologe und Leiter des Forschungszentrums *Neurosciences Clinical Research Center* am *University of Texas Southwestern Medical Center*.

[00:02:12] Dr. Levy ist außerordentlicher Professor für Neurologie am *Massachusetts General Hospital* und Forschungsdirektor des Fachbereichs für Neuroimmunologie und Neuroinfektiösen Erkrankungen.

[00:02:21] Und Dr. Pardo ist Professor für *Neurology und Pathology* an der *Johns Hopkins University School of Medicine*.

[00:02:27] Herzlich willkommen und vielen Dank, dass Sie alle kommen konnten. Ich finde das heutige Thema sehr spannend, wir werden ein wenig über die Geschichte der

Diagnostik der transversen Myelitis sprechen, was wir in der Zwischenzeit gelernt haben und wohin die Reise geht und was das alles bedeutet.

[00:02:46] Um anzufangen, Dr. Pardo, könnten Sie uns die Geschichte der transversen Myelitis erläutern? Wann wurde sie erstmals beschrieben? Ich weiß, früher hieß das Zentrum an der Johns Hopkins Universität "*Transverse Myelitis Center*", heute lautet der Name "*Myelitis and Myelopathie Center*" – warum wurde der Name geändert? Und was begann in Hopkins?

[00:03:06] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Hallo GG, zunächst vielen Dank für die Einladung zum Podcast und vielen Dank auch an die Kollegen aus dem ganzen Land, die sich bereitgefunden haben, daran teilzunehmen. Transverse Myelitis ist tatsächlich ein ziemlich interessanter und faszinierender Begriff. Historisch wurde er vor allem ab den späten Vierzigerjahren des 20. Jahrhunderts verwendet. Er wurde in einem 1948 in der Zeitschrift *Lancet* veröffentlichten Artikel geprägt, der das Vorliegen eines myelopathischen Syndroms beschrieb, das unvermittelt bei einem Patienten mit Lungenentzündung auftrat.

[00:03:46] Anschließend wurde der Begriff in den 50er und 60er Jahren ab und an verwendet. Er nach den 70er Jahren wurde er zur magischen Diagnose für jede Art der Rückenmarkserkrankung. In den 70ern, 80ern und 90ern – falls jemand Interesse daran hat, sich das anzusehen – wurden viele Beiträge publiziert, die "transverse Myelitis" als Bezeichnung verwendeten.

[00:04:20] Ich glaube, unsere Kollegen im letzten Jahrhundert haben den Begriff "transvers" geprägt, weil viele Patienten entzündliche Erkrankungen hatten, die sich zu myelopathischen Syndromen mit sehr dramatischer Ausprägung entwickelten, mit Rückenmarksproblemen, die zu Störungen der sensomotorischen und vegetativen Signalwege führten.

[00:04:48] In vielen Aspekten entsprach dies dem, was man bei Patienten mit einer traumatischen Rückenmarksverletzung beobachtete. Interessanterweise hatte ein britischer Neurologe bereits Ende des 19. Jahrhunderts den Begriff der entzündlichen Myelitis geprägt. Mit dem Aufkommen häufiger Viruserkrankungen im frühen 20. Jahrhundert verwendeten viele Ärzte den Begriff der infektiösen Myelitis, sogar hier an der Johns Hopkins Universität beschrieb einer der früheren Pioniere der pädiatrischen Neurologie, Frankfurt, in seinen Bücher die zahlreichen Fälle von infektiöser Myelitis, die in Zusammenhang mit Masern und den anderen Viruserkrankungen der Zeit standen.

[00:05:43] Daher handelt es sich meist um eine Terminologie, die mit Entzündungen und Virusinfektionen zu tun hat. Das ist interessant, denn auch heute denken wir, wenn wir in unserer klinischen Praxis auf Patienten mit "transverser Myelitis" stoßen, zuallererst an Viren. Allerdings bezeichnen die meisten von uns heute Myelopathien nicht mehr als transverse Myelitis. Es handelt sich im Wesentlichen um ein Spektrum sehr unterschiedlicher Pathologien, zu denen autoimmun vermittelte entzündliche Myelopathien und andere viral vermittelte Myelopathien gehören, die verheerende Rückenmarkserkrankungen auslösen.

[00:06:27] Gegen Ende des 20. Jahrhunderts, in 1999, als wir das erste Zentrum für transverse Myelitis einrichteten, verwendeten wir den Begriff der "transversen Myelitis", denn das war genau, was wir in unserer Assistenzarztausbildung über Patienten mit transverser Myelitis gelernt hatten. Aber sehr bald, nachdem wir begannen unsere eigenen Erfahrungen in unserem Zentrum zu machen, wurde uns klar, dass es tatsächlich ein breites Spektrum an Störungen gab, die in Zusammenhang mit entzündlichen Myelopathien, akuten entzündlichen Myelopathien gab. Die große Revolution in der Welt der Myelopathien fand dann in den ersten fünf Jahren des 21. Jahrhunderts statt, als unsere Kollegen in der Mayo Clinic Aquaporin-4 als Antikörper beschrieben, der ein myelopathisches Syndrom auslösen kann.

[00:07:14] Das war eigentlich die Revolution im Verständnis der Myelopathien. Da wir heute um die große Verschiedenheit der ökologischen Faktoren wissen, die zu entzündlichen Myelopathien beitragen, war das einer der Gründe, warum wir vor zwei Jahren entschieden, das zu ändern. Wir entschieden uns dazu, den Begriff "transverse Myelitis" nicht mehr zu verwenden und ermutigen auch heute noch alle Assistenzärzte unserer Kollegen, das gleiche zu tun. Vor etlichen Jahren, damals arbeitete Maureen Millie noch bei uns, stellte sie zum ersten Mal eine sehr umfassende Sammlung der charakteristischen Merkmale von über 500 Patienten vor der *American Academy of Neurology* vor, in welcher sie zeigte, dass viele unsere TM-Patienten tatsächlich an sehr unterschiedlichen Erkrankungen litten, einschließlich von Patienten, bei denen TM diagnostiziert worden war, die aber in Wirklichkeit unter andere Pathologien litten, etwa an vaskulären Pathologien wie einem Schlaganfall des Rückenmarks.

[00:08:19] Bis zum heutigen Tage wissen wir, dass von den nahezu 1.200 Patienten, die wir als TM-Patienten bezeichnen, 35% keine transverse Myelitis oder Myelitis haben. Sie haben etwas anderes, einen Schlaganfall des Rückenmarks, eine durale arteriovenöse Fistel

oder ähnliches. Und ich glaube, diese Beobachtung entspricht mehr oder weniger dem, was unsere Kollegen in Utah wie Stacy Young in der *Mayo Clinic* bereits veröffentlicht haben, nämlich, dass es eine ganze Reihe von ursächlichen Faktoren gibt, die zum Begriff der transversen Myelitis beitragen.

[00:08:23] Daher möchte ich mit dem abschließen, was ich seit einigen Jahren sage: Wir müssen aufhören, diesen Begriff zu verwenden, weil er den Patienten nicht gerecht wird. Patienten bekommen Behandlungen, die sie nicht brauchen, wenn wir die Diagnose transverse Myelitis stellen und wir müssen unsere Neurologie-Kollegen dazu auffordern, diese Diagnose zu ändern und sich vor allem auf eine ursächliche Diagnose zu konzentrieren, anstatt den Begriff transverse Myelitis zu verwenden. Und damit möchte ich schließen. Ich bin natürlich gespannt, zu hören, was meine Kollegen dazu zu sagen haben.

[00:09:34] **Dr. GG deFiebre:** Ja. Möchte sonst noch jemand etwas zur Geschichte oder zur Verwendung dieser Terminologie sagen?

[00:09:48] **Dr. Eoin P. Flanagan:** Ich bin voll und ganz einverstanden. Der Begriff "transvers" legt nahe, dass der gesamte Durchmesser des Rückenmarks betroffen ist, aber etliche entzündliche Myelopathien betreffen nur einen Teil davon. Das kann durcheinanderbringen und Dr. Pardos Gruppe hat so viele Fallstudien gesammelt und die Unterschiede unter ihnen aufgezeigt, dass ich glaube, die Verwendung einer anderen Bezeichnung helfen, die richtige Diagnose zu stellen. Es ist nicht gut, wenn man mit einer Bezeichnung startet, die nicht besonders gut passt und dadurch in die Irre leiten kann.

[00:10:23] **Dr. GG deFiebre:** Lassen Sie mich nachhaken, Dr. Flanagan. Wie hat sich die Diagnostik seit den Entdeckungen der MOG- und AQ-4-Antikörper verändert, was die Differenzierung unter verschiedenen Arten von Myelopathien betrifft.

[00:10:39] **Dr. Eoin P. Flanagan:** Nun, ich glaube, man kann das als Erfolgsgeschichte bezeichnen. Durch die Entdeckung dieser zwei Antikörper wurde es möglich, der Erkrankung jener Patienten einen Namen zu geben, denen man zuvor sagte, sie hätten eine idiopathische – um nicht zu sagen, wir kennen die Ursache nicht – oder eine kryptogenische Myelitis – um nicht zu sagen, wir wissen es nicht, vielleicht war es ein Virus, vielleicht etwas anderes. Jetzt können wir ihnen genau sagen, was sie haben und was dagegen zu tun ist. Jetzt ist es im Fall von AQ-4-Antikörpern so, wenn wir die Diagnose stellen, empfehlen wir den meisten Patienten auch eine langfristige Therapie. Dadurch ist es möglich, weitere Schädigungen zu vermeiden.

[00:11:16] Das sind Patienten, die früher wirklich schwere Beschwerden hatten. Heute haben wir drei FDA-zugelassene Arzneimittel dagegen. Das kann für Patienten lebensrettend sein. Der Fall ist bei MOG-Antikörpern ein bisschen anders gelagert. Bei manchen Patienten bleibt es bei einer einmaligen Episode, bei anderen treten wiederkehrende Episoden auf. Aber zumindest können wir den Patienten jetzt sagen, worauf sie achten müssen; viele dieser Patienten entwickeln im weiteren Verlauf eine Optikusneuritis. Ebenfalls wichtig zu berichten vielleicht, dass wir durch Untersuchungen gezielt nach dieser Variante Ausschau gehalten haben und wir sie in rund 10-20% der TM-Fällen, meist den als idiopathisch bezeichneten, festgestellt haben. Das ist ein nicht unbeträchtlicher Anteil dieser Fälle und sehr wichtig für die weitere Behandlung.

[00:12:11] **GG deFiebre:** Wunderbar, vielen Dank. Dr. Levy, ich weiß, dass Sie nach möglichen genetischen Ursachen der transversen Myelitis geforscht haben. Wie verändert diese Forschung unser Verständnis und in welcher Weise war beim Verständnis dieser Diagnose hilfreich?

[00:12:17] **Dr. Michael Levy:** Wir hatten die Gelegenheit, zwei Schwestern untersuchen zu können, die beide idiopathische transverse Myelitis hatten. Da nahmen wir die Gelegenheit wahr, eine Zusammenarbeit mit *Baylor College of Medicine Johns Hopkins* zu nutzen, um alle Gene der zwei Schwestern und ihrer drei gesunden Geschwister zu sequenzieren. In den beiden Schwestern stellten wir eine genetische Mutation fest, von der wir nicht wirklich gedacht hatten, dass sie bei einer entzündlichen Erkrankung wie der transversen Myelitis eine Rolle spielen könnte. Aber es stellte sich heraus, dass die betreffenden Gene möglicherweise daran beteiligt sind, wie die Proteine für das Immunsystem verpackt sind, damit sie im Rückenmark erkannt werden. Daher untersuchen wir das genauer und ab diesem Sommer wird ein hervorragender Kollege für die Dauer des nächsten Jahrs daran arbeiten, in welcher Weise diese Proteine bei einer transversen Myelitis eine Rolle spielen – wobei wir das nie und nimmer vermutet hätten.

[00:13:18] Das zeigt, dass genetische Ursachen der transversen Myelitis eine kleine Minderheit der Fälle betreffen können. Ich glaube, unter den hunderten Fällen, die wir untersucht haben, fanden wir ganze acht. Dennoch, aus diesen wenigen Fällen können wir möglicherweise eine Menge lernen, vielleicht auch Dinge, die uns helfen, zu verstehen, wie sich die Erkrankung überhaupt entwickelt. Vielleicht spielen die beteiligten Prozesse auch bei Patienten eine Rolle, die keine genetische Ursache der transversen Myelitis aufweisen. Mehr zu diesen Forschungen kann ich Ihnen nächstes Jahr sagen.

[00:13:54] **GG deFiebre:** Wunderbar, vielen Dank. Dr. Clardy, ich weiß, Sie haben kürzlich eine Studie über transverse Myelitis im *VA Health System (Gesundheitssystem des Kriegsveteranenministeriums in den USA)* verfasst. Daher dachte ich, vielleicht könnten Sie uns erläutern, wie dieser Artikel und die enthaltenen Ergebnisse unser Verständnis dessen, wie häufig diese Diagnose ist, verändert hat oder was dieser Artikel sonst zu unserem Verständnis dieser Diagnose beigetragen hat?

[00:14:17] **Dr. Stacey Clardy:** Danke, ja, das ist eine großartige Frage. Und vielen Dank auch an die Stiftung für die Unterstützung. Zwei unserer Kollegen haben eine Menge Zeit in dieses Projekt investiert. Wir haben damit begonnen und anfangs die Anzahl der Veteranen mit dieser Diagnose im gesamten nationalen System unterschätzt. Wir sind nahezu 5.000 Krankenakten per Hand durchgegangen. Mein Dank dafür an Michael Sweeney und Jonathan Galli. Ich glaube nicht, dass wir vorher auch nur eine Ahnung davon hatten, auf was wir uns einlassen würden, aber jetzt bin ich sehr froh, dass wir es getan haben. Denn dadurch konnten wir eine Menge dessen, worüber wir heute bereits gesprochen haben bestätigen. Hopkins und Mayo hatten zu dem Zeitpunkt bereits einige Forschungsergebnisse darüber publiziert, wie Myelopathie bei Fällen in einem Zentrum für quartäre Pflege aussieht.

[00:15:11] Und gewissermaßen haben wir den umgekehrten Weg beschritten und dabei viele ihrer Ergebnisse bestätigen können, – Carlos und Eoin können da sicherlich etwas dazu sagen – nämlich, dass bei etlichen Fällen, die in einem Quartärzentrum landeten, nicht einmal eine Liquoruntersuchung durchgeführt worden war. In der Tat, bei der Untersuchung dieser sehr großen nationalen Kohorte haben wir ebenfalls genau das festgestellt. Das hat mir wirklich gezeigt, dass uns noch eine Menge Grundlagenarbeit bei der Weiterbildung unserer Neurologiekollegen bevorsteht. Wenn wir diese Diagnose ernsthaft in Betracht ziehen und dabei den Liquor vollkommen außer Acht lassen, dann wird es schwer, die korrekte Ursache zu ermitteln und eine korrekte Diagnose zu stellen.

[00:15:56] Um aber zu Ihrer Frage zurückzukehren, der ursprüngliche Grund, warum wir all das unternommen haben, lag daran, dass ich in der Literatur herumgesucht hatte und dabei sehr weit auf der Webseite des NIH (*National Institute of Health – US-amerikanisches Gesundheitsministerium*) und NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke – US-amerikanisches Institut zur Erforschung von Erkrankungen des Gehirns und der Nerven*) zurückgegangen war, um einen Eindruck davon zu bekommen, wie häufig diese Erkrankung wirklich ist. Ich konnte nichts finden. Es gab eine Broschüre, die eine 30 Jahre

alte Referenz zitierte – ich hatte keine Ahnung, wie zuverlässig das sein sollte. Wir wollten wirklich eine Vorstellung von der Größenordnung machen, das passiert wahrscheinlich häufiger als man meint, zumindest, wenn man sich auf die Literatur beschränkt. Ich glaube, keiner in dieser Runde war davon überrascht, als wir ungefähr acht Fälle pro 100.000 als Prävalenz fanden.

[00:16:33] Wir haben dann Einzelfälle nicht weiter vertieft, da das ein bisschen kompliziert wird, besonders durch den langen Zeitraum, den wir verfolgt haben. Die Veteranen in dieser Studie waren im Durchschnitt 12 Jahre lang vom Gesundheitssystem der VA betreut worden. Daher bin ich abschließend der Meinung, wir haben gut hingeschaut, aber es hat uns eindeutig gezeigt, wie viel wir noch zu tun haben. Viele von den Veteranen bekamen auch nicht das, was die meisten von uns hier in diesem Podcast als korrekte Behandlung ansehen würden und viele von ihnen litten unter schweren Beeinträchtigungen. Wir bewerten das in vielen unserer retrospektiven Studien durch die sogenannte modifizierte Rankin-Skala, eine Skala von 0 zu 5, wobei viele von ihnen einen Wert um rund 3 hatten.

[00:17:18] Ich bin der Ansicht, wir sollten uns alle einig sein, dass wir im modernen Zeitalter einen sehr viel besseren Wert erreichen können. Allerdings muss ich nochmal anmerken, es handelte sich um eine longitudinale Studie, die eigentlich nur die Vermutung, die wir alle schon hatten, mit einigen Zahlen belegt hat und dadurch den Rahmen gesteckt hat, was wir zu tun haben, um das zu verbessern.

[00:17:40] **GG deFiebre:** Sehr schön, vielen Dank. Dr. Greenberg, 2002 wurden Kriterien für TM veröffentlicht. Wie hat sich der Diagnoseprozess über die letzten 20 Jahre verändert, ich kann gar nicht glauben, dass 2002 schon 20 Jahre her ist.

[00:17:55] **Dr. Benjamin Greenberg:** Ja, so geht's mir auch. Es hat sich ja eine ganze Menge verändert, denken wir nur daran, dass wir 2002 noch keinen AQ-4-Antikörpertest hatten. Wir hatten keinen Anti-MOG-Antikörpertest. Es gab keinerlei systematische Analyse, keine Suche nach vaskulären Läsionen im Rückenmark und einen Mangel an Bewusstsein für bestimmte Neurosarkoidosemuster, die mit Myelopathie auftraten. Aus der Perspektive der Forschung sprechen wir wirklich von Äonen. Durch die Identifizierung all dieser Ursachen für Myelopathie und Myelitis wurde es möglich unter unseren Patienten zu differenzieren, die alle unter der Bezeichnung "transverse Myelitis" liefen und sie in Untergruppen aufzuteilen.

[00:18:54] Einer der interessanten Aspekte auf dem Gebiet der MOG-Erkrankungen ist zum Beispiel, dass Patienten mit diesen Erkrankungen, Rückfälle nach Jahren oder gar Jahrzehnten erleiden können, wenn Rückfälle überhaupt auftreten. In einem Artikel über idiopathische transverse Myelitis wären wir seinerzeit schon glücklich gewesen, wenn wir die Kohorten auch nur 5 Jahre lang nachverfolgen hätten können. Ein Zeitraum, der kaum in Betracht fällt, wenn wir über MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankungen sprechen. Patienten, die wir als idiopathisch bezeichnet hatten, hätten daher Rückfälle erleiden können und wir hätten es gar nicht bemerkt.

[00:19:36] Die Ergebnisse der Molekularbiologie oder Mikes Arbeit über Genetik bringen weitere Erkenntnisse auf der Suche nach atypischen Myelopathien, dadurch wird die Welt der idiopathischen transversen Myelitis kleiner und kleiner und das ist auch gut so. Ich erinnere mich an Vorlesungen, in denen man mich witzeln gehört hat, "idiopathisch" bedeute, der Arzt ist ein Idiot und pathetisch, weil er die Ursache nicht finden kann. Allmählich werden wir besser und die Zahl der Menschen, denen wir keine Antwort auf ihre Frage nach der Ursache geben können, wird immer geringer. Das hat natürlich auch unsere Herangehensweise an die Diagnose verändert, wir führen eine Angiographie bei sehr viel mehr Patienten als früher durch. Wir streben eine sehr viel breitere und systematischere Grundlage für Autoimmunerkrankungen als früher an. Und wir sind vorsichtiger mit den Bezeichnungen, die wir den Menschen verpassen.

[00:20:16] Kyle Blackburn war Hauptautorin eines Beitrags, in dem es darum ging, das Wort "transvers" aus dem Namen zu streichen, die gesamte Nomenklatur zu überarbeiten und fortan nur noch über Myelitis zu sprechen. Da der Begriff der transversen Myelitis als eigenständige Diagnose viele Leute über viele Jahre hinweg durcheinandergebracht hat, denke ich, sind wir an einen Punkt angekommen, an dem man endlich die Sprache, die wir verwenden, so überarbeiten kann, dass eine bessere Kommunikation mit den Patienten möglich wird.

[00:20:49] **GG deFiebre:** Wunderbar, vielen Dank. Zu Ihnen, Dr. Pardo. Ich weiß, Sie haben potentielle vaskuläre Myelopathieursachen bereits kurz angesprochen und ich weiß auch, dass Sie vor einigen Jahren einen Fachbeitrag darüber geschrieben haben. Wie wirken sich die Ergebnisse Ihrer Untersuchung über diese vaskulären Ursachen der Myelopathien auf die Art, wie transverse Myelitis und andere Myelopathiefornen diagnostiziert werden aus?

[00:21:15] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Unsere Erkenntnisse über vaskuläre Myelopathien, sowohl akut als chronisch, gründen sich auf die Beobachtung, dass sich bei vielen Patienten, die mit einer TM-Diagnose an unser Zentrum überwiesen werden, letztlich herausstellt, dass sie einen Rückenmarks-Schlaganfall oder eine chronisch fortschreitende vaskuläre Läsion in Zusammenhang mit duralen arteriovenösen Fisteln haben. Es gibt ein paar Fachartikel, besonders über die chronisch fortschreitende Pathologie und wir haben ein paar weitere verfasst, um zu analysieren, was mit Patienten passiert, bei denen diese Fehldiagnose gestellt wird und dadurch gegen TM behandelt werden, wobei sie letztlich einen Schlaganfall hatten.

[00:22:01] Auf Grundlage unserer Beobachtungen und der Erkenntnisse in den Fachartikeln von Dr. Flanagan, hat sich herausgestellt, dass zwischen 10 und 20% der Patienten, bei denen TM diagnostiziert wurde, tatsächlich unter einer vaskulären Myelopathie leiden. Es ist extrem wichtig, dass unsere Kollegen diese Patienten erkennen, denn wir haben beobachtet, dass viele dieser Patienten in der akuten Phase den typischen TM-Behandlungen unterzogen werden, das heißt, I.V.-Methylprednisolon, Plasmaaustausch oder auch aggressive Therapien mit Immunsuppressiva, obwohl sie unter einer Okklusion im Rückenmark leiden.

[00:22:54] Das ist eine sehr schwierige Situation, denn dadurch verschlechtert sich die klinische Lage vieler dieser Patienten. Wir legen daher aktuell den Schwerpunkt darauf, sicherzustellen, dass die Diagnose in der akuten Phase korrekt ist und dass genügend zuverlässige Informationsquellen für die klinische Bewertung herangezogen werden. Patienten, bei denen die Liquorwerte in der akuten Phase normal sind, das ist ein dringender Hinweis darauf, sich die Fragen zu stellen: Haben wir es hier wirklich mit einer Entzündung zu tun? Liegt wirklich eine Myelitis vor? Steht das wirklich in Zusammenhang mit einer entzündlichen Autoimmunerkrankung?

[00:23:35] Es gibt bei einer klinischen Bewertung etliche unterschiedliche Aspekte und bei diesen Patienten ist ein sehr vorsichtiger diagnostischer Ansatz nötig; er legt uns nahe, dass bei den betreffenden Patienten wahrscheinlich keine entzündliche Myelopathie vorliegt. Das gleiche ist beim MRT passiert. Das Heranziehen der Ergebnisse magnetischer Resonanztomographie des Rückenmarks wird immer mehr zu einem sehr guten Hilfsmittel und wir sind heute in der Lage, etliche Muster zu identifizieren, die uns eine bessere Diagnostik vaskulärer myelopathischer Syndrome ermöglichen. Es gilt daher unter der Ärzteschaft Aufklärungsarbeit zu leisten und zu vermitteln, dass es so etwas wie

Schlaganfälle im Rückenmark gibt, dass sie bei Kindern und Erwachsenen auftreten und dass das betreffende klinische Profil sich deutlich vom typischen Profil der Patienten mit demyelinisierenden Myelopathien oder autoimmun verursachten Myelopathien unterscheidet.

[00:24:34] Wir müssen das unterstreichen, – und die Arbeit der Gruppe zur Änderung der Diagnosekriterien wird aus diesem Grund einen großen Fortschritt darstellen – es ist nötig, die Bezeichnung "transvers" zu streichen, wie von Dr. Greenberg bereits gefordert, denn sie ist eine Fehlbezeichnung, die bei der Behandlung der Patienten in die falsche Richtung führt.

[00:24:56] **Dr. GG deFiebre:** Sehr schön. Ich komme zu Ihnen, Dr. Blackburn, ich weiß, dass Dr. Greenberg bereits gesagt hat, Sie hätten als eine der ersten die Streichung dieses Worts in einem Fachbeitrag vorgeschlagen. Könnten Sie uns mehr darüber erzählen und vielleicht auch, wie sich der Diagnoseprozess im Verlauf Ihrer Zeit als Assistenzärztin und später Oberärztin geändert hat?

[00:25:17] **Dr. Kyle Blackburn:** Aber gern. Wir scheinen uns ja alle ziemlich einig darin zu sein, dass es gegenwärtig eine interne Tendenz gibt, den Bestandteil "transvers" aus der Bezeichnung "transverse Myelitis" zu streichen. Es wird das Argument vorgebracht, dass wir heute ein besseres Verständnis bestimmter Herangehensweisen haben, welches uns erlaubt, dies mit größerer Zuversicht zu tun. Seit ich Assistenzärztin und später Oberärztin wurde, ist eine Menge passiert, das uns heute anders an diese Fälle herangehen lässt – viel davon wurde tatsächlich von den Teilnehmern an diesem Podcast beigetragen. Einer der ersten Aspekte, die ich hervorheben möchte, ist die größere Aufmerksamkeit, die wir heute den bildgebenden Verfahren widmen und wie wir die daraus gewonnenen Ergebnisse von Anfang an als richtungsweisend im Diagnoseprozess verwenden.

[00:26:09] Wenn sich heute Assistenzärzte wegen einem Fall mit mir in Verbindung setzen, teilen sie mir oft bereits Möglichkeiten und Vermutungen mit, die sie aus den bildgebenden Verfahren gewonnen haben. Vor 15-20 Jahren hingegen lief es eher so: "Sieht das nach Multipler Sklerose aus? Nein, ich denke, es ist eher transverse Myelitis." Weiter kam man nicht, daher ist das wirklich ein großer Fortschritt. Während meiner Ausbildungszeit wurde natürlich auch der MOG-Antikörper bekannt und das hat sicherlich dazu beigetragen, etliche Fälle aufzuklären, die man andernfalls als idiopathisch bezeichnet hätte. Außerdem fiel das Aufkommen der AFM in meine Ausbildungszeit, 2014

und 2016, und ich hatte Gelegenheit, diese neue Ursache für eine Myelopathie, besonders bei Kindern, aus nächster Hand kennenzulernen. Auf diese Weise hat sich die Landschaft über die letzten sechs Jahre geändert.

[00:27:01] **Dr. GG deFiebre:** Sehr schön, Dank Ihnen allen. Ich möchte die Diskussion nun gerne öffnen. Wir haben über eine Änderung der Terminologie gesprochen, über die Nutzung verschiedener diagnostischer Instrumente und vielleicht verschiedener diagnostischer Ansätze, aber natürlich auch über neue Testmethoden wie den Antikörpertests. Welche Änderungen der Diagnosekriterien erwarten Sie daher, wenn eine ähnliche Diagnose heute anstünde?

[00:27:30] **Dr. Benjamin Greenberg:** Ja. Hoffentlich eine ganze Reihe von Dingen. Ich bin davon überzeugt, dass alle Teilnehmer an diesem Podcast die Anstrengungen kennen, die zur Aktualisierung der Diagnosekriterien unternommen werden und dieses Bestreben unterstützen. Ich wäre glücklich, wenn wir es noch dieses Jahr schaffen würden, einige der Lücken in den alten Kriterien zu füllen, die sich einfach entwickelt haben, so wie wir uns selbst auch entwickelt haben. Von kritischer Bedeutung sind – unabhängig von den Bezeichnungen, die letztendlich verwendet werden – meiner Meinung nach die Untersuchungen im Vorfeld und die Bewertung. Für uns als Fachbereich wäre es besonders wichtig, wenn die Patienten die Möglichkeit hätten, sich den korrekten Untersuchungen im Vorfeld bereits bei ihrer Präsentation zu unterziehen, ohne erst zu einem der spezialisierten Fachzentren reisen zu müssen, um die Lücken zu füllen.

[00:28:22] Wir können die mittlerweile große Verbreitung der AQ-4-Tests feststellen, die einen großen Schritt vorwärts im Bereich der Neuroimmunologie, Multiplen Sklerose, transversen Myelitis und Neuromyelitis optica darstellt. Ich glaube, eine ähnliche Verbreitung ist auch für den Anti-MOG-Antikörper im Gange, doch was noch nicht zu sehen ist, – ich zumindest habe es noch nicht festgestellt – sind verbreitete Kenntnisse über die Überweisung von Patienten zur Angiographie und dann die angemessene Durchführung der Angiographie. Daher sehen wir immer noch eine Menge Patienten, bei denen ein starker Verdacht auf ein vaskuläres Ereignis vorliegt oder bei denen vaskuläre Untersuchungen vorgenommen wurden, die möglicherweise nicht ausreichend sind.

[00:29:06] Leider ist diese Untersuchung keine Laboruntersuchung, sie ist sehr viel komplizierter durchzuführen und ihr Ergebnis ist von der durchführenden Person abhängig. Das führt uns zur Notwendigkeit, uns gemeinsam mit unseren Kollegen der

interventionellen Neuroradiologie dafür einzusetzen, dass diese Untersuchungen häufiger und in vollem Umfang durchgeführt werden. Es gilt daher wohl an der Semantik zu arbeiten, an der Kategorisierung, aber auch am Problembewusstsein und daran, wie man Patienten besser in Echtzeit helfen kann.

[00:29:42] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Das ist ein sehr guter Punkt. Ich denke, es wird in den nächsten Monaten wichtig sein, sicherzustellen, dass es eine gute Umsetzung eines sehr guten Algorithmus gibt, eines Ansatzes zur Bewertung der Patienten mit akuten myelopathischen Syndromen sowie akuten und sub-akuten chronischen myelopathischen Syndromen. Die richtige Diagnose hängt von der richtigen Ätiologie ab, denn es ist nicht möglich, einen Patienten mit einer akuten Myelopathie korrekt zu behandeln, wenn die Ätiologie nicht korrekt identifiziert wurde. Die Behandlung einer NMO ist etwas ganz anderes als die Behandlung einer demyelinisierenden Myelopathie. Die Behandlung einer NMO ist etwas ganz anderes als die Behandlung eines MOG-Patienten.

[00:30:27] Daher möchte ich die Bedeutung der Aufklärungsarbeit über die verschiedenen Stufen unterstreichen, die Dr. Greenberg so gut dargestellt hat. Es sind sehr klare Stufen, die einfach zu unternehmen sind. Der große Durchbruch der letzten Jahre war der Zugang zum immunologischen Aspekt für die Diagnose. Eine der wesentlichen Einschränkungen ist der fehlende Zugang zu guten bildgebenden Untersuchungen der Gefäßversorgung des Rückenmarks. Ich will damit wirklich nicht fordern, dass Angiogramme für alle Fälle vaskulärer Myelopathie durchgeführt werden müssen, denn wir alle wissen, es ist, erstens, schwierig diese Untersuchung in jedem Zentrum durchzuführen und, zweitens, es gibt dabei eine ganze Reihe technischer Schwierigkeiten.

[00:31:16] Drittens, denken wir an die Blutversorgung, das vaskuläre System ist sehr dynamisch. Zwei oder drei Tage nach dem Schlaganfall kann das Gefäß möglicherweise noch erkannt werden, aber die Okklusion ist nicht mehr sichtbar oder andere Faktoren können das Testergebnis beeinflussen. Wir müssen daher praktisch denken und die verschiedenen Aspekte unserer Akutbehandlung klar darstellen, was wir unternehmen wollen und welche Art von Untersuchung wir genau brauchen, um zur richtigen Diagnose zu kommen.

[00:31:48] **Dr. Eoin P. Flanagan:** Nur eine kleine Zwischenbemerkung von mir: Dr. Pardo hat ausführlich über einige wenige Aspekte publiziert, die wirklich hilfreiche Hinweise geben und sogar Untersuchungen überflüssig machen können, zum Beispiel, das Alter des

Patienten, das Geschlecht des Patienten und der Zeitraum zwischen dem Einsetzen der Symptome und deren Höhepunkt. Diese drei Kriterien alleine können uns der richtigen Antwort meist schon sehr nahebringen. Ich denke, es gibt eine gewisse Verwirrung, wenn Patienten eine langsame, graduelle Progression aufweisen oder eher einen chronischen Verlauf, denn das passt nicht zu einem Großteil der Myelitisfälle. Wenn die Kriterien dann kommen, wird es notwendig sein, unter den Fällen nach einem sehr plötzlichen Einsetzen zu einem akuten, sub-akuten und dann einem eher chronischen Verlauf zu differenzieren. Das kann wirklich zu einer Unterscheidung der verschiedenen Ursachen beitragen.

[00:32:39] **Dr. Michael Levy:** GG, kann ich ein Gegenargument gegen das Streichen von "transvers" vorbringen? Ich habe den Eindruck, dass die meisten Ärzte von transverser Myelitis gehört haben. Wenn wir diese Bezeichnung streichen, dann besteht die Gefahr, dass wir ihnen eine Möglichkeit nehmen, die betreffenden Patienten an uns zu überweisen. Wir können sehr wohl Algorithmen durcharbeiten, Angiogramme anweisen und MRT-Muster erarbeiten, die eine Art von Myelitis von den anderen unterscheiden, doch ich mache mir Sorgen wegen der Streichung der Bezeichnung transverse Myelitis, denn sie könnte das System der Überweisungen sprengen, die gegenwärtig reinkommen. Erinnern wir uns, sogar die *Siegel Neuroimmune Disease Association* hieß früher *Transverse Myelitis Association*, denn das war die Bezeichnung, unter der die Fälle gingen. Wenn wir die Semantik verbessern wollen, können wir sie ausweiten. Wir können von Erkrankungen aus dem Formenkreis der transversen Myelitis sprechen oder etwas Ähnlichem, aber ich glaube nicht, dass es notwendig ist, die Bezeichnung insgesamt nach außen zu streichen, wir müssen sie nur besser nach innen definieren. Das ist mein Argument.

[00:33:49] **Dr. Benjamin Greenberg:** Da bin ich nicht so besorgt wie Mike. Ich denke, die Welt passt sich an und zieht weiter. Früher wurden manche dieser Erkrankungen als Landry-Paralyse oder Hopkins-Syndrom bezeichnet, heute nennen wir sie AFM und die Welt ist darüber nicht untergegangen. Ich finde, das Argument verdient Beachtung, schon allein wegen der vielen Fragen über Behandlung und Management von Patienten, die uns gestellt werden; Diskussionen über Semantik und Namen können dabei trocken sein. Aber ich möchte darauf hinweisen, dass die Forschung nach Therapien und Behandlungsmethoden dramatisch behindert wird, wenn heterogene Patienten in einen Topf geworfen werden, weil es dann schwer zu verstehen ist, warum ein und dieselbe Behandlung bei Patient A, aber nicht bei Patient B funktioniert, obwohl sie die gleiche "Diagnose" haben.

[00:34:39] Exakte Bezeichnungen bei der Beschreibung von Patienten zu verwenden ist von kritischer Bedeutung, wenn es darum geht, Gruppen von ähnlichen Patienten zusammenzuführen, um die besten Behandlungsmöglichkeiten für sie zu identifizieren; früher gab es einen ST-Hebungsinfarkt und einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Es ergab keinen Sinn, warum manche Behandlungen in einigen Fällen erfolgreich waren und in anderen nicht; daher ist Kategorisierung manchmal langweilig und birgt Risiken. Und, Mike, ich stimme dir zu, wenn du sagst, Bezeichnungen zu verändern hat Nachteile, aber ich denke auch, es ist für den ganzen Bereich wichtig, insgesamt nach vorne zu gehen, damit wir die Behandlungen verbessern können.

[00:35:25] **Dr. GG deFiebre:** Einverstanden. Ja, ich denke auch, die Diskussion der Semantik und der verwendeten Terminologie ist wichtig, um diese diagnostischen "Etiketten" in Funktion der Behandlung zu gestalten. Dr. Clardy, wollten Sie etwas dazu sagen, ich sah Sie anheben...?

[00:35:44] **Dr. Stacey Clardy:** Nein, aber wir können einfach mal im Kreis rumgehen. Ich glaube auch, man wird Sie finden, Dr. Levy, besonders weil die meisten Überweisungen von Kollegen kommen und, wie ich es meinen Kollegen lehre, die Bezeichnung transverse Myelitis erstmal durch die Differentialdiagnose zur Myelopathie verdient werden muss. Es muss nachgewiesen werden, dass es sich um ein entzündliches Phänomen handelt, wie das "itis" am Ende ja impliziert. Aber ja, ich glaube, wann immer einer von unseren Kollegen, der nicht in unserem Fachbereich spezialisiert ist, eine dieser Läsionen im Rückenmark sieht, dann wird er sich ziemlich schnell mit der Bitte um Unterstützung an uns wenden, um zu einer Antwort zu kommen.

[00:36:24] **Dr. GG deFiebre:** Als jemand, für den die Diagnose einer idiopathischen transversen Myelitis gestellt wurde – und unter meinen Bekannten bin ich damit beileibe nicht allein – stellt sich mir die Frage, wie würde sich diese Terminologieänderung letztlich auswirken? Will man auf die Kategorie insgesamt verzichten? Was bedeutet all das für das tägliche Leben eines Betroffenen, die Therapien usw.? Ich bin einfach neugierig.

[00:36:57] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Ich springe hier einfach mal rein, weil diese Frage Bezüge zu einer der Fragen im Chat hat. Ja, es geht um eine semantische Frage und sie wird es uns ermöglichen, vorherzusagen, was in der Zukunft passieren wird. Wir erkennen heute ohne Schwierigkeiten, dass NMO-Patienten häufig sehr schwer zu behandelnde Schmerzsymptome entwickeln. Und das ist sehr wichtig, weil wir dadurch Patienten identifizieren können, bei denen wir uns von vornherein auf Behandlungen für einen eher

schweren Verlauf konzentrieren können. Das ist auch mit den Rückenmarks-Schlaganfällen passiert. Wenn wir akute vaskuläre Myelopathien korrekt identifizieren, können wir Risikofaktoren identifizieren, die zu vaskulären Myelopathien führen. Wir können versuchen, diese Risikofaktoren zu ändern und damit den Patienten die Möglichkeit geben, auf diese Risikofaktoren einzuwirken und weitere potentielle Probleme zu vermeiden.

[00:37:57] Gleiches gilt auch für demyelinisierende Erkrankungen des Rückenmarks. Erinnern wir uns daran, wie wir bei einer NMO-Diagnose die Patienten anfänglich mit Interferon behandelten. Der Zustand der Patienten verschlimmerte sich. Wenn wir daher die Kategorie korrekt identifizieren, wissen wir heute, wenn es sich um NMO handelt, wollen wir kein Interferon. Und wir haben heute bessere Behandlungsmethoden, die sich sehr positiv auf die Krankheitsverläufe in der Zukunft auswirken werden.

[00:38:29] Das ist, schlicht gesagt, der Vorteil einer sehr präzisen Diagnose zu Beginn eines myelopathischen Syndroms. Wir werden eine Gruppe "idiopathische Myelopathien" und eine Gruppe "idiopathische Myelitis" haben. Aber, wie von Dr. Greenberg angedeutet, diese Patienten werden sich früher oder später als NMO oder MOG herausstellen. Allerdings müssen wir das Problembewusstsein der Ärzte steigern, damit diese sagen, okay, bei dieser Diagnose muss man vorsichtig sein, um in Zukunft zu einer besseren Diagnose und Behandlung zu kommen.

[00:39:09] **Dr. GG deFiebre:** Will noch jemand etwas hinzufügen?

[00:39:15] **Dr. Kyle Blackburn:** Ja, ich möchte sagen, dass es immer eine Berechtigung für eine idiopathische Kategorie geben wird, zumindest aber in der näheren Zukunft und für diese spezielle Art von Erkrankungen. Ich bin mir sicher, jeder von uns hier hat schon Patienten gesehen, bei denen die Ursache trotz aller Untersuchungen unklar blieb. Dabei kann es durchaus sein, dass etwas passiert ist, was uns sofort aufgefallen wäre, wenn wir zum Zeitpunkt dieses Ereignisses die passende Untersuchung durchgeführt hätten, aber der richtige Augenblick ist jetzt verstrichen, weil wir uns erst ein paar Jahre später sehen. Daher, denke ich, wird es auch in Zukunft eine idiopathische oder kryptogene Kategorie geben müssen, und es steht zu hoffen, dass sie eine geringere Anzahl Patienten betreffen wird, mit einer neuen Gruppe von Kriterien. Und ich denke auch, diese Kategorie sollte anders benannt werden als die aktuellen Kriterien.

[00:40:07] **Dr. Eoin P. Flanagan:** Ich glaube, es ist wichtig, nicht zu vergessen – ich weiß, im Chat wird eine Kur angesprochen – aber manchmal ist der unmittelbare Hinweis auf die

Behandlung die beste Heilung. Ist ein Patient zum Beispiel AQ-4-positiv und er hat eine Myelitis, dann wird bei der übergroßen Mehrheit dieser Patienten Plasmaaustausch eingesetzt. Das kann also von ganz grundlegender Bedeutung sein und das ist die Art und Weise, in der Schädigungen und Beeinträchtigungen vermieden werden können. So etwas kann wirklich einen großen Unterschied im Krankheitsverlauf machen.

[00:40:46] **Dr. GG deFiebre:** Wir haben bisher ein bisschen über die idiopathische transverse Myelitis oder mit Erkrankungen in Zusammenhang stehende Myelitis gesprochen. Was bedeuten diese Bezeichnungen und was ist mit vaskulär versus entzündlich? Wie wird zwischen diesen beiden im Verlauf des Diagnoseprozesses differenziert?

[00:41:08] **Dr. Benjamin Greenberg:** Nun gut, ich denke, was die zweite Hälfte der Frage angeht, um ein vaskuläres Phänomen zu identifizieren, brauchen wir als erstes einen Verdacht, der aus der Krankengeschichte resultiert. Trotz aller Technologien, die uns zur Verfügung stehen, aller Bluttests, ist immer noch wichtig, dass in allen gesundheitlichen Einrichtungen eine sorgfältige Krankengeschichte erhoben wird und nach den Warnsignalen Ausschau gehalten wird, die auf ein vaskuläres Ereignis im Rückenmark deuten. Dabei ist es wichtig, zu beachten, dass es viele verschiedene Arten von vaskulären Ereignissen im Rückenmark gibt. Manchmal ist eine Arterie, die das Rückenmark speist, blockiert, und dadurch ist die Blutzufuhr unzureichend. Manchmal ist es eine Vene, die Blut abführt, die blockiert ist. Manchmal tritt eine anomale Verbindung zwischen Arterien und Venen auf, eine sogenannte Fistel. Das kann zu seltsamen Druckphänomenen im Rückenmark führen.

[00:41:57] Jedes dieser Ereignisse kann in leicht unterschiedlicher Form auftreten. Manchmal mit einer schnellen Entwicklung der Symptome, von vollkommen normal zu schwer beeinträchtigt in weniger als sechs Stunden. Wenn so etwas aus der Krankengeschichte hervorgeht, bin ich sicher, dass alle Teilnehmer an diesem Podcast dies als Warnsignal ansehen würden, das auf Probleme der Blutzufuhr zum Rückenmark hindeutet. Auf ähnliche Weise, wenn die Krankengeschichte über wiederkehrende Ereignisse berichtet, besonders bei älteren Menschen, mit Rückenschmerzen und mit MRTs, die nicht genau in eine der klassischen entzündlichen Hypotheseschablonen passen, dann kommen diese duralen arteriovenösen Fisteln in Frage. Diese werden gern übersehen und den Patienten wird gesagt, sie hätten eine wiederkehrende Myelitis, wenn in Wirklichkeit ein Problem des Blutflusses zum Rückenmark vorliegt.

[00:42:44] Und dann kommt der wirklich frustrierende Teil. Wenn man den Verdacht auf ein solches Blutzufuhrproblem zum Rückenmark hat, muss man mit einem speziell ausgebildeten neuro-interventionellen Radiologen zusammenarbeiten, um die diagnostischen Untersuchungen, ein Angiogramm, zu machen, um erkennen zu können, ob eine Anomalie vorliegt. Daher, denke ich, ist es noch ein weiter Weg, um ein Problembewusstsein für diese Art von Warnsignalen zu schaffen. Carlos hat in den letzten Jahren sehr viel darüber gearbeitet. Aus der Untersuchung der Krankengeschichte der Patienten, die am Johns Hopkins Transverse Myelitis Zentrum vorstellig wurden, ging im Nachhinein hervor, nach sorgfältiger Auswertung ihrer Unterlagen, dass, obwohl sie mit der Diagnose transverse Myelitis eingewiesen worden waren, die wahrscheinlichste Ätiologie vaskulär gewesen wäre. Und ich denke, man kann berechtigt sagen, Carlos, dass eine Menge dieser Entscheidungen auf Grundlage der Krankengeschichte getroffen wurden, die der Patient mitteilte, manchmal oder oft gestützt durch untypische MRT-Ergebnisse, aber der erste Schritt ist wirklich, wie der Patient seine Geschichte erzählt.

[00:43:49] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Das ist korrekt. Und, in der Tat, eine der Empfehlungen, die wir gegenwärtig unseren Kollegen geben, ist mit dem Patienten zu sprechen und sehr genau zuzuhören, wenn dieser über die Entwicklung seiner Symptome berichtet. Das zeitliche Profil und die Charakteristika der Symptome festzustellen ist der eigentliche Schlüssel zur Diagnose. Aber jetzt möchte ich ein wenig in die Zukunft blicken. Tatsächlich treffen wir auf all diese Patienten, die Unmengen von Untersuchungen, Bluttests, einschließlich NMO, MOG und anderen Antikörpern unterzogen werden und wir finden nichts. Und ich bin davon überzeugt, dass die Arbeit von Michael, Dr. Levy über den genetischen Teil des myelopathischen Syndroms sehr wichtig ist und in der Zukunft noch viel wichtiger werden wird.

[00:44:38] Besonders weil, wie wir jetzt bei demyelinisierenden Erkrankungen des Gehirns und vielen anderen neuroimmunologischen Erkrankungen sehen, es sich um eine Gruppe, eine Untermenge dieser Patienten handelt, bei denen wir heute einen Polymorphismus in den Genen, eine Genmodifikation besser identifizieren können, die zu sehr seltenen Variationen der immunologischen Antworten führen, von denen demyelinisierenden Erkrankungen, Störungen der weißen Substanz betroffen sind. Und wir brauchen viel bessere Möglichkeiten, um unsere Patienten mit idiopathischer Myelitis zu untersuchen, denn ich garantiere, dass einige dieser Patienten tatsächlich unter die Gruppe fallen, die

genetische Variationen aufweisen, die wiederum die Entwicklung dieser myelopathischen Syndrome beeinflussen.

[00:45:24] Daher, denke ich, müssen wir in Zukunft dafür die Augen offenhalten und dem Verständnis des Trägers mehr Aufmerksamkeit widmen, um zu verstehen, welche genetische Anfälligkeit für Rückenmarkereignisse gegebenenfalls vorliegt, die nicht notwendigerweise entzündlich sein müssen. Es kann sich um metabolische Störungen handeln, die das Myelin geschädigt haben, oder andere Arten von Anomalien, die uns früher oder später eine bessere Erklärung für die idiopathischen Myelopathien liefern werden.

[00:45:55] **Dr. GG deFiebre:** Wollen Sie etwas hierzu sagen, Dr. Clardy, ich habe Sie zum Sprechen ansetzen sehen.

[00:46:11] **Dr. Stacey Clardy:** Sie sind sehr aufmerksam. Ich wollte nur sagen, – ich glaube es stand in einem von Carlos Beiträgen, ich weiß jetzt gerade nicht in welchem – das mächtigste Werkzeug, das auch von Nicht-Neuroimmunologen leicht zu nutzen ist, ist die Zeit. Das ist sie tatsächlich. Fünf Minuten Krankengeschichte können schon ausreichen: "Wann haben Ihre Symptome eingesetzt?" "Wann waren sie am schlimmsten?" "Wann ging es Ihnen am Schlechtesten?" Ich habe das diese Woche erst in der Klinik wieder erfahren. Bennett war ein Patient, den Sie zu uns geschickt hatten. Und seine Antwort war tatsächlich: "Binnen 12 Stunden." Aus diesem Grund geht der Patient diese Woche zu seiner letzten Angiographie, weil es so offensichtlich war, Frage erledigt. Nach der Antwort, die er auf unsere Frage gab, war der Plan eigentlich schon klar, im Sinne eines Verdachts auf eine wirklich vaskuläre Ursache.

[00:47:01] **Dr. Eoin P. Flanagan:** Dazu wäre noch zu sagen, dass manche dieser Fisteln behandelbar sind. Aus diesem Grund ist es wirklich wichtig, diese duralen arteriovenösen Fisteln nicht zu übersehen, denn wenn der Schaden im Rückenmark einmal entstanden ist, ist es ziemlich schwer, noch etwas dagegen zu unternehmen. Je früher wir sie feststellen, desto besser, wir haben alle schon Patienten gesehen, bei denen das zu lange gedauert hat und die dann kämpfen, das ist wirklich enttäuschend. Das ist ein Fall, den man im Kopf behalten muss, den man mit Hilfe der Neurochirurgen oder bestimmten Radiologietechniken beheben kann.

[00:47:42] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Ich glaube, im Chat ist eine wirklich interessante Frage aufgetaucht. Lohnt es sich für Patienten, deren Diagnose lange zurückliegt, sagen wir

20 Jahre, nochmal zurückzugehen, die Situation erneut analysieren und die Diagnose eventuell ändern zu lassen? Es wird interessant, darauf eine Antwort zu geben. Möchte jemand?

[00:48:08] **Dr. Michael Levy:** Das wirft die Frage über Behandlungen und langfristige Verläufe auf. Menschen, deren Anfälle Jahre zurückliegen und die sich jetzt an einem Punkt befinden, an dem sie sich fragen: „Wie sieht meine Zukunft aus?“, „An welchen Behandlungsmethoden wird gearbeitet?“ „Welche Art von Remyelinisierungs- oder Regenerationstherapien sind in Aussicht?“. Ich frage mich, ob es für die Zuhörer oder die Redner in diesem Podcast einen Unterschied macht, welche Diagnose man hat, wenn es darum geht, worauf ein bestimmter Patient anspricht, ob es also zum Beispiel fünf Jahre nach einer Rückenmarksläsion noch drauf ankommt, ob die Läsion eine vaskuläre Ursache hatte oder ob es NMO oder etwas anderes war. Gibt es restaurative oder remyelinisierende Therapien, die den betroffenen Patienten zugutekommen, wenn der Schaden einmal entstanden ist?

[00:49:03] **Dr. Stacey Clardy:** Ist das eine Suggestivfrage, Dr. Levy?

[00:49:06] **Dr. Michael Levy:** Ich bin einfach neugierig, ist das die Art Erholungstherapie, die wir den verschiedenen Kategorien zuweisen werden? Restaurative Therapie für NMO, Erholungstherapie, MOG-Patienten erholen sich von selbst, sie brauchen möglicherweise gar keine, aber was ist mit idiopathischer TM, vaskulärer? Wird jede Kategorie ihre eigene Stammzellenstudie haben oder teilen sie eine gemeinsame Pathologie, auf die sie alle ansprechen? Wie sieht die Zukunft für diese Patienten aus? Ich sehe die Frage im Chat über Behandlungen und Erholung. Ich bin einfach neugierig, zu hören, wie Ihr darüber denkt.

[00:49:41] **Dr. Benjamin Greenberg:** Michael, ich finde das eine großartige Frage und glaube, die Antwort wird sein, dass es letztendlich Therapien geben wird, die übergreifend und unabhängig von der Ursache angewendet werden. Das Ziel der restaurativen Therapien, an denen wir arbeiten, egal ob das Rückenmark durch idiopathische transverse Myelitis oder Anti-MOG-TM geschädigt wurde, ist es, eine Therapie zu entwickeln, die in beiden Fällen hilft. Aber die klinischen Studien zur Zulassung dieser Therapien werden mit homogenen Patientenpopulationen gemacht werden müssen. Ich gebe Dir ein Beispiel. Unsere aktuelle Stammzellenstudie für transverse Myelitis – wir hoffen, unseren ersten Patienten im März oder April im Operationssaal zu sehen – schließt Patienten mit Anti-AQ4-Antikörpern aus und der Grund dafür ist ein rein technischer.

[00:50:33] Eine der Sorgen, die wir haben, wenn wir Stammzellen in das Rückenmark transplantieren, ist, dass sie eine Immunreaktion auslösen und neue Myelitis verursachen, genau wie ein Organ bei einer Organtransplantation abgestoßen werden kann. Daher werden die betreffenden Patienten mit Immunsuppressiva behandelt, um das auszuschließen. Aber wenn an der Studie ein Patient mit Anti-AQ4-Antikörpern teilnahm und sich im weiteren Verlauf eine neue Myelitis ausbildete, dann wäre es sehr schwierig zu unterscheiden, ob es sich um einen NMO-Rückfall oder um eine Reaktion auf die transplantierten Zellen handelt. Aus der Perspektive der Studienplanung denke ich daher, dass die Studien getrennt an den verschiedenen Patientenpopulationen vorgenommen werden sollten, um diese und ähnliche Probleme in den Griff zu bekommen. Aber sobald wir funktionierende Therapien haben, sollten wir sie für alle Rückenmarkspatienten anwenden.

[00:51:23] **Dr. Eoin P. Flanagan:** Im Chat ist eine Frage über den COVID-Impfstoff, auf die ich gern antworten würde. Im Allgemeinen bin ich der Auffassung, dass auch für Patienten, deren Myelitis durch einen anderen Impfstoff ausgelöst wurde, der COVID-Impfstoff etwas ganz anderes ist und wir haben ihn allen unseren Patienten empfohlen. Wir haben sehr viel mehr Probleme bei Patienten gesehen, bei denen sich die Entzündung nach der Infektion ausgeprägt hat als nach der Impfung. Ich glaube daher, dass wir alle den COVID-Impfstoff nachdrücklich empfehlen und allen Patienten Booster-Impfungen nahelegen, besonders den mit Immunsuppressiva behandelten, bei denen das Risiko ein bisschen höher ist.

[00:52:05] **Dr. GG deFiebre:** Danke, dass Sie darauf geantwortet haben. Wir haben nur noch wenige Minuten Zeit. Daher wäre ich Ihnen allen für einige abschließende Anmerkungen dankbar. Von Seiten der SRNA planen wir, diese Diskussion fortzuführen und weiter auf die Ärztegemeinschaft auszudehnen, um die Diagnostik der Myelitis und Myelopathie zu verbessern, die sich – wie wir heute gesehen haben – auf Behandlungen und Prognose und möglicherweise eine Heilung in der Zukunft auswirkt. Ich möchte daher die Diskussion öffnen und sehen, ob jemand abschließende Gedanken mitteilen will.

[00:52:42] **Dr. Eoin P. Flanagan:** Ich hätte einen kurzen abschließenden Gedanken. Ich finde, für die Zukunft sieht es gut aus. Wir haben in den vergangenen 20 Jahren große Fortschritte gemacht und viele dieser Fortschritte wurden nur dadurch möglich, dass uns Patienten Proben für die Forschung zur Verfügung gestellt haben. Es ist daher nur richtig, den Patienten zu danken, die uns die Möglichkeit gegeben haben, über diese Erkrankungen

und deren Behandlungen zu lernen. Wir schätzen das sehr und ich glaube, wir sind auf einem guten Weg. Wir wollen zusammenarbeiten, um eine Lösung zu finden. Wir tun unser Bestes, um uns auf Myelitis und die entsprechenden Behandlungen zu konzentrieren und den Patienten zu helfen.

[00:53:21] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Ich bin zu 100% einverstanden. Es ist extrem wichtig, dass Patienten und ihre Familien den Fokus nach vorne richten. Trotz aller Frustrationen, die jede Woche erneut auftauchen, Frustrationen über chronische Schmerzen oder chronische Schwäche oder Spastik, es sind die gleichen Frustrationen, die wir auch empfinden, wenn wir es nicht schaffen, korrekt zu behandeln oder eine Situation zu verbessern. In der unmittelbaren Zukunft, denke ich, müssen wir uns mehr darauf konzentrieren, wie die Lebensqualität verbessert werden kann, insbesondere Schmerzen. Für mich sind Schmerzen ein Albtraum, wir haben viele Arzneimittel gegen Schmerzen. Wir haben Patienten erfolgreich gegen diese Schmerzen behandelt und die Anstrengungen vieler Einrichtungen, des NIH und anderer Institutionen zur Finanzierung von Forschung helfen uns, das Schmerzmanagement bei Patienten mit Myelitis und Myelopathien im Allgemeinen zu verbessern.

[00:54:28] **Dr. Stacey Clardy:** Ja, ich denke Engagement ist eine großartige Sache, auch und vor allem das Engagement für sich selbst. Natürlich haben wir in dieser Runde einige, die leidenschaftlich bemüht sind, den Forschungsstand bezüglich dieser Erkrankung nach vorne zu bringen. Abgesehen davon, gibt das Internet Patienten heute die Möglichkeit, sich vorzubereiten und den Ärzten die wirklich schweren Fragen zu stellen. Wir schätzen das. Es ist jedes Mal wertvoll, wenn ich bemerke, dass ein Patient die Dinge durchdacht hat, das kann einen großen Unterschied machen. Wir sind ja häufig im Symptommanagement gefangen. Wenn das nicht Ihre erste Priorität als Patient ist, wenn Sie sich eher die Fragen stellen, "Warum ist das passiert?" oder "Können wir mehr um Rehabilitation und kreative Möglichkeiten in diesem Bereich kümmern?", dann hilft es uns sehr, wenn Sie uns bei jeder Visite mitteilen, was ganz oben auf Ihrer Prioritätsliste steht, damit wir Ihnen das Beste aus den uns zur Verfügung stehenden Möglichkeiten bieten können.

[00:55:30] Und wenn es nur darum geht, ganz oben auf der Behandlungsliste zu stehen. Wir werden daran denken. Unterschätzen Sie daher nicht, welchen Einfluss Sie auf Ihren Arzt haben, wenn Sie mit einer eindeutigen Liste von Zielen kommen. Tun Sie das weiterhin, denn das ist der Weg nach vorne.

[00:55:51] **Dr. Benjamin Greenberg:** Genau. Ich würde etwas zu Stacys Beitrag hinzufügen. Das Eintreten für sich selbst ist wichtig, das Eintreten als Gemeinschaft ebenso, die Arbeit der SRNA durch Programme wie dieses ist ein wunderbares Beispiel dafür, wie man eine Gemeinschaft zusammenhält. Wenn ich eine Bitte an alle Zuhörer richten darf: Wenn Sie von der SRNA diese E-Mails über Umfragen oder Verzeichnisse bekommen, die so viel Zeit in Anspruch nehmen, weil man erst die ganzen Unterlagen zusammensuchen muss, um die Daten einzutragen, tun Sie es. Es ist gut angelegte Zeit. Die Kenntnisse, die wir über diese Umfragen erhalten, sind für uns besonders wichtig, weil wir, die verschiedenen Spezialisten in der heutigen Runde, jeweils nur einen kleinen Teilausschnitt der Gemeinschaft mitbekommen, jeder eben nur die Patienten, die in seine jeweilige Klinik kommen.

[00:56:39] Für uns ist es wichtig, die Gemeinschaft als Ganzes zu verstehen, auch international. Daher wiederhole ich, wenn ich darf, meine Bitte: Nehmen Sie sich die Zeit, diese Umfragen zu beantworten, wenn es Ihnen möglich ist. Die Informationen sind für uns sehr wichtig.

[00:56:56] **Dr. GG deFiebre:** Vielen Dank. Zu Ihnen, Dr. Blackburn.

[00:57:02] **Dr. Kyle Blackburn:** Gern. Um das Ganze zusammenzufassen: Wir haben darüber gesprochen, wie wir anders über diese Dinge nachdenken und dies möglicherweise zu neuen Bezeichnungen führen kann. Das hilft sehr, denn es kann in der Frühphase der Erkrankung zu einer prompteren Identifikation der richtigen Diagnose führen, dadurch zu einer angemesseneren Behandlung und der kritisch wichtigen Minimierung der Schädigungen in der Akutphase sowie zur Identifikation von Patienten mit hohem Rückfallrisiko, womit Rückfälle vermieden werden können. Es wird darum gehen, diese Unterscheidungen in Zukunft immer detaillierter vorzunehmen. Daher, denke ich, ist das lediglich der erste Schritt einer ganzen Entwicklung.

[00:57:57] **Dr. GG deFiebre:** Wunderbar. Dr. Levy?

[00:58:03] **Dr. Michael Levy:** Ich bin sehr dankbar, dass ich in diesem Bereich forschen darf. Je mehr wir die Klassifikation der transversen Myelitis in kleine Gruppen homogener Patienten aufteilen, desto besser können wir nach Behandlungen für alle suchen. Bleiben Sie uns treu.

[00:58:27] **Dr. GG deFiebre:** Wunderbar. Vielen Dank, dass Sie gekommen sind und auch für Ihre Antworten auf die Fragen im Chat. Vielen Dank. Das war wunderbar. Ich hoffe, wir

werden diese Diskussion weiterführen können. Nochmals vielen Dank. Ich wünsche Ihnen allen ein schönes Wochenende.

[00:58:44] **Dr. Carlos Pardo-Villamizar:** Danke Ihnen, Dr. Gabrielle.

[00:58:46] **Dr. Eoin P. Flanagan:** Danke.

[00:58:48] **Dr. Stacey Clardy:** Danke.

[00:58:49] **Dr. Benjamin Greenberg:** Danke.