

Neuroimmunologische Erkrankungen des zentralen Nervensystems: ein Überblick

Wir bedanken uns bei Dr. Benjamin Greenberg, Leiter der TM and NMO Center an der University of Texas Southwestern in Dallas für diesen Überblick.

Die Transverse Myelitis Association vertritt Menschen, die unter transverser Myelitis, wiederkehrender transverser Myelitis, Neuromyelitis optica (NMO oder Devic-Krankheit), akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM) und Optikusneuritis leiden - und die Menschen, die sie pflegen. Die Sprache, die bei der Diagnose und Beschreibung dieser Erkrankungen verwendet wird, kann ziemlich verwirrend sein. Dieser Überblick möchte eine Einführung in diese Erkrankungen und in die Sprache bieten, die Ärzte verwenden, um sie zu beschreiben.

All diese Erkrankungen sind immunvermittelte Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Gehirn, Rückenmark und Sehnerven). Das Immunsystem ist die Verteidigung des Körpers gegen Angreifer von außen, etwa Viren und/oder Bakterien. Normalerweise sind die Zellen des Immunsystems fähig, einen infektiösen Eindringling vom eigenen Körper der Person zu unterscheiden. Manchmal kommt es jedoch vor, dass einige dieser Zellen "Fehler machen" und versehentlich ein eigenes Organ in der Person angreifen. Das wird als Autoimmunität bezeichnet. Ärzte und Pfleger verwenden manchmal das Wort "Entzündung" um dieses Ereignis zu beschreiben. Eine Entzündung bezieht sich auf Situationen, in denen Immunzellen in menschliches Gewebe eindringen. Spricht man z.B. von einer Entzündung des Rückenmarks, so sind Immunzellen in das Rückenmark eingedrungen. Eine Entzündung kann normal sein, etwa während einer Infektion, oder anomal, wie bei einer Autoimmunreaktion.

Die Autoimmunerkrankungen, die Gegenstand der Arbeit der TMA sind, werden allesamt durch einen entzündlichen Anfall bedingt, der einen bestimmten Teil des zentralen Nervensystems trifft. Ist das Rückenmark betroffen, entsteht Transverse Myelitis (TM), ist der Sehnerv (Optikusnerv) betroffen, nennt man die Krankheit Optikusneuritis (ON). Bei akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM) und bei Neuromyelitis optica (NMO) sind verschiedene Organe nach bestimmten Mustern betroffen. Bei einigen Erkrankungen besteht ein Rückfallrisiko. Wenn das zentrale Nervensystem betroffen ist, können verschiedene Arten von Schäden entstehen. Die Verbindungen zwischen Gehirn und dem Rest des Körpers sind isoliert wie elektrische Leitungen. Während eines immunvermittelten Angriffs auf das zentrale Nervensystem kann es zu einer Schädigung der Isolierung (Myelin) um die Leitung oder der Leitung selbst (Axon) kommen. Schädigt der entzündliche Anfall die Isolierung, so spricht man von Demyelinisierung, um den entstandenen Schaden zu bezeichnen.

Ist das Myelin oder das Axon einer Nervenzelle (Neuron) beschädigt, so kann sie kein Signal übertragen. Die Symptome hängen davon ab, welche Axone betroffen sind. Handelt es sich etwa um eine Leitung, die visuelle Information vom Auge zum Gehirn transportiert (Optikusnerv), die auf Grund einer Demyelinisierung die Signale nicht mehr korrekt ans Gehirn überträgt, so leidet die betroffene Person unter unscharfem Sehen oder Sehverlust (ON). Findet die Demyelinisierung in den Leitungen statt, die motorische Signale an die Beine senden, so leidet die betroffene Person unter Schwäche und Schwierigkeiten beim Gehen.

Krankheitsmechanismus

Über die Krankheitsmechanismen dieser Erkrankungen ist sehr wenig bekannt. Es wird angenommen, dass eine Person, bei der eine dieser seltenen Autoimmunerkrankungen auftritt, mit großer Wahrscheinlichkeit eine genetische Veranlagung (Prädisposition) zur Autoimmunität aufweist und bestimmte Umweltfaktoren mit dieser Veranlagung zusammenwirken, um die Erkrankung auszulösen. Die spezifische Genetik der einzelnen Erkrankungen ist nicht vollständig bekannt und die betreffenden Umweltfaktoren sind nicht eindeutig identifiziert. Bei einer Multiplen Sklerose (MS) wird eine Beziehung zu Vitamin D-Mangel und geringer Sonneneinstrahlung geprüft, für die anderen Autoimmunkrankheiten wurden keine bestimmten Faktoren identifiziert. Es wird davon ausgegangen, dass die Immunreaktion auf eine virale, bakterielle oder pilzbedingte Infektion erfolgt. Bei einer TM leidet eine erhebliche Zahl der Betroffenen unter grippeähnlichen Symptomen, unter einer Infektion der Atmungsorgane oder bei Kindern unter einer Infektion des Ohrs unmittelbar vor ihrem Anfall. Diese Immunreaktion könnte erklären, warum das Immunsystem in Gang kam. Sie erklärt allerdings nicht, warum das Immunsystem beginnt "Fehler" zu machen und das "Selbst" angreift. Hinzu kommt, dass bis heute niemand versteht, warum sich manche Menschen gut von einem Anfall erholen, andere aber gar nicht.

Das zentrale Nervensystem wird durch die Blut-Hirn-Schranke vor fremden Stoffen getrennt und geschützt. Damit das Immunsystem das zentrale Nervensystem an beliebiger Stelle angreifen kann, müssen Zellen des Immunsystems also zunächst diese Schranke überwinden. Im Fall dieser Erkrankungen tritt also nicht nur eine "Verwirrung" des Immunsystems auf, sondern es muss auch einen Weg finden, diese Schutzschranke zu überwinden, um zum Hirn, zum Rückenmark und/oder zu den Sehnerven zu gelangen. Über diese Mechanismen herrscht noch viel Unklarheit.

Differentialdiagnosen

Transverse Myelitis (TM) ist ein immunvermittelter entzündlicher Anfall, der sich auf das Rückenmark auswirkt. Manchmal hat die Entzündung keine klare Ursache und wird als idiopathische (ohne erkennbare Ursache auftretende) TM bezeichnet. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei diesen Fällen um post-infektiöse Ereignisse, aber das kann schwer nachzuweisen sein. In der Regel treten bei einer idiopathischen TM keine Rückfälle oder weiteren entzündlichen Ereignisse mehr auf. In anderen Fällen ist die TM Teil eines größeren Autoimmunvorgangs, etwa NMO, MS, Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, Lupus oder ADEM. Wird ein Patient mit TM eingeliefert, so sollte sich die klinische Betreuung darauf konzentrieren, die Entzündung akut zu reduzieren und nach einer zugrunde liegenden Ursache zu suchen.

In seltenen Fällen kann sich mehr als ein entzündlicher Anfall ereignen: das nennt man **wiederkehrende TM** (engl. recurrent transverse myelitis, RTM). Bei jeder einzelnen Episode greift der entzündliche Anfall nur das Rückenmark an. In diesen Episoden gibt es keine Beteiligung von Hirn oder Optikusnerv. Es ist in diesen Fällen wichtig, den Ort des entzündlichen Anfalls im Rückenmark zu identifizieren; die Diagnose kann sich nicht allein auf klinische Symptome stützen, da eine Verschlechterung der Symptome unabhängig von einem neuen Anfall im Rückenmark möglich ist. Es ist ebenfalls wichtig festzustellen, dass es sich beim aufgetretenen Anfall um einen einmaligen Anfall handelt, der nicht mit einem ungelösten anfänglichen Anfall in Zusammenhang steht. Wenn ein Patient z.B. einen entzündlichen Anfall erleidet und die Entzündung sich nach zwei Wochen verschlimmert, dann wird dies nicht als zweiter Anfall angesehen. Damit ein Anfall als Folgeanfall angesehen werden kann, muss sich der erste Anfall erst vollkommen auflösen und der folgende Anfall nach dieser Auflösung auftreten. Bei allen Personen mit wiederkehrender TM muss eine NMO ausgeschlossen werden. Es sollte auch eine eventuell zugrunde liegende rheumatische Erkrankung ausgeschlossen werden, s. unten.

Bei **Neuromyelitis optica (NMO)** ereignen sich die immunvermittelten entzündlichen Anfälle im Rückenmark und/oder im Optikusnerv. Für eine Person mit NMO besteht das Risiko wiederholter Entzündungsanfälle des Rückenmarks, des Optikusnervs oder beider Lokalisationen. Das Hirn ist in der Regel nicht betroffen, aber das ist nicht immer der Fall. Es ist ein Bluttest auf NMO namens NMO-IgG verfügbar. Verläuft der NMO-IgG-Test positiv, so hat die getestete Person NMO. In rund 30% der Fälle ist das Ergebnis negativ, doch die getestete Person hat trotzdem NMO; ein negatives NMO-IgG-Ergebnis schließt NMO daher nicht endgültig aus.

Falls sich die Rückenmarksläsion (-entzündung) bei einer Person mit transverser Myelitis über 3 Wirbelkörper oder mehr ausdehnt, so besteht ein Risiko multipler Anfälle, d.h., es ist möglich, dass der Rückenmarksanfall der erste Anfall einer Neuromyelitis optica ist. Diese Erkrankung nennt man **längs ausgedehnte transverse Myelitis (engl. LETM, Longitudinally Extensive Transverse Myelitis)**. Säuglinge und Kleinkinder scheinen in diesem Zusammenhang eine Ausnahme darzustellen: diese neigen zu Läsionen mit einer sehr langen Ausdehnung, die hoch im Rückenmark (Halsbereich) beginnen, und doch scheint für sie nicht das gleiche Risiko multipler Anfälle zu bestehen wie bei Erwachsenen mit LETM. Sie haben TM. Da Kinder auch an Neuromyelitis optica erkranken können, bleibt dies ein Bereich, der weitere Untersuchungen erfordert.

Multiple Sklerose (MS) bezeichnet einen entzündlichen Anfall, der sich an beliebiger Stelle im zentralen Nervensystem zutragen kann (Hirn, Rückenmark und/oder Optikusnerven). Bei den meisten Patienten treten Hirnläsionen beim Einsetzen oder im frühen Verlauf der Krankheit auf. Die Läsionen im Hirn folgen meist einem bestimmten Muster, allerdings können sie auch an jeder Stelle in der weißen Substanz auftreten. MS bezeichnet mehr als eine Episode (d.h. wiederkehrende Anfälle) und multiple Episoden, die sich an verschiedenen Stellen des ZNS zutragen können.

Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) bezeichnet eine Entzündung und Demyelinisierung im Hirn, bei der oft auch eine Entzündung im Rückenmark auftreten kann. In manchen Fällen kann auch der Optikusnerv betroffen sein. ADEM kann nach einer bakteriellen oder viralen Infektion (post-infektiös) oder nach einer Impfung (post-vakzinal) auftreten. Die Demyelinisierung im Hirn unterscheidet sich von einem demyelinisierenden MS-Anfall: die Läsionen der weißen Substanz neigen dazu, diffus zu sein. ADEM ist oft monophasisch, allerdings gibt es auch wiederkehrende Varianten der ADEM. Diese kann sich durch Kopfschmerzen oder Krampfanfälle bemerkbar machen und zu Sehverlust führen. Die Beteiligung des Rückenmarks entspricht dem Verlauf der transversen Myelitis, ebenso wie die betreffenden Symptome. ADEM kommt häufiger bei Kindern und Jugendlichen als bei Erwachsenen vor.

Die **Optikusneuritis (ON)** schließlich bezeichnet einen demyelinisierenden Anfall auf einen oder beide Optikusnerven. Bei der isolierten ON besteht keine Beteiligung des Hirns oder Rückenmarks. Eine ON-Episode kann eine erste NMO-Attacke oder ein erster MS-Anfall sein. Das Erheben einer Differentialdiagnose ist wichtig. Eine Person kann Optikusneuritis oder wiederkehrende Optikusneuritis haben und nie einen Anfall auf Rückenmark oder Hirn erleiden.

Diagnose

Jede dieser neuro-immunologischen Erkrankungen bleibt eine diagnostische Herausforderung. Nur für NMO existiert ein eigener definierter Marker, der in rund 70% aller Fälle vorhanden ist, die als Neuromyelitis optica diagnostiziert werden. Die Diagnosekriterien für die anderen Erkrankungen sind weder eindeutig noch in der Medizin allgemein akzeptiert, d.h. für jede Regel scheint es etliche Ausnahmen zu geben. Die Beziehungen dieser Erkrankungen untereinander sind ebenfalls nicht vollständig bekannt. Ist jede dieser Störungen eine einzigartige Krankheit oder sind manche von ihnen Varianten der gleichen Krankheit? Um eine Diagnose für eine dieser Erkrankungen stellen zu können, ist ein MRT mit oder ohne Kontrastmittel erforderlich, eine Lumbalpunktion sollte durchgeführt werden, Hirnscans sind nötig, um MS ausschließen zu können. Falls NMO vermutet wird (wiederkehrende TM, ON, wiederkehrende ON oder LETM), sollte der NMO-IgG-Test durchgeführt werden.

Akutbehandlung

Die einzige Behandlung gegen diese Erkrankungen in ihrer akuten oder frühen Phase besteht in einer schnellstmöglichen Beruhigung des Immunsystems, bevor es Schaden anrichten kann. Diese Behandlungsformen müssen im Zusammenhang der korrekten Diagnose berücksichtigt werden und so schnell wie möglich verabreicht werden. Zeit ist von kritischer Bedeutung. Unglücklicherweise gibt es sehr wenig Forschungen und praktisch keine wissenschaftlichen Nachweise darüber, welche Behandlung für welche Erkrankung am wirksamsten ist. Es ist wichtig, mit einem Arzt zusammenzuarbeiten, der ausreichend Erfahrung mit diesen Erkrankungen hat, da während der akuten Behandlung vorrangig oder ausschließlich klinisches Einschätzungsvermögen gefragt ist. Verfügt Ihr Arzt nicht über diese Erfahrung, so sollten Sie Ihren Arzt bitten, sich mit einem Arzt zu beraten, der darüber verfügt. Es gibt sehr wenige Klinikzentren mit Ärzten, die sich auf TM oder NMO spezialisiert haben (in den USA die University of Texas Southwestern, Johns Hopkins, die Mayo Clinic, die University of California San Francisco, in Großbritannien das Walton Centre in Liverpool), allerdings gibt es zahlreiche Zentren für Multiple Sklerose, die an bekannte Einrichtungen angeschlossen sind.

Ein Spezialist aus einem dieser Zentren sollte herangezogen werden, da diese über Erfahrungen mit demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems verfügen. Zu den Akuttherapien, die am häufigsten zur Behandlung eines entzündlichen Anfalls angewendet werden, gehören: hochdosierte intravenöse Steroide (Methylprednisolon), Plasmaaustausch (Plasmapherese oder PLEX), intravenöse Immunglobulintherapie (IVIG) und Cyclophosphamid.

Wenn die Entzündung abklingt und der Patient medizinisch stabil ist, besteht die Anschlussbehandlung für eine Person, die einen entzündlichen Anfall im Rückenmark erlitten hat (ADEM, NMO, MS oder TM) aus intensiver Rehabilitationstherapie. Klinische Zentren, die sich auf Schädigungen, Erkrankungen und Anfälle auf das Rückenmark konzentrieren, bieten umfassende Reha-Programme für Menschen, die wesentliche Beeinträchtigungen des Rückenmarks durch einen entzündlichen Anfall erlitten haben. Die Webseite der Christopher and Dana Reeve Paralysis Foundation (www.paralysis.org) bietet hervorragende Informationen über die Faktoren, die bei der Auswahl der Rehabilitationseinrichtung berücksichtigt werden sollten. Kinder und Erwachsene, bei denen erhebliche Muskelschwäche oder -lähmung aufgetreten ist, sollten an eine spezialisierte Reha-Einrichtung überwiesen werden, wo sie einem Programm energischer Physio- und Rehabilitationstherapie (im Gegensatz zu einer ausschließlichen Betonung des Selbständigkeitstrainings) unterzogen werden können.

ADEM und TM gelten in den meisten Fällen als monophasisch. Es ist wichtig, regelmäßige Termine mit dem Neurologen zu vereinbaren, um die eventuelle Entwicklung der Erkrankung zu verfolgen. Im Lauf der Zeit und in Abhängigkeit von den Symptomen kann eine jährliche Untersuchung für die meisten Patienten ausreichend sein. Die Symptome dieser Erkrankungen können sich im Verlauf der Zeit ändern und schwierig zu behandeln sein. Zusätzlich zu den Sprechstunden bei einem Neurologen, Allgemeinarzt oder Kinderarzt sollten andere Fachärzte konsultiert werden (Urologe, Psychiater, Orthopäde, Rehabilitationsarzt).

Bei Menschen, die unter Neuromyelitis optica, wiederkehrender TM oder ADEM leiden, besteht das Risiko wiederkehrender Anfälle; sie sollten sich daher genauer und häufiger untersuchen lassen. Patienten mit diesen Erkrankungen wird in der Regel eine Medikation verabreicht, die entweder die Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens oder die Schwere eines eventuellen neuen Anfalls verringert. Die Durchführung einer definitiven Differentialdiagnose zu MS durch einen Arzt ist besonders wichtig. Die Therapien für MS (z.B. Avonex[®], Betaseron[®], Copaxone[®], Gilenya[®], Rebif[®] und Tysabri[®]) haben sich zur Behandlung von Menschen mit NMO oder wiederkehrender TM als nicht wirksam herausgestellt und können in bestimmten Fällen mehr Schaden als Nutzen anrichten. Meistens werden Menschen mit wiederkehrender TM oder NMO einer Behandlung mit Immunsuppressiva unterzogen. Welche Therapie für einen bestimmten Patienten anzuwenden ist, liegt ausschließlich in der klinischen Einschätzung (Erfahrung) des Arztes. Dadurch wird die Bedeutung der Zusammenarbeit mit einem Arzt, der Erfahrung mit wiederkehrender TM oder NMO hat, erneut deutlich. Falls es nicht möglich ist, die Behandlung bei einem Arzt aus einem der Klinikzentren durchzuführen, die sich auf diese Erkrankungen spezialisiert haben, ist es ratsam, dass sich Ihr Neurologe mit einem dieser Spezialisten in Verbindung setzt, um ein langfristiges Therapieprogramm abzustimmen.

Zu den Mitgliedern der TMA gehören Menschen mit idiopathischer TM, ADEM, NMO, ON, wiederkehrender TM, TM und NMO mit HIV, Menschen mit TM und NMO mit einer zugrunde liegenden Erkrankung (Lupus oder Sjögren-Syndrom), Menschen mit Neurosarkoidose, Menschen mit Neuroborreliose und direkten Infektionen des Rückenmarks (z.B. Meningitis) und Menschen mit verschiedenen Myelopathien des Rückenmarks (Radiation, Spinalapoplexie), sowie die Familienangehörigen der Menschen mit diesen Erkrankungen.

Wenn auch Vieles an diesen Erkrankungen noch ein Geheimnis bleibt, so ist auch viel bekannt. Unsere große Hoffnung kommt aus der Tatsache, dass zahlreiche hervorragende Forscher und Ärzte sich auf den Bereich der neuroimmunologischen Erkrankungen konzentrieren und kein Tag vergeht, an dem nicht neue Erkenntnisse über das Immunsystem und diese Erkrankungen gewonnen werden. Über jede dieser Erkrankungen ist eine große Menge an Informationen auf unserer Webseite (www.myelitis.org) zu finden. Wir können Ihnen nur empfehlen, so viel wie möglich über Ihre Erkrankung zu lernen und zur Überzeugung zu kommen, dass Sie selbst der beste Fürsprecher für Ihre medizinische Betreuung sind.

Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)

Die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) ist eine entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Es wird davon ausgegangen, dass ADEM eine Autoimmunerkrankung ist, bei der das körpereigene Immunsystem irrtümlicherweise das eigene Hirngewebe angreift, ausgelöst durch einen Umweltstimulus in genetisch anfälligen Individuen. In zahlreichen Fällen geht man davon aus, dass der Auslöser eine Infektion oder Impfung ist. Aus diesem Grund wird ADEM gelegentlich als post-infektiöse oder post-vakzinale akute disseminierte Enzephalomyelitis bezeichnet.

Epidemiologie

Nach einer 2008 veröffentlichten Studie beträgt die geschätzte Häufigkeit in Kalifornien 0,4 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr und es gibt ungefähr 3 bis 6 neue ADEM-Fälle, die pro Jahr in den regionalen Klinikzentren in den USA, Großbritannien und Australien aufgenommen werden. ADEM tritt unter Kindern und Jugendlichen häufiger auf als unter Erwachsenen und es scheint keine Unterschiede in der Häufigkeit nach Geschlecht oder nach ethnischer Angehörigkeit zu geben.

Post-infektiös In rund 50-75% der ADEM-Fälle geht dem entzündlichen Anfall eine virale oder bakterielle Infektion voraus. Es gibt eine große Zahl von Viren, die mit diesen Infektionen in Zusammenhang stehen: Masern, Mumps, Röteln, Varicella-Zoster, Epstein-Barr, Zytomegalie, Herpes simplex, Hepatitis A, Grippe, Enteroviren und andere. Es wurden Unterschiede in der Verteilung nach Jahreszeiten festgestellt, die meisten ADEM-Fälle treten im Winter und Frühling auf. Der entzündliche Anfall und die neurologischen Symptome setzen oft binnen ein paar Wochen nach der viralen oder bakteriellen Erkrankung ein.

Post-vakzinal Weniger als 5 % der ADEM-Fälle folgen auf eine Impfung. Der Zusammenhang zwischen dem Anfall und einer vorangegangenen Immunisierung war zeitlich begrenzt; es wurde kein direkter Zusammenhang zwischen einer Impfung und der Immunreaktion nachgewiesen. Post-vakzinale ADEM wurde in Zusammenhang mit folgenden Impfungen gebracht: Tollwut, Hepatitis B, Grippe, Japanische Enzephalitis B, Diphtherie/Pertussis/Tetanus, Masern, Mumps, Röteln, Pneumokokken, Polio, Pocken und Windpocken (Varicella). Gegenwärtig werden die Impfungen gegen Masern, Mumps und Röteln am häufigsten in Zusammenhang mit post-vakzinaler ADEM gebracht. In den meisten Fällen wird kein Infektionserreger festgestellt. Die Inzidenz (Häufigkeit) von ADEM bei Impfungen mit Lebendimpfstoff gegen Masern liegt bei 1 bis 2 pro Million. Die neurologischen Symptome tauchen in typischen Fällen 4 bis 13 Tage nach einer Impfung auf.

Anzeichen und Symptome

Die neurologischen Anzeichen einer entzündlichen Episode beginnen oft mit Fieber, Kopfschmerzen und Übelkeit. Eine Enzephalopathie (Schädigung oder Funktionsstörung des Hirns) ist ein charakteristisches Anzeichen für ADEM; sie entwickelt sich in der Regel rapide. Dadurch entstehen Symptome, z.B. eine Änderung des Bewusstseinszustands, akute kognitive Funktionsstörungen, Verhaltensänderungen und Anfälle bei rund einem Drittel der Betroffenen. Der veränderte Bewusstseinszustand kann von Lethargie bis hin zum Koma variieren.

Zusätzlich zur Enzephalopathie zählen zu den gängigen neurologischen Anzeichen von ADEM: Pyramidenbahnzeichen über lange Distanz (verringerte willkürliche Bewegungen), akute Hemiparese (einseitige Muskelschwäche), zerebelläre Ataxie (verringerte Muskelkoordination) und kraniale Neuropathien (Schädigung der Hirnnerven). ADEM ist multifokal; der entzündliche Anfall kann sich im Hirn ereignen aber auch als Optikusneuritis (ON) und/oder als transverse Myelitis (TM) auftreten. Ein Kind oder Erwachsener mit ADEM kann daher Symptome der ON (d.h. beeinträchtigt Sehvermögen und Augenschmerzen) und/oder alle Symptome eines entzündlichen Anfalls im Rückenmark (TM) aufweisen. Die TM-Symptome hängen von der Schwere und der Position der Entzündung im Rückenmark ab. Dazu können gehören: Atemschwierigkeiten, Blasen- und Darmfunktionsstörungen, Lähmungen oder Muskelschwäche, Spastizität, Mißempfindungen und Nervenschmerzen. Der entzündliche Anfall selbst kann wenige Tage bis zu einigen Wochen dauern. Die schwersten Symptome treten in der Regel in den ersten 4 bis 7 Tagen auf, die ersten 2 bis 4 Wochen sind die schwerste Phase.

Diagnose

Die Diagnose der ADEM gründet sich auf klinische und radiologische Befunde. Leider existiert kein spezifischer biologischer Marker oder Bestätigungstest, um diese Erkrankung genau zu identifizieren, noch gibt es wissenschaftliche, randomisierte oder kontrollierte Daten über die Diagnose und Behandlung von ADEM. Die Entscheidungen über die Diagnose und Behandlung dieser Erkrankungen gründen sich daher im Wesentlichen auf die Einschätzung von Experten. Da wichtige Entscheidungen von der klinischen Einschätzung abhängen, ist es von besonderer Bedeutung, sich mit einem Experten in Verbindung zu setzen.

Eine ADEM-Diagnose kommt in Betracht, wenn Individuen multifokale neurologische Auffälligkeiten mit Verwirrtheit, übermäßiger Reizbarkeit oder geändertem Bewusstseinszustand (Enzephalopathie) aufweisen, besonders wenn die Symptome innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach einer viralen/bakteriellen Infektion oder einer Impfung auftreten. Der Arzt muss ausschließen, dass eine direkte Infektion des zentralen Nervensystems vorliegt, im Gegensatz zu einer Infektion, die anschließend das Immunsystem dazu bringt, verrückt zu spielen. Wird eine direkte Infektion vermutet, wird der Patient oft mit einem Antibiotikum und/oder Aciclovir (ein antivirales Medikament) zur Bekämpfung der Infektion behandelt.

Als Laboruntersuchungen sollten ein vollständiges Blutbild und -kulturen durchgeführt werden sowie serologische Untersuchungen von Blut und Liquor, um bakterielle und virale Organismen zu identifizieren. Zusätzlich werden virale Kulturen von Nasenrachenraum und Stuhl gewonnen.

Eine Lumbalpunktion wird ebenfalls durchgeführt. Dieser Test ist sinnvoll, weil der Liquor häufig Nachweise für eine Entzündung liefern kann, entweder durch Pleozytose (erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen) und/oder erhöhte Proteinkonzentration. Das ist üblicherweise der Fall, allerdings kann der Liquor gelegentlich auch normal sein. Obwohl oligoklonale Banden nicht spezifisch sind und häufiger mit Multipler Sklerose (MS) in Verbindung gebracht werden, sind sie manchmal bei ADEM ebenfalls vorhanden.

Ein MRT von Hirn und Rückenmark ist wichtig, um eine ADEM-Diagnose zu stellen. Auffälligkeiten lassen sich am besten anhand von T2-gewichteten Aufnahmen, FLAIR-Sequenzen und MRTs mit Gadolinium als Kontrastmittel definieren. Die Auffälligkeiten im MRT unterscheiden sich in der Regel darin, was ihre Position angeht. Die mit ADEM in Zusammenhang stehenden Läsionen neigen dazu, beidseitig aufzutreten, können aber auch asymmetrisch sein und weisen in der Regel keine deutlichen Abgrenzungen auf. Multiple Läsionen in der tiefen und subkortikalen weißen Substanz sind häufig. Das ist eine typische Eigenschaft der Demyelinisierung (Läsionen der grauen Substanz treten gelegentlich begleitend auf, besonders bei Kindern). Die Anzahl kann sich ändern, aber multiple Hirnläsionen sind üblicherweise vorhanden. Die bei ADEM auftretenden Läsionen sind in der Regel groß (aber auch kleinere sind aufgetreten), mit einem Durchmesser zwischen < 5 mm bis zu 5 cm. Außerdem treten bei ADEM häufig MRT-Auffälligkeiten im Hirnstamm und im Rückenmark auf. Im Rückenmark sind zusammenhängende Läsionen im Markraum typisch, die sich über mehrere Rückenmarkssegmente ausdehnen.

Es ist möglich, dass das MRT im frühen Verlauf der Erkrankung normal erscheint und später wiederholt werden muss. Manche Ärzte empfehlen eine Wiederholung des MRTs bei der Nachuntersuchung um sicher zu gehen, dass keine neuen Schädigungen ersichtlich sind, die eine Änderung der Diagnose von ADEM zu multiphasischer ADEM (siehe unten) oder MS erforderlich machen würden.

In einer Situation, in der nicht spezifische Auffälligkeiten des Liquors und MRT-Nachweise auf Schädigungen der weißen Substanz vorliegen, ist es wichtig, andere entzündliche demyelinisierende Erkrankungen in Betracht zu ziehen. Dazu gehören: MS, ON, TM und Neuromyelitis optica (NMO).

Diagnosekriterien

Die International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group hat in einem kürzlich erschienenen, wichtigen Beitrag Diagnosekriterien für ADEM bei Kindern vorgeschlagen.¹ Die Kriterien sind wichtig, um zu besseren Behandlungsentscheidungen zu kommen und zielen darauf ab, die Forschung über ADEM zu erleichtern. Zu den Hauptkriterien gehören:

- ein erster Anfall der demyelinisierenden Erkrankung des ZNS mit akutem oder subakutem Ausbruch, polysymptomatische neurologische Symptome und Enzephalopathie.

- Das Hirn-MRT zeigt fokale oder multifokale Schädigungen, vorwiegend der weißen Substanz, ohne radiologischen Befund vorangegangener destruktiver Veränderungen in der weißen Substanz
- Enzephalopathie als Symptom bei Einlieferung, wobei der Zeitpunkt des Auftretens der Enzephalopathie mit dem Ausbrechen des Krankheitszustands übereinstimmt (die Definition der Enzephalopathie umfasst Verhaltensveränderungen wie Lethargie oder Reizbarkeit oder tiefgreifende Änderungen des Bewusstseinszustands bis hin zum Koma)

Diese Eigenschaften erlauben eine Differenzierung der ADEM von anderen klinisch isolierten Syndromen, die durch höheres Rückfallrisiko und spätere MS-Diagnose gekennzeichnet sind.

Die Autoren unterscheiden drei verschiedene Kategorien von ADEM:

Bei einer **monophasischen ADEM** handelt es sich um eine einmalige Episode, die sich über einen Zeitraum von bis zu drei Monaten entwickeln kann. Neue oder veränderte Symptome, die innerhalb dieses dreimonatigen Zeitraums auftreten, werden als zum ersten Ereignis gehörig bezeichnet. Symptome, die während einer oralen Behandlung mit Steroiden oder binnen eines Monats ab Abschluss einer solchen Behandlung auftreten, werden ebenfalls als zum ersten Ereignis gehörend bezeichnet. Wiederkehrende und multiphasische ADEM-Ereignisse müssen sich mehr als 3 Monate nach dem ursprünglichen Ereignis zutragen und mehr als einen Monat nach dem Abschluss einer Behandlung mit Kortikosteroiden.

Eine **wiederkehrende ADEM** wird definiert als Folgeanfall mit den gleichen Symptomen des ursprünglichen Anfalls. Die MRT-Befunde sind ähnlich wie beim ersten Anfall und es sind keine neuen Läsionen erkennbar. Die Läsionen des ersten Anfalls können sich vergrößert darstellen.

Die **multiphasische ADEM** wird definiert als Folgeanfall, der neue Bereiche des zentralen Nervensystems betrifft. Es müssen Anzeichen einer Enzephalopathie vorliegen, aber die Symptome und die MRT-Befunde befinden sich in Bereichen, die sich von denen des ursprünglichen Anfalls unterscheiden. Im MRT können neue Läsionen sichtbar sein und es kann gleichzeitig auch eine partielle oder vollständige Auflösung der Läsionen der ersten Episode ersichtlich sein.

Die Autoren der International Pediatric MS Study Group liefern einen hervorragenden Vergleich einer ganzen Reihe von Variablen als Hilfestellung für die Differentialdiagnose zwischen ADEM und MS. ADEM tritt häufiger in jungen Altersgruppen (< 10 Jahre) auf und es scheint keine geschlechtsbezogenen Unterschiede der Häufigkeitsverteilung zu geben. MS tritt häufiger bei Jugendlichen auf und die Häufigkeit bei Mädchen ist größer als bei Jungen. ADEM geht sehr häufig eine grippeähnliche Erkrankung voraus, während dies bei MS unterschiedlich ist. Enzephalopathie ist notwendige Bedingung für das Stellen einer ADEM-Diagnose, in frühen MS-Phasen ist sie hingegen selten. Anfälle sind bei ADEM variabel und bei MS selten. Ein einzelnes ADEM-Ereignis kann über einen Zeitraum von 3 Monaten fluktuieren, während bei MS ein diskretes Ereignis durch einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen getrennt ist. Große Läsionen, die sowohl die graue als auch die weiße Substanz betreffen, erscheinen häufig in den MRT-Befunden für ADEM und selten in denen für MS. Die MRT-Befunde zeigen eine Verdichtung sowohl bei ADEM als auch bei MS. Im Verlauf der Zeit neigen die ADEM-Läsionen typischerweise dazu sich aufzulösen, während bei MS typischerweise neue Läsionen auftreten. Liquorpleozytose (mehr weiße Blutzellen als normal) ist bei ADEM variabel und extrem selten bei MS (Leukozytenzahl fast immer < 50). Abschließend ist das Vorhandensein von oligoklonalen Banden im Liquor bei ADEM unterschiedlich und bei MS häufig.

Akutbehandlung

Alle Behandlungsmethoden für ADEM gründen sich weitgehend auf Empfehlungen anerkannter Autoritäten auf der Grundlage von klinischen Erfahrungen, deskriptiven Untersuchungen oder Berichten von Expertenkommissionen. Die für akute ADEM empfohlenen Standardtherapien sind nicht durch randomisierte, plazebo-kontrollierte Untersuchungen bestätigt.⁴

Da ADEM-Patienten in der Regel mit Fieber, meningealen Zeichen (Anzeichen für eine Reizung der Hirnhäute), akuter Enzephalopathie und Anzeichen einer Entzündung in Blut und Liquor eingeliefert werden, ist es zu Beginn wichtig, eine Behandlung mit Antibiotika und/oder Aciclovir in Betracht zu ziehen, bis eine entzündliche Ursache ausgeschlossen wird. Hochdosierte intravenöse Kortikosteroide für 3-5 Tage stellen die primäre und häufigste Erstbehandlung für ADEM dar, die Kortikosteroide können gleichzeitig mit den Antibiotika und Aciclovir verabreicht werden. Plasmaaustausch (PLEX) wird für den Fall empfohlen, dass die Kortikosteroide nicht anschlagen. Intravenöse Immunglobuline (IVIG) werden empfohlen, falls PLEX nicht anschlägt.

Das Gewicht der Nachweise für die Empfehlung von Kortikosteroiden und PLEX wurde als moderat eingestuft. Das Gewicht der Nachweise für die Empfehlung von IVIG ist schwach. Es sollte berücksichtigt werden, dass bisher keine Untersuchungen vorliegen, bei denen eine IVIG-Therapie mit Kortikosteroiden oder Plasmaaustausch verglichen wurde und dass es noch strittig ist, ob PLEX oder IVIG als erst Therapie verwendet werden sollen, falls die Kortikosteroide nicht anschlagen.

Prognose und Management

Die Prognose für die meisten Kinder mit ADEM ist gut. Die Erholung ist in der Regel ein langsamer Prozess, der von vier bis sechs Wochen dauert. Bei der Mehrheit der von ADEM befallenen Kinder stellt sich eine vollständige Erholung ein. Bei einem Anteil zwischen 60 und 90 % verbleiben keinerlei neurologische Defizite. Bei den Kindern, bei denen Restsymptome verbleiben handelt es sich um Symptome der transversen Myelitis (der entzündliche Rückenmarksanfall), wiederkehrende Kopfschmerzen und Verhaltensstörungen. Bemerkenswert ist, dass die Position der Läsionen und die Ausdehnung der entzündlichen Läsionen offenbar keinerlei Voraussagewert in Bezug auf die Entwicklung besitzen. Es ist typisch, dass spätere MRTs eine vollständige oder teilweise Auflösung der ursprünglichen Auffälligkeiten bei einer Mehrzahl von ADEM-Fällen zeigen.

Zur Bestätigung einer ADEM-Diagnose sind normalerweise eine langfristige klinische Nachbeobachtung und MRT-Sequenzen erforderlich. Sollte sich dabei die Entwicklung eines Rückfalls mit neuen Schädigungen zeigen, so ist das nicht mit der Diagnose einer monophasischen ADEM vereinbar und legt nahe, abhängig von den aufgetretenen klinischen und MRT-Symptomen, dass die korrekte Diagnose entweder eine multiphasische ADEM oder MS ist. Obwohl diesbezüglich kein allgemeiner Konsens besteht, raten manche Ärzte bei Kindern zu Nachuntersuchungen mit MRTs für einen Zeitraum bis zu fünf Jahren, um sicherzustellen, dass nach dem anfänglichen ADEM-Anfalle keine weitere entzündliche Aktivität auftritt, d.h., um zu bestätigen, dass die Diagnose nicht MS lautet.

Lesen Sie bitte auch die Strategien zum Symptommanagement im Artikel über transverse Myelitis, da diese Strategien die gleichen sind, die auch für einen entzündlichen Anfall des Rückenmarks durch ADEM anzuwenden sind.

Literaturangaben:

1. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007; 68:S7-S12.
2. Lotze TE, Chadwick DJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. *UpToDate*. 2009.
3. Lotze TE, Chadwick DJ. Acute disseminated encephalomyelitis in children: Prognosis and treatment. *UpToDate*. 2009.
4. Tunkel AR, Glasser CA, Bloch KC, et al. The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 47:303-327.

Neuromyelitis Optica (NMO) und NMO-Spektrum-Erkrankungen

Die Transverse Myelitis Association bedankt sich bei Maureen A. Mealy, RN, MSCN, Clinical Program Manager am Johns Hopkins Transverse Myelitis Center und an der Neuromyelitis Optica Clinic, die diesen zusammenfassenden Überblick verfasst hat.

NMO ist eine seltene, von Rückfällen geprägte Autoimmunerkrankung, die eine Entzündung vorwiegend im Sehnerv und im Rückenmark verursacht. Sie ist gekennzeichnet durch längs ausgedehnte transverse Myelitis (engl. longitudinally extensive TM = LETM, eine Myelitis, die 3 oder mehr Wirbelkörpersegmente betrifft), die den Patienten beim Ausbruch stark entkräften kann, sowie ein- oder beidseitiger Optikusneuritis. Sie wurde früher als Variante der Multiplen Sklerose (MS) angesehen und wird auch heute noch gelegentlich als MS fehldiagnostiziert. Doch es gibt eine Reihe von Unterscheidungsmerkmalen zur MS: 1.) sie betrifft selten das Hirn, besonders in den frühen Krankheitsphasen, 2.) die Anfälle sind heftiger als bei MS und 3.) die Pathophysiologie ist anders - während MS als weitgehend von T-Zellen vermittelte Erkrankung angesehen wird, wird NMO durch Aquaporin-4-Antikörper vermittelt. Die Blutuntersuchungen umfassen einen Test auf Aquaporin-4-Antikörper (NMO-IgG), der sehr spezifisch (> 99%) ist und dessen Sensitivität in Abhängigkeit von der verwendeten Nachweismethode zwischen 48 und 72 % liegt.^{1,2} Die Behandlung dieser Erkrankung umfasst das Akutmanagement durch Therapien wie i.v. Methylprednisolon und Plasmaaustausch (PLEX), die Prävention von Folgeanfällen durch Immunsuppressiva wie Mycophenolat-Mofetil oder Rituximab sowie eine energische Rehabilitation.

Epidemiologie

NMO kann sowohl bei 3-jährigen Kindern als bei 90-jährigen Erwachsenen auftreten. Während die Häufigkeit von MS bei Weißen höher ist, tritt NMO häufiger bei Personen afrikanischer Herkunft auf.³ Frauen sind öfter befallen als Männer, besonders von der rezidivierenden Form der NMO. Siebzig % der NMO-Patienten erleiden Rückfälle. NMO kann in der Kindheit wie im Erwachsenenalter auftreten, das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei etwa 40 Jahren. In einer kürzlich von Mealy u.a. veröffentlichten Studie an einer Kohorte von 187 Patienten aus drei akademischen Zentren in den USA befanden sich 14 bei Krankheitsausbruch minderjährige Patienten und nur 5-8 Patientinnen, die noch keine Menstruation hatten. ³ Bei Kindern ist ein negatives Ergebnis des NMO-IgG-Tests wahrscheinlicher. In der Regel liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter 10 Jahre später als bei MS.

Anzeichen und Symptome

Die meisten Symptome stehen in Zusammenhang mit der Funktionsstörung von Sehnerv und Rückenmark. Dazu gehören:

- Sehverlust oder verschwommenes Sehen eines oder beider Augen
- Verlust des Farbsehens
- Paralyse (keine motorische Funktion) eines oder mehrerer Glieder
- Paraparese (Schwäche) eines oder mehrerer Glieder
- Empfindungsverlust
- Verlust der Kontrolle über Blase oder Darm
- Harnverhalt
- Nicht behandelbare Übelkeit und Brechreiz
- Nicht behandelbarer Schluckauf

Diagnose

2006 wurden von Dean Wingerchuk, MD, MSc überarbeitete Diagnosekriterien vorgeschlagen.⁴ Diese Richtlinien umfassen zwei absolute Kriterien sowie die Notwendigkeit, mindestens 2 von 3 unterstützenden Kriterien zu erfüllen. Es handelt sich um folgende Kriterien:

Absolute Kriterien:

- Optikusneuritis
- Myelitis

Unterstützende Kriterien:

- Hirn-MRT erfüllt Kriterien für MS-Diagnose nicht
- positiver NMO-IgG-Test
- LETM in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen

Gelegentlich wird eine Diagnose auf eine NMO-Spektrum-Erkrankung nach Ermessen des Arztes auch dann gestellt, wenn diese Kriterien nicht erfüllt sind, etwa wenn die Abfolge und Heftigkeit der Anfälle, die Reaktion auf immunmodulierende Wirkstoffe, MRT-Nachweise oder die hohe Spezifität des NMO-IgG-Tests es angemessen erscheinen lassen. Eine Diagnose auf eine NMO-Spektrum-Erkrankung entwickelt sich mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer klinisch eindeutigen NMO. Unabhängig von der Diagnose auf klinisch eindeutige NMO oder NMO-Spektrum-Erkrankung sind die Standardbehandlungen für Akut- und Erhaltungstherapie die gleichen.

Akutbehandlung

Die individuellen Erscheinungsformen können sich unterscheiden, aber folgende Behandlungen gehören zu den möglichen Therapien in der Akutphase.

Intravenöse Kortikosteroide

Es liegen zwar keine klinischen Untersuchungen vor, die einen bestimmten Therapieansatz zur Behandlung von Patienten mit transverser Myelitis (TM) oder Optikusneuritis (ON) als alleinige Möglichkeit nahelegen, doch es ist bei vermuteter akuter Myelitis allgemein als Therapiestandard anerkannt und verbreitet, hochdosiertes Methylprednisolon i.v. zu verabreichen, in der Regel für 5 Tage, wenn keine gewichtigen Gründe dagegen sprechen. Die Entscheidung, ob Kortikosteroide weiter verabreicht oder eine neue Behandlung begonnen werden soll, wird meist auf Grundlage der klinischen Entwicklung und der MRT-Aufnahmen am Ende der 5 Tage Steroidtherapie getroffen.

Plasmaaustausch (PLEX)

PLEX wird für moderate bis aggressive Formen von TM und ON empfohlen, wie es bei NMO sehr oft der Fall ist, wenn die Behandlung mit i.v.-Steroiden keine deutliche Verbesserung bringt. Es liegen ebenfalls keine klinischen Untersuchungen vor, die eine Wirksamkeit von PLEX bei NMO belegen, doch retrospektive Studien über TM-Behandlungen durch PLEX folgend auf i.v.-Steroide haben günstige Ergebnisse gezeigt. PLEX hat sich bei anderen Autoimmunerkrankungen oder entzündliche Erkrankungen des ZNS als wirksam erwiesen. Eine frühe Behandlung hilft - es ist üblich, mit PLEX unmittelbar nach der Steroidtherapie zu beginnen, häufig noch bevor diese abgeschlossen ist. Besonders gute Ergebnisse wurden erzielt, wenn die Behandlung während der akuten oder subakuten Myelitisphase begonnen wurde oder wenn weiterhin eine aktive Entzündung im MRT erkennbar ist.

Andere Akutbehandlungen

Falls weder Steroide noch PLEX anschlagen und die Entzündung des Rückenmarks aktiv fortbesteht, so können andere immunbasierte Maßnahmen nötig werden. Die Anwendung von Immunsuppressiva oder immunmodulierenden Wirkstoffen kann erforderlich sein. Einer dieser Ansätze sieht die Verwendung von i.v. verabreichtem Cyclophosphamid vor (einem chemotherapeutischen Medikament, das oft bei Lymphomen oder Leukämie verwendet wird). Bei Erstvorstellung mit aggressiven Formen von Myelitis oder bei besonderer Widerstandsfähigkeit gegen die Behandlung mit Steroiden und/oder PLEX wird eine aggressive Immunsuppression mit Cyclophosphamid empfohlen. Es ist sehr wichtig, dass bei der Verabreichung dieses Medikaments von Anfang an ein erfahrenes Onkologieteam herangezogen wird und die Patienten sorgfältig überwacht werden, um möglichen Komplikationen durch die Immunsuppression zu begegnen. Wie bei allen Medikamenten müssen auch hier Vorteile und Risiken einer aggressiven Immunsuppression abgewogen und mit dem behandelnden Team abgesprochen werden.

Der Nutzen von i.v.-Immunglobulin (IVIG) wurde nicht getestet und dessen Anwendung beim Management von akuter und subakuter NMO wird nicht unterstützt.

Management der NMO

Bei einer NMO liegt das Rückfallrisiko bei über 90 %.⁵ Wie bereits angesprochen, haben NMO-Anfälle verheerende Folgen und rund 50 % der Fälle, in denen eine NMO-Diagnose gestellt wurde und keine Behandlung folgte, waren nach 5 Jahren auf den Rollstuhl angewiesen und praktisch blind. Daher geht man im Allgemeinen davon aus, dass eine fortgeführte medikamentöse Immunsuppression nötig ist. Es gibt keine von der US-Behörde FDA anerkannte Medikation für die Erhaltungstherapie von NMO, daher ist jede Option eine Off-Label-Anwendung. Die drei Haupttherapien, die in den USA eingesetzt werden sind Mycophenolat-Mofetil (CellCept[®]), Rituximab (Rituxan[®]) und Azathioprin (Imuran[®]).

All diese Medikamente bergen erhöhte Infektionsrisiken, besonders der oberen Atemwege und der Harnwege. Hygiene und Händewaschen sind von besonderer Bedeutung bei einer Immunsuppressivtherapie, ebenso wie ein guter Urologe, falls das Risiko einer Harnwegsinfektion besteht. Bei sämtlichen angesprochenen Medikamenten besteht auch das Risiko der Entwicklung einer seltenen Hirninfektion namens progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML). PML ist eine Entzündung, die durch die Reaktivierung des JC-Virus, das in der Niere lebt, verursacht wird. Bei einer Behandlung mit Immunsuppressiva kann dieses Virus aus der Niere entweichen, die Blut-Hirn-Schranke passieren, ins Hirn gelangen und dort schwerwiegende Entzündungen verursachen. PML ist behandelbar, hat aber verheerende, manchmal fatale Folgen. Es ist wichtig zu wissen, dass die Verwendung von diesen Medikamenten bei NMO zu keinem bekannten Fall von PML geführt hat. Die bekannte Inzidenz von PML für Rituxan[®] liegt bei 1 : 25.000, bei CellCept[®] 1 : 6.000, auf Grundlage der Daten aus der Verwendung dieser Medikamente für die Immunsuppression zu anderen Zwecken. Der Hersteller von Imuran[®] warnt ebenfalls vor einem PML-Risiko, aber das Auftreten von PML bei Imuran[®]-Anwendung ist nicht dokumentiert. Klinische Sorgfalt und frühes Eingreifen sind wichtig, wenn eine PML vermutet wird.

Die chronische Immunsuppression erfordert regelmäßige Hautuntersuchungen durch einen Dermatologen, da das Immunsystem unseren besten Schutz gegen die Entwicklung von Krebszellen darstellt und alle angesprochenen Behandlungen seine normale Funktionsweise einschränken können.

Mycophenolat-Mofetil und **Azathioprin** sind zweimal täglich einzunehmende Tabletten, die das Immunsystem auf breiter Front unterdrücken. Beide Medikamente wurden ursprünglich von der FDA für die Prophylaxe der Abstoßung von transplantierten Organen zugelassen, Azathioprin ist jetzt für rheumatoide Arthritis indiziert und beide werden häufig bei einer Reihe von Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Diese Medikamente erfordern anfänglich häufige, später zweimal jährliche Blutentnahmen, um die Lebertoxizität zu kontrollieren und eine optimale Immunsuppression zu gewährleisten (absolute Lymphozytenzahl von rund 1 und totale Leukozytenzahl zwischen 3 und 4).

Azathioprin gibt es am längsten und ist über die Jahre am häufigsten bei NMO eingesetzt worden. Während die jährliche Rückfallquote für Azathioprin niedrig erscheint, so ist bei diesem Medikament doch eine Komplikation zu bedenken, die dadurch auftritt, dass bei einigen Patienten das Azathioprin für die Remission nicht ausreicht und zusätzlich Steroide verabreicht werden müssen (die betreffenden Komplikationen sind weiter unten dargestellt). Eine Langzeitstudie von Azathioprin hat außerdem erwiesen, dass das Risiko lymphatisch-proliferativer Krebserkrankungen bei 3 % liegt. Zu den häufig auftretenden Nebenwirkungen zählen Magen-Darm-Verstimmungen, die sich als Blähungen, Verstopfung, Übelkeit und Durchfall äußern können und über die Dauer der Behandlung variieren können. Azathioprin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, daher ist die Schwangerschaftsplanung wichtig. Es fällt unter die FDA-Kategorie D (d.h., von der Einnahme während der Schwangerschaft wird außer in lebensrettenden Fällen abgeraten) und wird in Verbindung gebracht mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko, einer Quote von 7 % an Geburtsfehlern und eine hohen Quote von Knochenmarkssuppression, die nach der Geburt wieder zurückgeht. Es ist das preisgünstigste der Medikamente.

Mycophenolat-Mofetil hat eine ähnliche Wirkung auf den Magen-Darm-Komplex, auch wenn berichtet wird, dass die Symptome im Vergleich zur Anwendung von Azathioprin milder sind. Manche Patienten klagen außerdem bei der Behandlung mit Mycophenolat besonders in der Anfangsphase über Kopfschmerzen; im Verlauf der Behandlung verschwinden sie meist wieder. Im Allgemeinen erscheint das Mycophenolat ziemlich robust in seiner Fähigkeit, Patienten in Remission zu halten. Hinzu kommt, dass das berichtete Lymphomrisiko dieses Medikaments bei NMO-Patienten in keinem Fall aufgetreten ist und daher mit Wahrscheinlichkeit niedrig ist. Mycophenolat ist ebenfalls während einer Schwangerschaft kontraindiziert, so dass auch in diesem Fall eine Planung unabdingbar ist.

Es fällt ebenfalls unter die FDA-Kategorie D (d.h., von der Einnahme während der Schwangerschaft wird außer in lebensrettenden Fällen abgeraten) und wird mit einem Fehlgeburtsrisiko von 45 % assoziiert. 22 % der lebend Geborenen weisen Geburtsfehler auf, meist im Gesicht (Mund, Ohren).

Rituximab ist eine intravaskuläre Infusion, die anders funktioniert als die beiden bisher beschriebenen Wirkstoffe. Weniger ein Breitband-Immunsuppressivum, löscht Rituximab vollständig eine bestimmte Art von weißen Blutkörperchen aus, die sogenannten B-Zellen, und dies hat Folgewirkungen auf das restliche Immunsystem. Obwohl die Verabreichungsmethoden leicht unterschiedlich sein können, werden in der Regel zwei Infusionen zwei Mal im Jahr vorgenommen (insgesamt 4 Infusionen), in der Regel in einem ambulanten Infusionszentrum. Das liegt am 30 %-igen Risiko einer Infusionsreaktion ohne vorangehende Medikation mit einem Cocktail aus Methylprednisolon, Diphenhydramin und eventuell Acetaminophen. Das Medikament wird meist gut toleriert. Es treten im Allgemeinen keine Nebenwirkungen auf. Bei diesem Medikament besteht kein Lymphomrisiko. Weil es anders funktioniert als die anderen Medikamente wird es oft empfohlen, wenn die anderen genannten Immunsuppressiva nicht anschlagen, und umgekehrt; es ist ziemlich selten, dass ein Patient sowohl auf Rituximab und Mycophenolat/Azathioprin nicht reagiert, wenn das jeweilige Medikament angemessen dosiert wird. Es ist ein monatlicher Bluttest zur Überprüfung der B-Zellen-CD20-Expression durchzuführen. Rituximab ist während der Schwangerschaft sicherer als die beiden zuvor beschriebenen (FDA-Kategorie C: kann für Tiere toxisch sein oder keine Humandaten) - es liegen keine offiziellen FDA-Berichte über Geburtsfehler für Schwangerschaften mit Rituximab vor, aber Säuglinge kommen ohne CD20-Zellen zur Welt. Dies scheint das Infektionsrisiko der Säuglinge nicht zu erhöhen, da sich die Zellen innerhalb von 6-18 Monaten wieder ausprägen. Untersuchungen an Affen, die der Hersteller durchgeführt hat, ergaben keine Toxizität für den Fötus und die Affenbabys wurden ohne CD20-Zellen geboren, ebenfalls ohne Infektionsrisiko. In der größten Fallstudie vom Februar 2011 wurden 153 Frauen untersucht, die während einer Rituximab-Behandlung schwanger wurden, dabei wurden 4 postnatale Infektionen und zwei Geburtsfehler (1 Klumpfuß, 1 Herzfehler) festgestellt, wobei die betreffenden Frauen während der Schwangerschaft auch andere Immunsuppressiva genommen hatten, einschließlich Azathioprin und Mycophenolat. Im Ergebnis schloss die Studie, dass Rituximab das Risiko von Geburtsfehlern nicht über die normale Häufigkeit von 1-2 % steigert. Eine Schwangerschaftsplanung bleibt trotzdem empfehlenswert.

Niedrig dosiertes **Prednison** wird ebenfalls angewendet, allerdings meist außerhalb der USA. Wie bereits angemerkt, verwenden es manche Ärzte in Verbindung mit Azathioprin für Patienten, bei denen bei der Behandlung mit Azathioprin weiterhin Rückfälle auftreten. In den USA wird von der Anwendung von Prednison für die Erhaltungstherapie meist abgeraten, wegen der potentiellen Komplikationen, die durch eine langfristige Verwendung von Steroiden auftreten können, darunter Diabetes, Osteoporose, Gewichtszunahme, seelische Unausgeglichenheit, Hypertonie, Hautveränderungen usw.

Langfristige Behandlung

Rehabilitation ist unabdingbar zur Vermeidung der Sekundärkomplikation des Bewegungsmangels und zur Verbesserung der funktionalen Fähigkeiten. Es ist wichtig, die Therapie früh im Verlauf der Erholung zu beginnen, um den durch Bewegungsmangel auftretenden Problemen (Dekubitus und Kontrakturen des Weichgewebes) frühzeitig entgegenzuwirken, die zu einer Einschränkung der Bewegungsfähigkeit führen.

Depression

Während der frühen Erholungsphase ist es wichtig, die Familie einzubeziehen, um eine Strategie für den Umgang mit den Herausforderungen zu erarbeiten, die nach der Rückkehr nach Hause auftreten. Zu den typischen Dauerproblemen gehören die Bestellung von angemessenen Hilfsmitteln, die Wiedereingliederung in Schule, Arbeitswelt und Gemeinde sowie der Umgang mit den psychischen Auswirkungen der Krankheit sowohl auf den NMO-Patienten selbst als auf die Familienmitglieder. Während Traurigkeit eine angemessene Reaktion auf die Vorstellung ist, sich in Folge der Nachwirkungen der NMO auf eine geänderte Lebensart einstellen zu müssen, so kann die Unfähigkeit, diese Trauer innerhalb einer angemessenen Frist zu überwinden, zu einem Hindernis für Beziehungen und für das funktionelle Leben werden, das angesprochen und behandelt werden muss. Viele fürchten, dass eine Depression nichts anderes ausdrückt als die unzureichende Fähigkeit, mit der eigenen Diagnose zurecht zu kommen und fühlen sich schwach. Aber Depression ist keine Frage der persönlichen Schwäche oder Stärke, denn sie ist weitgehend eine physiologische Erscheinung und behandelbar.

Sowohl die Konsultation eines Psychiaters/Psychologen als auch ein medikamentöses Management können nützlich sein, manche Studien weisen auf einen Synergieeffekt durch die Kombination der beiden Möglichkeiten hin. Die Depression kann nach dem Absetzen der Arzneimittel rasch und verstärkt wieder auftreten (Rebound-Effekt) und dadurch gelegentlich schwieriger zu behandeln sein.

Spastizität und Immobilität/Lähmung

Spastizität bezeichnet eine muskuläre Versteifung oder Krämpfe und es kann sehr schwierig sein, dieses Problem in den Griff zu bekommen. Eine gewisse Steifigkeit der Muskeln ist nötig, um die Bewegung zu kontrollieren, aber wenn die Spannung zu hoch ist, kann das Ergebnis von einer leicht störenden Verspannung (besonders beim Aufwachen) bis zu unkontrollierbar schmerzhaften Krämpfen variieren. Tritt Letzteres auf, so können kleine Auslöser wie Positionsänderungen, Temperatur, Feuchtigkeit oder auftretende Infektionen diese schmerzhafte Spastizität auslösen. Das Hauptziel ist daher eine gewisse Geschmeidigkeit durch Trainingsbewegungen, einem Stretchingprogramm oder Stützapparaten und Schienen zu erhalten. Die Schienen werden meist an Knöcheln, Handgelenk oder Ellenbogen eingesetzt. Arzneimittel zur Linderung der Spastizität können zusammen mit diesen Methoden eingesetzt werden, wie auch therapeutische Botulinumtoxininjektionen und Stützverbände. Das Behandlungsziel ist eine Verbesserung der Fähigkeit, spezifische tägliche Lebensaufgaben zu bewältigen (z.B. Essen, sich Anziehen, Baden, Hygiene, Mobilität) indem der verfügbare Bewegungsspielraum verbessert wird, wirksame Kompensationsstrategien erlernt werden und der Schmerz gelindert wird. Lässt man schwere Spastizität unbehandelt, so kann das zur Verkürzung (Kontraktion) der betroffenen Muskeln und Gelenke führen, was Mobilität, Rehabilitation und Unabhängigkeit weiter einschränkt.

Ein angemessenes Programm zur Stärkung des schwächeren spastischen Muskels, der auf ein Gelenk wirkt und ein Aerobic-Programm werden ebenfalls empfohlen. Die Auswahl und Anpassung von Stützapparaten, mit denen die nicht aktiv bewegbaren Glieder in optimaler Stellung gehalten werden, ist in dieser Phase ein wichtiger Teil der Behandlung. Die Auswirkungen von NMO auf die Mobilität können sehr unterschiedlich sein, von einer Lähmung bis zu einer leichten Schwäche. In beiden Fällen ist die Physiotherapie nützlich für das Wiedererlangen der Funktion. Da Physiotherapeuten mit einer großen Anzahl sehr unterschiedlicher Arten von Verletzungs- und Krankheitsbildern zu tun haben, ist es sehr empfehlenswert mit einem zusammenzuarbeiten, der ein besonderes Interesse an der Rehabilitation des Rückenmarks hat. Rollstühle und andere Mobilitätshilfen können bei Schwäche nötig sein - es kann schwierig und manchmal demütigend sein, den nötigen Schritt zur Verwendung einer Mobilitätshilfe zu unternehmen, doch angesichts der Alternative einer gebrochenen Hüfte oder eines Schädelbruchs und der Folgen in Form von Verdienstaufschlag oder Verlust der Arbeitsstelle, ist dies ein wichtiger und manchmal unerlässlicher Schritt zur Beibehaltung der Unabhängigkeit. Es ist auch immer sehr wichtig regelmäßige Übungen zu machen, um die körperliche Gesundheit und Fitness zu bewahren.

Blasen- und Darmkomplikationen

Ein weiterer Bereich, der angegangen werden muss, ist das Management der Blasen- und Darmfunktion. Verstopfung ist dabei das am häufigsten auftretende Problem. Eine ballaststoffreiche Diät, regelmäßige ausreichende Flüssigkeitszufuhr, Medikamente zur Regelung der Darmentleerung und regelmäßige körperliche Betätigung sind allesamt wichtige Faktoren zur Unterstützung der gastrointestinalen Motilität. Zu den häufigen Blasenproblemen gehören Inkontinenz, Harndrang, Nykturie (häufiger nächtlicher Harndrang), Schwierigkeiten beim Harnlassen und Harnverhalt. Die Behandlung von Inkontinenz, häufigem Harndrang und Nykturie ist oft einfacher als die von Harnverhalt und zögerlichem Harnlassen, bei denen eine saubere intermittierende Blasenkatheterisierung das wesentliche Element darstellt. Die Zusammenarbeit mit einem guten Urologen ist für das Vermeiden von potentiell ernsthaften Komplikationen unerlässlich, im Idealfall mit einem Urologen, der Rückenmarkserkrankungen gut kennt. Urodynamische Tests sind erforderlich zur Feststellung von Harnverhalt, der Einschätzung des Risikos auf Harnwegsinfektionen, besonders wenn eine entsprechende Krankengeschichte vorliegt, die dem Urologen bei der Wahl der besten Therapie hilfreich sein kann.

Fatigue

Als "Fatigue" bezeichnet man das Fehlen von mentaler und/oder körperlicher Antriebskraft. Fatigue kann eine direkte (primäre Fatigue) oder indirekte (sekundäre Fatigue) Folge des Krankheitsprozesses sein. Bei einer NMO wird Fatigue meist als sekundäre Fatigue angesehen. Zu Beispielen sekundärer Fatigue zählen Erschöpfung durch Medikamente, Depression, Stress, Schlafstörungen, Infektionen oder Änderungen der Gehbewegung, die mehr Kraft kosten.

Der Schlüssel liegt oft in der Identifikation der zugrundeliegenden Ursache der Fatigue - falls Schlafstörungen z.B. durch Schmerzen, Blasenprobleme oder Depression verursacht werden, so müssen diese Ursachen festgestellt und angegangen werden, da sich unzureichender Schlaf nachteilig auf jeden anderen Aspekt der NMO auswirkt! Falls Änderungen der Gehbewegung zu viel Kraft kosten, kann Physiotherapie beim Erforschen günstigerer Bewegungsabläufe behilflich sein. Wenn nichts anderes gegen Fatigue hilft, ist RUHE angesagt! Das Haushalten mit den verfügbaren Kräften durch Einteilung und angepasste Geschwindigkeit bei der Durchführung von Aktivitäten kann dazu beitragen, dass diese angenehmer und weniger stressig werden. Das Umorganisieren des Umfelds daheim und im Büro kann dabei helfen, unnötigen Kraftverschleiß zu reduzieren, wodurch mehr Energie für angenehme Tätigkeiten zur Verfügung steht. Regelmäßige Übungsprogramme, die in den Tagesablauf eingebaut werden, können dabei helfen, Ausdauer aufzubauen und Fatigue langfristig zu verringern – und sind nebenher ein großartiger Stressreduzierer! Pilates, Yoga oder Schwimmen sind gut, aber die Lösung besteht darin, eine angenehme Tätigkeit zu finden und es damit nicht zu übertreiben.

Neuropathische Schmerzen

Veränderungen des Empfindungsgefühls treten häufig auf. Sie können sich äußern als fehlende Empfindung, Taubheit oder schmerzhafte Empfindung, die man neuropathischen Schmerz nennt. Um diese Art von Schmerz zu beschreiben werden Worte wie "Brennen", "Quetschen", "Stechen", "Prickeln" oder "Kribbeln" verwendet. Die Schmerzempfindung bedeutet, dass das Nervensignal zwar durchkommt, aber auf dem Weg verfälscht wird. Das kann sich mit der Zeit bessern und es gibt eine lange Liste von Arzneimitteln zur Behandlung dieser Symptome. Die gleichen Arzneimittel funktionieren nicht bei jedem, daher kann die Suche nach dem richtigen Medikament frustrierend sein. Alternative Therapien wie Akupunktur und Meditation wurden ebenfalls mit wechselndem Erfolg angewendet.

Während der Körper andauernd an der eigenen Reparatur arbeitet, lässt sich ein Schaden am zentralen Nervensystem (ZNS) nie vollkommen wiederherstellen und ist üblicherweise im MRT nachweisbar. Klinische Fluktuationen alter Symptome, besonders im Zusammenhang mit Infektionen, Stress, Hitze, Menstruation oder anderen Zuständen, die die Kerntemperatur des Körpers erhöhen oder aus dem Gleichgewicht bringen, sind ebenfalls möglich. Es bleibt anzumerken, dass diese Phänomene nicht durch Entzündung bedingt sind und daher in keinsten Weise eine Verschlechterung dieses Zustands bedeuten.

Literaturangaben:

1. McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul, M, et al. Diagnosis of Neuromyelitis Spectrum Disorders: Comparative Sensitivities and Specificities of Immunohistochemical and Immunoprecipitation Assays. *Arch Neurol.* 2009; 66(9): 1134-1138.
2. Waters et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 2012 Feb 28; 78(9):665-71; discussion 669. Epub 2012 Feb 1.
3. Mealy et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States: A Multicenter Analysis Epidemiology of NMO. *Arch Neurol.* 2012 Jun 25:1-5. doi: 10.1001/archneurol.2012.314. [Epub ahead of print]
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006 May 23; 66(10):1485-9.
5. Wingerchuk DM. Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica. *The Neurologist.* 2007; 13(1):2-11.

Optikusneuritis (ON)

Die Transverse Myelitis Association bedankt sich bei Dr. Benjamin Greenberg (UT Southwestern Medical Center) für seine Unterstützung beim Verfassen dieses Beitrags (der aus Artikeln von Dr. Laura Balcer, Hospital of the University of Pennsylvania, zusammengestellt wurde).

Optikusneuritis (ON) ist eine entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die einen Verlust des Sehvermögens bedingt und mit Augenschmerzen, Verlust der Farbsehens und Einschränkungen des Gesichtsfelds im Zusammenhang steht. ON kann zwar isoliert auftreten, ist aber häufig ein Teil von Multipler Sklerose (MS), akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM) oder Neuromyelitis optica (NMO oder Devic-Syndrom). ON kann als anfängliches klinisches Bild von MS auftreten (15-20 % aller Fälle) und tritt früher oder später bei 50 % aller MS-Patienten auf.² ON ist üblicherweise monokular (ein Auge betreffend), obwohl es auch beide Augen nacheinander oder gleichzeitig befallen kann. Die bilaterale ON ist tendenziell bei Kindern unter 15 Jahren häufiger.²

Die häufigste Ursache der ON ist die entzündliche Demyelinisierung des Sehnervs. Die Pathologie (ähnlich wie bei der akuten MS) ist gekennzeichnet von Plaque-Ablagerungen im Gehirn, perivaskulären Entzündungen, Ödemen in den isolierenden Myelinummantelungen der Nerven und Myelinabbau.² Ähnlich wie bei MS wird eine genetische Anfälligkeit für ON vermutet und man geht davon aus, dass die Demyelinisierung bei ON immunvermittelt ist. Der spezifische Mechanismus und die Ziel-Antigene sind unbekannt.²

Epidemiologie

ON ist eine seltene Erkrankung. Untersuchungen in den USA gehen von einer jährlichen Inzidenzrate von 6,4 Fällen pro 100.000 Einwohnern aus.² Das Auftreten von ON ist tendenziell in nördlichen Gebieten am höchsten (im Norden der USA und Westeuropas) und am niedrigsten in äquatornahen Regionen.² ON tritt häufiger bei Frauen auf (Prädominanzrate von 3:1) und entwickelt sich bei den meisten Patienten im Alter zwischen 20 und 45,3 Jahren.³ Weiße erkranken häufiger an ON als Afroamerikaner.² Es wird berichtet, dass Weiße nordeuropäischer Herkunft acht Mal häufiger an ON erkranken als Schwarze oder Asiaten.³

Anzeichen und Symptome

Zu den klassischen Symptomen einer akuten ON gehört der Verlust des Sehvermögens auf einem Auge (bei 70 % aller Individuen), Schmerzen in der Augengegend und Farbfehlsichtigkeit (Farbenblindheit oder eingeschränkte Farbenwahrnehmung).³ Dies ereignet sich in der Regel im Verlauf von wenigen Tagen und erreicht innerhalb von ein oder zwei Wochen den Höhepunkt.² Die ON beginnt üblicherweise mit einer Verschlechterung des Sehvermögens auf einem Auge. Rund 90 % der diagnostizierten Individuen erfahren Schmerzen hinter dem Auge, die sich durch Augenbewegung üblicherweise verschlimmern.³ Der Verlust des Sehvermögens reicht von einer leichten Verschlechterung und Unschärfe bis zum vollkommenen Fehlen von Lichtwahrnehmung. Die Symptome neigen zur Verschlimmerung bei höheren Körpertemperaturen.³ Zu den anderen üblichen Anzeichen und Symptomen einer akuten ON gehören: Einschränkungen des Gesichtsfeldes, Anschwellen des Sehnervs, Photopsie (Wahrnehmung von angenommenen Blitzen und Funken) und ein afferenter Pupillendefekt tritt bei ON immer auf, wenn das andere Auge nicht betroffen ist.²

Ein weiterer Schlüsselaspekt von ON ist die Verbesserung der Sehfähigkeit und Augenschmerzen 2 bis 3 Wochen nach dem Krankheitsausbruch. Über 90 % der Individuen erfahren in diesem Zeitraum eine Verbesserung der Sehfähigkeit, unabhängig von der Behandlung.³ Dauern die Symptome länger als 3 Wochen an, so legt dies eine atypische Form der ON oder eine andere Diagnose nahe.

Diagnose

In der Regel gründet sich eine klinische ON-Diagnose auf die Krankheitsgeschichte und die Untersuchungsergebnisse. Obwohl die Demyelinisierung die häufigste feststellbare Ursache ist, können viele andere Ursachen der optischen Neuropathie einer ON ähneln und Fehldiagnosen sind nicht unüblich.³

Diagnostische Tests zielen meist auf den Ausschluss anderer Ursachen des Sehverlusts in atypischen Fällen ab sowie auf Einschätzung des Risikos einer folgenden MS.² Eine frühe Beurteilung ist wesentlich, um sicherzustellen, dass das Wiedererlangen der Sehfähigkeit begonnen hat bzw. um die Diagnose zu überdenken, falls dies nicht der Fall ist.

Wie bereits angesprochen, stellt sich eine Verbesserung der Sehfähigkeit in typischen ON-Fällen innerhalb von 2 bis 3 Wochen unabhängig von der Behandlung ein. Daher ist in typischen Fällen, bei denen keine weiteren klinischen Anzeichen oder Symptome einer systemischen Erkrankung vorliegen, der Wert von diagnostischen Tests relativ niedrig. Falls jedoch atypische Anzeichen und Symptome vorliegen (z.B. beidseitige Beeinträchtigung, Alter unter 15 Jahren oder mögliche Infektion), die eine alternative Diagnose nahelegen, sollte eine vollständige Bewertung unternommen werden.³

Mit MRT-Aufnahmen des Hirns und der Augenhöhlen wird eine ON-Diagnose bestätigt. Der wahre Wert der MRT bei einer typischen ON liegt nicht in den Aufnahmen der Sehnerven, sondern in den Hirnaufnahmen als prognostischen Indikator einer zukünftigen Entwicklung von MS.³ Häufig sind im Hirn-MRT Auffälligkeiten der weißen Substanz oder Läsionen zu erkennen, die typisch für MS sind - eiförmig, periventrikulär und über 3 mm groß, die auf ein höheres MS-Risiko hinweisen.²

Eine Lumbalpunktion wird üblicherweise nicht als unverzichtbarer Diagnosetest bei ON angesehen, sollte aber bei atypischen Fällen in Betracht gezogen werden. Rund 60 bis 80 % aller ON-Diagnosen weisen nicht-spezifische Auffälligkeiten im Liquor auf.² Außerdem sind bei 56 bis 69 % der Individuen oligoklonale Banden im Liquor erkennbar, was auf ein höheres MS-Risiko hinweist.² Da oligoklonale Banden im engen Zusammenhang mit den im MRT sichtbaren Läsionen der weißen Substanz stehen, ist ihr Vorhandensein im Liquor nicht von hoher prognostischer Bedeutung.²

Schließlich wird die optische Kohärenztomographie (OCT) üblicherweise zur Erkennung von ON verwendet. Die OCT misst die Stärke der retinalen Nervenfaserschicht (Retina=Netzhaut) und erkennt eine Verdünnung bei 85 % aller ON-Patienten.² Während niedrigere Werte mit einer Beeinträchtigung der Sehfähigkeit einher gehen, ist ihr Nutzen als Prognoseindikator dadurch eingeschränkt, dass anomale Werte erst sichtbar werden, wenn die frühe Schwellung zurückgeht.² OCT ist auch wichtig, weil eine Reihe von Studien ergeben haben, dass schwerere Schädigungen des Sehnervs, die im OCT sichtbar sind, eher auf NMO als auf ON in Zusammenhang mit MS hinweisen.²

Weitere Diagnosetests, die zur ON-Erkennung und Bewertung des Risikos anderer Erkrankungen eingesetzt werden, sind: Fluoreszenzangiographie, visuell evozierte Reizantworten und Tests auf Aquaporin-4-Antikörper zum Ausschluß von NMO.²

Akutbehandlung

Kortikosteroide sind die am häufigsten verwendete Therapie bei ON. Sie können intravenös oder als hochdosierte Tabletten verabreicht werden. Obwohl Kortikosteroide bei der kurzfristigen Wiedererlangung der Sehfähigkeit wirksam sind, scheinen sie keine Auswirkungen auf das langfristige Ergebnis zu haben. Durch das Fehlen eines langfristigen Nutzens und das Risiko von Nebenwirkungen (u.a. Schlaflosigkeit, Gewichtszunahme und Stimmungsschwankungen) wird die Anwendung von Kortikosteroiden üblicherweise nicht empfohlen.³ Es gibt jedoch spezifische Situationen, in denen sie zur Verkürzung der Behinderungsdauer eingesetzt werden und sie werden in der Regel in Betracht gezogen, wenn eine schnellere Erholung erforderlich ist (etwa bei Patienten mit schwerem beidseitigem Sehverlust oder solchen, deren Arbeit eine normale Sehschärfe erfordert).³ Leider gibt es gegenwärtig keine Therapie, die den durch ON verursachten Sehverlust rückgängig machen kann.

Prognose und Management

Die meisten Patienten erholen sich gut von einer ON. Bei rund 80 % der Individuen verbessert sich die Sehfähigkeit tendenziell von selbst ab 2-3 Wochen nach dem Krankheitsausbruch, um sich üblicherweise im Verlauf von Monaten zu stabilisieren und bis zu einem Jahr weiter zu verbessern.³ Nach einer groß angelegten Studie (dem "Optic Neuritis Treatment Trial") hatten 1 Jahr nach dem ersten ON-Anfall 93 % der ON-Patienten eine Sehschärfe von 20/40 und 69 % von 20/20.³ Hinzu kommt, dass das Maß des anfänglichen Sehverlusts einen Einfluss auf die Sehfähigkeit nach der Erholung zu haben scheint und der beste Indikator für eine gute Erholung ist der Ausgangswert der Sehschärfe zum Zeitpunkt des Anfalls.³ Im Schnitt ist die Sehfähigkeit schlechter, wenn die ON eine Frühform von MS ist.³

Auch wenn sich Rückfälle von ON zutragen, bleibt der langfristige Verlauf gut. Der Rückfall kann sowohl im gleichen als auch im anderen Auge auftreten. Nach 10 Jahren Nachbeobachtung beim zuvor genannten Optic Neuritis Treatment Trial hatten 35 % der Teilnehmer mindestens einen dokumentierten Rückfall erlitten.³ Langfristige Follow-Up-Studien haben gezeigt, dass nur 2 % eine signifikante Beeinträchtigung beider Augen davontragen.¹ Nicht überraschend ist, dass die Rückfälle häufiger bei den Fällen auftreten, bei denen später MS diagnostiziert wird.¹

Gelegentlich, wenn Steroide (i.v. oder oral) nicht anschlagen, wird Plasmaaustausch als Therapie in Betracht gezogen. Langfristige Immunmodulation und MS-Therapien (Interferon Beta-1a und Interferon Beta-1b) können zur Verzögerung der Progression oder des Ausbruchs von MS bei Individuen angewandt werden, bei denen eine MS-Diagnose wahrscheinlich ist.

Literaturangaben

1. Hickman, Simon MD. "Q&A Optic Neuritis." MS Essentials 5: Vision and MS (2008): 23.
2. Osborne, Benjamin MD and Laura J. Balcer MD. "Optic neuritis: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis." UpToDate. Internet. Available from http://www.uptodate.com/contents/optic-neuritis-pathophysiology-clinical-features-and-diagnosis?source=search_result&search=Optic+neuritis&selectedTitle=1~82, accessed 19 March 2012.
3. Shams, P. N. and G. T. Plant. "Optic Neuritis: A Review." The International MS Journal 16 (2009): 82–89.

Transverse Myelitis

Die Transverse Myelitis Association dankt den Doktoren D. Joanne Lynn (The Ohio State University), Charles Levy (North Florida/South Georgia Veterans Health Service), Adam Kaplin (Johns Hopkins Medical Center), Benjamin Greenberg (University of Texas Southwestern), Carlos Pardo (Johns Hopkins Medical Center) und Douglas Kerr (Biogen-Idec) für ihre Unterstützung beim Verfassen dieses Beitrags. Drs. Lynn, Levy, Greenberg, Pardo, Kaplin und Kerr sind Mitglieder des medizinischen Beirats der Transverse Myelitis Association. Die Transverse Myelitis Association ist allein für die Inhalte dieses Beitrags verantwortlich.

© Copyright 2011 by The Transverse Myelitis Association Seattle, Washington und Powell, Ohio. Alle Rechte vorbehalten.

Transverse Myelitis (TM) ist eine seltene entzündliche Erkrankung, die eine Schädigung des Rückenmarks mit unterschiedlich starker Schwächung, Mißempfindungen und Fehlfunktionen des vegetativen Systems (der Teil des Nervensystems, der willensunabhängige Aktivitäten kontrolliert: Herzschlag, Atmung, Verdauung, Reflexe usw.) verursacht. Die ersten Fälle akuter Myelitis wurden 1882 beschrieben und einer Schädigung der Blutgefäße und akuten entzündlichen Ereignissen zugeschrieben. In England wurden zwischen 1922 und 1923 über 200 nach Impfungen aufgetretene Fälle verzeichnet, die als Komplikationen der Impfstoffe gegen Pocken und Tollwut galten. Spätere Berichte erkannten, dass TM eine post-vakzinale Eigenschaft hatte und Wirkstoffe einschließlich Masern, Röteln und Mykoplasmen wurden direkt im Liquor der Patienten isoliert. Die Bezeichnung "akute transverse Myelitis" wurde erstmals 1948 von einem englischen Neurologen zur Beschreibung eines Falles rapide fortschreitender Paraparese mit einer thorakalen sensorischen Ebene verwendet, der als post-infektiöse Komplikation einer Lungenentzündung auftrat. Die Arbeitsgruppe "Transverse Myelitis Consortium Working Group" hat 2002 Diagnosekriterien für in Verbindung mit anderen Krankheiten auftretende TM und idiopathische TM zusammen mit einem Kategorienrahmen zur Differenzierung der TM von nicht-entzündlichen Myelopathien entwickelt.

Epidemiologie

TM weist eine konservativ geschätzte Inzidenz zwischen 1 und 8 neuen Fällen pro Million Einwohner im Jahr auf oder rund 1.400 neue Fälle im Jahr in den USA. Obwohl die Krankheit Menschen jeden Alters befallen kann, in einer Bandbreite von sechs Monaten bis zu 88 Jahren, so gibt es doch zwei Häufigkeitsspitzen in den Altersgruppen von 10 bis 19 Jahren und von 30 bis 39 Jahren. Rund 25 % der Fälle treten bei Kindern auf. Es gibt keine geschlechtliche oder familiäre Assoziation bei TM. In 75-90 % der Fälle verläuft TM monophasisch, doch ein kleiner Prozentsatz erleidet Rückfälle, besonders wenn eine prädisponierende zu Grunde liegende Krankheit vorliegt.

Anzeichen und Symptome

Das Rückenmark führt motorische Nervenfasern zu den Gliedern und dem Rumpf und sensorische Fasern vom Körper zurück zum Hirn. Die Entzündung im Rückenmark unterbricht diese Pfade und verursacht folgende bei Einlieferung gängige Symptome: TM äußert sich in der Regel durch eine schnell einsetzende Muskelschwäche oder -lähmung, die in den Beinen beginnt und potentiell in unterschiedlichen Schweregraden bis zu den Armen fortschreiten kann. Die Arme sind in einer Minderheit der Fälle betroffen und dies hängt davon ab, auf welcher Ebene das Rückenmark geschädigt ist. Die Empfindung ist bei den meisten Patienten unterhalb der Schädigungsebene des Rückenmarks eingeschränkt. Schmerzen (vom Neurologen durch die Reaktion auf Nadelstiche festgestellt) und Temperaturempfindung sind meist vermindert, die Wahrnehmung von Vibrationen (ausgelöst durch eine Stimmgabel) und von Gelenkpositionen kann ebenfalls reduziert sein. Viele Patienten berichten über ein Gefühl, als ob ein Band oder Gürtel über den Rumpf gespannt wäre, wobei der betroffene Bereich sehr berührungsempfindlich sein kann.

In den meisten Fällen ist eine sensorische Ebene dokumentiert, bei Erwachsenen meist im mittleren Brustbereich, bei Kindern in der Regel im Halsbereich. Schmerzen im Rücken, in den Gliedern oder im Bauch treten häufig auf, während Parästhesien (z.B. Kribbeln, Taubheit, Brennen) bei Erwachsenen typisch sind. Sexuelle Funktionsstörungen sind das Ergebnis der Beeinträchtigung des sensorischen und vegetativen Bereichs. Harndrang, Darm- oder Blaseninkontinenz, Harnverhalt und unvollständige Darmentleerung oder Verstopfung sind weitere charakteristische vegetative Symptome.

Spastizität und Fatigue sind weitere übliche Symptome in einer transversen Myelitis. Zusätzlich wird bei TM-Patienten oft eine Depression dokumentiert, die Behandlung erfordert, um verheerende Folgen zu vermeiden.

In manchen Fällen entwickeln sich die Symptome über Stunden, in anderen hingegen dauern sie über Tage an. Die neurologischen Funktionen neigen dazu, während des 4.-21. Tages der akuten Phase nachzulassen, während in achtzig % der Fälle das Maximaldefizit innerhalb von 10 Tagen ab Einsetzen der Symptome eintritt. Wenn der Zustand am schlimmsten ist, verlieren 50 % der Individuen die Beweglichkeit der Beine, 80-94 % leiden unter Gefühlstaubheit, Parästhesien oder dem Bandgefühl um den Rumpf, und fast alle unter mehr oder weniger schweren Blasenproblemen.

Diagnose

Die TM-Diagnose gründet sich auf klinische und radiologische Befunde. Die klinischen Anzeichen einer Myelopathie sind bilaterale Anzeichen und/oder Symptome sensorischer, motorischer oder vegetativer Funktionsstörungen, die dem Rückenmark oder einer klar definierten sensorischen Ebene zugeschrieben werden können. Anzeichen einer Entzündung sind häufig nachweisbar, entweder im MRT als Gadolinium-Anreicherung oder im Liquor als erhöhte Leukozytenzahl oder erhöhter IgG-Index.

Falls eine Myelopathie auf Grundlage der Krankengeschichte und körperlichen Untersuchung vermutet wird, wird zunächst eine Gadolinium-angereicherte MRT-Aufnahme des Rückenmarks durchgeführt, um festzustellen, ob eine kompressive (durch Quetschung/Druck entstandene) oder eine entzündliche (Gadolinium-anreichernde) Schädigung vorliegt, da die Anzeichen und Symptome ähnlich sein können. Es ist von wesentlicher Bedeutung, eine kompressive Myelopathie (Quetschung des Rückenmarks) auszuschließen, die durch Tumor, Bandscheibenvorfall, Stenose (ein verengter Kanal für das Rückenmark), Bluterguss oder Abszess verursacht wurde. Die Feststellung dieser Zustände ist wichtig, da eine Ruhigstellung zur Vermeidung weiterer Schädigungen und ein früher chirurgischer Eingriff zum Entfernen der Quetschungsursache manchmal die neurologische Schädigung des Rückenmarks rückgängig machen kann.

Eine Lumbalpunktion wird dazu verwendet, nach Anzeichen für eine Entzündung im Liquor zu suchen. Dazu gehören erhöhte Leukozytenzahlen, erhöhte Proteinwerte und ein erhöhter IgG-Index. Es bleibt anzumerken, dass bei einem signifikanten Anteil der Individuen mit einem klinischen Krankheitsbild, das im Übrigen dem der TM entspricht, diese Anzeichen für eine Entzündung nicht vorhanden sind und daher die Abwesenheit von Entzündungsmarkern eine TM nicht ausschließt.

Um die Ursache zu identifizieren, die der Entzündung zugrunde liegt, sind weitere Untersuchungen erforderlich, um zu prüfen, ob eine entzündliche Systemerkrankung vorliegt – Sjögren-Syndrom, Lupus erythematoses oder Neurosarkoidose. Es ist wichtig, auf HIV-Infektion, Syphilis und Vitamin B12- und Kupferspiegel zu untersuchen, um mögliche Ursachen einer Myelopathie auszuschließen.

Ein Hirn-MRT wird durchgeführt, um nachzuprüfen, ob Schädigungen vorliegen, die auf MS hinweisen. Falls keine dieser Untersuchungen auf eine spezifische Ursache hinweist, lautet die Diagnose auf idiopathische (= ohne erkennbare Ursache auftretende) transverse Myelitis oder auf parainfektöse transverse Myelitis (falls andere Symptome vorliegen, die auf eine vorherige Infektion hinweisen).

Falls keine entzündliche Systemerkrankung vorliegt, ist die Verteilung der Demyelinisierung im ZNS zu prüfen, da mehrere Erkrankungen (MS, NMO und akute disseminierte Enzephalomyelitis) Anfangssymptome einer TM aufweisen, bevor sie sich zu einer multiphasischen Erkrankung weiterentwickeln. NMO betrifft hauptsächlich, aber nicht ausschließlich, den Sehnerv und das Rückenmark und neue Kriterien definieren NMO auf Grundlage längs ausgedehnter Läsionen unabhängig von der Beteiligung des Sehnervs. Ein Gadolinium-angereichertes MRT und visuell evozierte Potenziale sollten durchgeführt werden, um ein Vorhandensein dieser Läsionen zu prüfen. Das Fehlen multifokaler Demyelinisierungsbereiche legt eine Diagnose der isolierten TM nahe und führt zu den entsprechenden Therapiemaßnahmen.

Zu den nicht entzündlichen Myelopathien gehören die durch arterielle oder venöse Ischämie (Mangeldurchblutung), Mißbildungen von Blutgefäßen, Strahlung, Embolie durch knorpelähnliches Narbengewebe oder Ernährung/Metabolismus verursachten Fälle; zu einer angemessenen Herangehensweise in diesen Fällen gehört aortaler Ultraschall, spinales Angiogramm und die Bewertung der Risikofaktoren für eine Thrombose.

Unterarten der Myelitis (längs ausgedehnte und partielle Myelitis)

Innerhalb der Kategorie der idiopathischen (= ohne erkennbare Ursache auftretenden) TM kann es hilfreich sein, eine weitere Unterscheidung zwischen akuter partieller TM, akuter vollständiger TM und längs ausgedehnter TM (engl. longitudinally extensive TM = LETM) zu treffen, da diese Syndrome unterschiedliche Differentialdiagnosen und Prognosen aufweisen.

Die akute partielle transverse Myelitis bezeichnet leichte oder stark asymmetrische Fehlfunktionen des Rückenmarks mit MRT-Läsionen, die kürzer als 3 Wirbelkörpersegmente sind. Die akute vollständige TM bezeichnet vollständige oder fast vollständige klinische Defizite unterhalb der Schädigungsebene mit MRT-Läsionen, die kürzer als 3 Wirbelkörpersegmente sind. LETM weist ein vollständiges oder partielles Erscheinungsbild auf, aber mit MRT-Läsionen, die länger oder gleich 3 Wirbelkörpersegmente sind. Per Definition wird ein Hirn-MRT in dieser Population als unauffällig erwartet. Es besteht eine geringere Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins oligoklonaler Banden (anomaler Antikörper) und eines Rückfalls mit einem zweitem Myelitisanfall und eine sehr niedrige Übergangsrate zu MS (wahrscheinlich < 5 %).

Potentielle Ursachen

Die möglichen Ursachen einer transversen Myelitis können sehr unterschiedlich sein. Die transverse Myelitis kann isoliert oder in Zusammenhang mit einer anderen Krankheit auftauchen. Die idiopathische transverse Myelitis wird als Ergebnis einer anomalen und übermäßigen Aktivierung einer Immunreaktion gegen das Rückenmark angesehen, die eine Entzündung und Gewebeschäden verursacht.

Eine TM entwickelt sich oft im Kontext viraler oder bakterieller Infektionen, insbesondere solcher, bei denen ein Ausschlag auftritt (z.B. Röteln, Windpocken, Pocken, Grippe und Mumps). Der Terminus "parainfektios" meint, dass die neurologische Schädigung der TM in Zusammenhang mit einer direkten mikrobiellen Infektion und Schädigung als Ergebnis der Infektion stehen kann oder mit einer direkten mikrobiellen Infektion mit immunvermittelten Schädigung gegen den Erreger oder mit einer entfernten Infektion, auf die eine Reaktion des Immunsystems folgt, welche die neuralen Schäden auslöst. Rund ein Drittel der Individuen, die an TM erkranken, berichten über einen fiebrigen Zustand (grippeähnliche Erkrankung mit Fieber) in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Einsetzen der neurologischen Symptome. In manchen Fällen liegen Nachweise vor, dass der infektiöse Erreger direkt in das Rückenmark eingedrungen ist und es geschädigt hat (besonders bei Poliomyelitis, Herpes zoster, HIV und Neuroborreliose). Eine ursächliche Wirkung konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden. Um das Rückenmark kann sich auch ein bakterieller Abszess bilden, der das Rückenmark durch Quetschung, Eindringen der Bakterien und Entzündung schädigt.

Experten sind der Ansicht, dass in vielen Fällen die Infektion ein Entgleisen des Immunsystems bedingt, das zu einem indirekten Autoimmunangriff auf das Rückenmark führt und kein direkter Angriff des Organismus stattfindet. Eine Theorie zur Erklärung dieser anomalen Aktivierung des Immunsystems gegen das menschliche Gewebe nennt man "molekulare Mimikry" (molekulare Angleichung). Diese Theorie geht davon aus, dass ein infektiöser Erreger ein Molekül aufweist, das einem Molekül im Rückenmark gleicht oder ähnelt. Wenn der Körper eine Immunreaktion auf das eindringende Virus oder Bakterium einleitet, betrifft diese Reaktion auch die Moleküle des Rückenmarks, das dieses mit dem Eindringling gemeinsam hat. Dies führt zur Entzündung und Schädigung des Rückenmarks.

Obwohl eine Kausalbeziehung nicht nachgewiesen ist, wird bei einer TM vermutet, dass sie auf eine Grippeimpfung oder eine Wiederholungsimpfung auf Hepatitis B folgen kann. Eine Theorie legt nahe, dass die Impfung die Autoimmunreaktion ausgelöst haben könnte. *Es ist von grundlegender Bedeutung die umfassende Forschungstätigkeit nicht zu vergessen, die zum Nachweis der Sicherheit von Impfungen vorgenommen wurde und dass die potentielle Verbindung zur TM daher durch Zufall zustande gekommen sein kann oder schlimmstenfalls eine außerordentlich seltene Komplikation darstellt.*

Wie bereits angesprochen, kann eine TM eine relativ unübliche Erscheinungsform etlicher Autoimmunerkrankungen sein, darunter systemischer Lupus erythematodes (SLE), Sjögren-Syndrom und Sarkoidose. SLE ist eine Autoimmunerkrankung unbekannter Ursache, die zahlreiche Organe und Gewebe im Körper betrifft. Das Sjögren-Syndrom ist eine andere Autoimmunkrankheit, bei der weiße Blutkörperchen in Tränen- und Speicheldrüsen eindringen, wodurch diese Drüsen weniger Tränen und Speichel produzieren, was zu trockenem Mund und Augen führt. Mehrere Untersuchungen unterstützen diese Diagnose: die Anwesenheit eines SS-A-Antikörpers im Blut, ophthalmologische Untersuchungen bestätigen

die verringerte Tränenproduktion und der Nachweis von Lymphozyteninfiltrationen in Biopsieproben der kleinen Speicheldrüsen (ein minimal-invasiver Eingriff). Neurologische Erscheinungsformen sind beim Sjögren-Syndrom selten, aber eine Entzündung des Rückenmarks (transverse Myelitis) kann auftreten. Sarkoidose ist eine multisystemische entzündliche Erkrankung unbekannter Ursache, die sich durch geschwollene Lymphknoten, Lungenentzündung, Hautschädigungen verschiedener Art und Beteiligung von Leber und anderen Organen äußert. Im Nervensystem können verschiedene Nerven und auch das Rückenmark betroffen sein. Die Diagnose wird in der Regel durch eine Biopsie bestätigt, die Anzeichen einer für Sarkoidose typischen Entzündung aufweist.

Eine Myelitis, die in Zusammenhang mit Krebs steht (wird paraneoplastisches Syndrom genannt) ist ungewöhnlich. Es gibt mehrere Berichte in der medizinischen Literatur über eine schwere Myelitis, die im Zusammenhang mit einem bösartigen Tumor auftritt. Außerdem gibt es eine wachsende Anzahl von Berichten über Myelopathiefälle im Zusammenhang mit Krebs, bei denen das Immunsystem einen Antikörper produziert, um den Krebs zu bekämpfen und dieser mit den Molekülen der Neuronen im Rückenmark kreuzreagiert. Es muss betont werden, dass dies eine ungewöhnliche Ursache für eine Myelitis ist.

Vaskuläre Ursachen werden hier aufgeführt, weil das Erscheinungsbild dem der transversen Myelitis ähnelt. Dabei handelt es sich jedoch eigentlich um ein anderes Problem, das im Wesentlichen durch die unzureichende Blutzufuhr zum Rückenmark und nicht durch dessen Entzündung bedingt ist. Die Blutgefäße zum Rückenmark können durch Blutgerinnsel oder Arteriosklerose verstopft sein oder bersten und bluten. Das ist daher eigentlich ein "Schlaganfall" des Rückenmarks.

Akutbehandlung

Intravenöse Kortikosteroide

Die intravenöse Verabreichung von Steroiden wird bei akuter TM häufig als Primärbehandlung eingesetzt. Kortikosteroide nutzen multiple Wirkungsmechanismen, darunter entzündungshemmende Wirkung und das Immunsystem unterdrückende und antiproliferative (wachstumshemmende) Eigenschaften. Es liegt bisher keine randomisierte und plazebokontrollierte Doppelblinduntersuchung vor, die diesen Ansatz stützt, doch Nachweise für ähnliche Krankheiten und die klinische Erfahrung sprechen für diese Behandlung. Am Johns Hopkins TM Center wird als Standardbehandlung Methylprednisolon (1000 mg) oder Dexamethason (200 mg) für 3 bis 5 Tage intravenös verabreicht, wenn keine triftigen Gründe dagegen sprechen. Die Entscheidung, Steroide weiter zu verabreichen oder eine neue Therapie hinzuzufügen, wird meist auf Grundlage der klinischen Entwicklung und der MRT-Aufnahmen am Ende der 5-tägigen Steroideinnahme getroffen.

Plasmaaustausch (PLEX)

PLEX wird oft bei moderaten bis schweren TM-Fällen eingesetzt (z.B. Unfähigkeit zu Gehen, deutlich eingeschränkte vegetative Funktionen, Verlust der Gefühlsempfindung in den Beinen), wenn die i.v. Steroide nach 5 bis 7 Tagen nicht angeschlagen haben, kann aber auch als Erstbehandlung angewendet werden. Man geht davon aus, dass PLEX bei Autoimmunerkrankungen des ZNS durch die Entfernung von spezifischen oder nicht spezifischen löslichen Faktoren wirksam ist, die für die Schädigung des Zielorgans direkt oder indirekt verantwortlich sein oder dazu beitragen können. PLEX hat sich bei erwachsenen Patienten mit TM und anderen entzündlichen Erkrankungen des ZNS als wirksam erwiesen.

Andere immunmodulierende Behandlungen

Falls sich die Erkrankung trotz i.v. Steroidtherapie und PLEX weiter verschlimmert, wird eine i.v. Impulsdosierung mit Cyclophosphamid (800–1000 mg/m²) in Betracht gezogen. Cyclophosphamid hat immunsuppressive Eigenschaften. Aus der Erfahrung des Johns Hopkins TM Centers geht hervor, dass PLEX eine zusätzliche Verbesserung zur Steroidbehandlung bei Patienten erzielt, deren Beeinträchtigungen nicht das Maß ASIA A (Klassifikationsschema der American Spinal Injury Association) erreichte und deren Krankengeschichte keine Autoimmunkrankheit aufwies. Bei Patienten mit Beeinträchtigungen der Schwere ASIA A am Tiefpunkt konnte eine signifikante Verbesserung durch eine kombinierte Therapie aus Steroiden, PLEX und i.v. Cyclophosphamid erzielt werden. (*Idiopathische transverse Myelitis: Kortikosteroide, Plasmaaustausch oder Cyclophosphamid*. Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, Kaplin AI, Calabresi PA, Kerr DA. *Neurology*. 2007 May 8; 68 (19):1614-7).

Cyclophosphamid sollte unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologieteams verabreicht werden und das Pflegepersonal sollte den Patienten sorgfältig auf hämorrhagische Zystitis und Zytopenie überwachen.

Chronische immunmodulierende Therapien sollten bei wiederkehrender TM in Betracht gezogen werden. Die ideale Behandlung ist nicht bekannt und es ist wichtig, dass sich Ihr Neurologe mit einem Spezialisten in Verbindung setzt, der über ausreichende Erfahrung in der Behandlung dieser seltenen, wiederkehrenden Autoimmunerkrankungen verfügt.

Prognose und Management

Nach einer TM kann die Erholung teilweise oder vollkommen sein oder aber nicht stattfinden; in der Regel beginnt die Erholung nach 1 bis 3 Monaten nach der Akutbehandlung. Eine signifikante Erholung wird unwahrscheinlich, wenn nach 3 Monaten keine Besserung eingetreten ist. Nach dem anfänglichen Anfall erholt sich rund ein Drittel der Patienten mit geringen oder leichten Symptomen, bei einem Drittel verbleibt ein moderates Maß an dauerhafter Beeinträchtigung und bei einem weiteren Drittel tritt praktisch keine Erholung ein und es verbleiben schwere Funktionsstörungen. Die meisten Patienten erholen sich gut bis einigermaßen gut. Die schnelle Progression der klinischen Symptome, das Vorhandensein von Rückenschmerzen und eines spinalen Schocks sowie paraklinische Hinweise, wie die fehlende zentrale Durchlässigkeit bei Untersuchungen auf evozierte Potentiale sowie das Vorhandensein von 14-3-3 Protein im Liquor während der Akutphase sind oft Indikatoren einer nicht vollständigen Erholung.

TM kann als anfängliches Erscheinungsbild einer MS auftreten. Von den Patienten mit akuter partieller transverser Myelitis und normalem Hirn-MRT entwickeln rund 10-33 % MS nach einem Zeitraum von fünf bis zehn Jahren. Falls im Hirn-MRT Schädigungen sichtbar sind, ist die Übergangsrate zu einer klinisch eindeutigen MS ziemlich hoch, im Bereich von 80 bis 90 % innerhalb weniger Jahre. Bei Patienten, bei denen schließlich MS diagnostiziert wird, ist es wahrscheinlicher, dass asymmetrische klinische Befunde, vorwiegend sensorische Symptome mit weitgehender Ausklammerung der motorischen Systeme, MRT-Schädigungen mit einer Ausdehnung von unter 2 Wirbelkörpersegmenten, anomales Hirn-MRT und oligoklonale Banden im Liquor auftreten.

Obwohl üblicherweise eine monophasische Erkrankung, kann TM in einer geringen Zahl von Fällen, die Autoimmunerkrankungen in ihrer Krankengeschichte aufweisen, auch rekurrent (=wiederkehrend) verlaufen. Rückfälle können beim ersten akuten Auftreten oft auf der Basis von multifokalen Läsionen im Rückenmark, Läsionen im Hirn, dem Vorhandensein des Anti-Rho-Antikörpers, zu Grunde liegender Mischkollagenose, dem Vorhandensein von oligoklonalen Banden im Liquor und/oder NMO-IgG-Antikörpern vorhergesagt werden.

Langfristige Behandlung und Management

Nach der akuten Phase zielt die Rehabilitation auf die Verbesserung funktioneller Fähigkeiten und die Vermeidung von Sekundärkomplikationen ab; sie umfasst sowohl psychologische wie physische Betreuung. Es gibt in der medizinischen Fachliteratur nur sehr wenige Beiträge, die sich speziell mit der Rehabilitation nach einer transversen Myelitis befassen. Zahlreiche Beiträge gibt es allerdings über die Erholung nach Rückenmarksschädigungen im Allgemeinen, diese Beiträge sind für die TM ebenfalls zutreffend. Zu den physischen Aspekten gehören Darm und Blase, Sexualität, Hautprobleme, Spastizität, täglich anfallende Tätigkeiten (z.B. sich Anziehen), Mobilität und Schmerzen.

Es ist wichtig, mit der Therapie früh im Verlauf der Erholung zu beginnen, um Problemen durch Bewegungsmangel frühzeitig entgegenzuwirken (Dekubitus und Kontrakturen des Weichgewebes), die zu einer Einschränkung der Bewegungsfähigkeit führen. Die Auswahl und Anpassung von Stützapparaten, mit denen die nicht aktiv bewegbaren Glieder in optimaler Stellung gehalten werden können, ist in dieser Phase ein wichtiger Bestandteil der Behandlung.

Das langfristige Management einer TM erfordert die Beachtung einer Reihe von Aspekten. Dabei handelt es sich um die Folgewirkungen einer jeden Rückenmarksschädigung, daher auch der TM. Zu den chronischen medizinischen Problemen kommen die andauernden Fragen der Beschaffung angemessener Hilfsmittel, des Wiedereintritts in die Schule, der Wiedereingliederung in das soziale Umfeld sowie das psychologische Zurechtkommen mit dem neuen Zustand seitens der Patienten und ihrer Familien. Während der frühen Erholungsphase ist es wichtig, die Familie einzubeziehen, um eine Strategie für den Umgang mit den Herausforderungen zu erarbeiten, die nach der Rückkehr nach Hause auftreten.

Die Blasenfunktion ist bei TM-Patienten fast immer wenigstens vorübergehend gestört. Unmittelbar nach dem Auftreten der TM ereignet sich oft ein Zeitraum des vorübergehenden Verlusts oder der Verringerung der neuralen Aktivität unterhalb der betroffenen Rückenmarksschädigung. Dieser Zustand wird als "Spinalchock" bezeichnet und dauert ungefähr 3 Wochen. Nach dieser Zeit kann die Blase von zwei allgemeinen Problemen betroffen sein: sie kann überempfindlich werden und sich entleeren, sobald auch sich nur eine kleine Menge Harn angesammelt hat, oder relativ unempfindlich werden, was zur ihrer übermäßigen Dehnung und zum Überfließen führt. Eine übermäßige Blasendehnung erhöht das Risiko von Harnwegsinfektionen und kann auf Dauer die Gesundheit der Nieren gefährden. Abhängig von der Art der Fehlfunktion zählen zu den Behandlungsoptionen: zeitlich festgelegte Entleerungen, Arzneimittel, externe Katheter für männliche Patienten (der mit einem Kondom verbunden ist), Einlagen für Frauen, intermittierende interne Selbstkatheterisierung, ein inliegender Katheter und elektrische Stimulation. Chirurgische Optionen können in manchen Fällen erforderlich sein.

Ein weiterer vorrangiger Bereich ist das Management der Darmfunktion. Verstopfung ist ein häufiges Problem bei allen Rückenmarksschädigungen, allerdings kann auch fäkale Inkontinenz vorkommen. Die neurologischen Nervenpfade für die Darmentleerung ähneln denen der Blase. Viele Patienten, denen die willkürliche Kontrolle über den Darm verloren gegangen ist, sind trotzdem in der Lage, kontinent zu leben, indem sie auf ihre Ernährung achten, Stuhlweichmacher und Ballaststoffe strategisch verwenden und die Technik der Rektalstimulation einsetzen. Zu den weiteren Hilfsmitteln zählen Zäpfchen und orale Arzneimittel. Eine ballaststoffreiche Diät, die rechtzeitige Einnahme von Flüssigkeit in ausreichender Menge sowie Arzneimittel zur Regulierung der Darmentleerung sind die wesentlichen Faktoren für den Erfolg. Die regelmäßige Untersuchung durch Fachärzte zur Anpassung des Darmregulierungsprogramms ist Bedingung zur Vermeidung von potentiell ernsthaften Komplikationen. Es gibt einige chirurgische Optionen, die allerdings selten nötig sind.

Sexuelle Funktionsstörungen sind bedingt durch eine ähnliche Innervation und analoge Syndrome wie bei den Fehlfunktionen der Blase. Die Behandlung sexueller Funktionsstörungen sollte die Ausgangslage vor dem Einsetzen der TM berücksichtigen. Von besonderer Bedeutung sind eine angemessene Aufklärung und Beratung über die bekannten physischen und neurologischen Veränderungen, die eine TM auf die Sexualtätigkeit bewirkt. Wegen der Ähnlichkeiten der Innervation bei der sexuellen Funktion und der Blase sollte bei Patienten mit einer sexuellen Funktionsstörung vor der sexuellen Stimulation zu einer Blasenentleerung geraten werden, um eine inopportune Inkontinenz zu vermeiden. Eckpfeiler der Behandlung von Erektionsstörungen bei Männern sind cGMP, Typ 5-abhängige Phosphodiesterasehemmer, durch die von den meisten Männern mit TM eine für einen befriedigenden Sexualverkehr ausreichende Erektion durch eine Kombination von Reflex und/oder psychogene Mechanismen erreicht wird. Obwohl bei Frauen weniger wirksam, lässt sich jedoch mit den gleichen Präparaten auch bei Frauen eine verbesserte Sexualfunktion erreichen. Die meist verwendeten oralen Erektionshilfen sind Viagra® (Sildenafil), Levitra® (Vardenafil) und Cialis® (Tadalafil). Wenn auch die sexuelle Erfahrung unter einer Rückenmarksschädigung leidet, so sind sinnliche Erfahrungen und auch Orgasmen durchaus möglich. Gleitmittel und Erektions- und Ejakulationshilfen (für die Fruchtbarkeit) sind verfügbar. Bei der Anpassung an die geänderte Sexualität ist eine Einstellung der permissiven Experimentierfreude hilfreich, da zuvor angewendete Methoden und Gewohnheiten möglicherweise nicht mehr helfen können.

Dekubitus tritt auf, wenn die Haut über einen signifikanten Zeitraum hinweg Druck ausgesetzt ist, weil das Gefühl empfinden oder die Kraft für notwendige Positionswechsel fehlen. Die Sitzhaltung sollte mindestens alle 15 Minuten gewechselt werden. Dies kann durch Aufstehen erfolgen, durch Anheben des Körpers durch Druck auf die Armlehnen oder durch einfaches seitliches Lehnen und Gewichtsverlagerung. Rollstühle gibt es in Varianten mit motorisierten Mechanismen zur Regelung des Neigungswinkels, durch welche die Gewichtsverteilung ebenfalls verändert werden kann. Eine große Auswahl von Rollstuhlkissen ist verfügbar, um den Druck durch das Sitzen zu minimieren. Gerötete Bereiche, die nicht weiß werden, wenn man mit dem Finger darauf drückt, können ein Signal für einen beginnenden Dekubitus sein. Gute Ernährung, Vitamin C und die Vermeidung von Feuchtigkeit tragen allesamt zu einer gesunden Haut bei. Dekubitus lässt sich sehr viel leichter vermeiden als heilen.

Spastizität kann sehr schwierig zu behandeln sein. Ziel ist die Erhaltung der Geschmeidigkeit durch ein Stretching-Programm mit Übungen für aktives Dehnen und ein Stützprogramm mit Schienen für längeres Dehnen. Die Schienen werden meist für Knöchel, Handgelenk oder Ellenbogen verwendet. Ein angemessenes Programm zur Stärkung des schwächeren spastischen Muskels, der auf ein Gelenk wirkt und ein Aerobic-Programm werden ebenfalls empfohlen. Diese Behandlungswege werden durch weitere Maßnahmen unterstützt, zu denen Arzneimittel gegen Spastizität (z.B. Diazepam, Baclofen, Dantrolen, Tizanidin), therapeutische Botulinumtoxininjektionen und Stützverbände zählen.

Das therapeutische Ziel ist die Verbesserung der Fähigkeit, spezifische tägliche Lebensaufgaben zu bewältigen (z.B. Essen, sich Anziehen, Baden, Hygiene, Mobilität) indem der verfügbare Bewegungsspielraum verbessert wird, wirksame Kompensationsstrategien erlernt werden und der Schmerz gelindert wird.

Für Menschen mit TM können alltägliche Aufgaben wie Kleidung anziehen, Baden, Körperpflege und Essen zu einer Herausforderung werden. Viele dieser Hindernisse lassen sich durch Training und spezielle Hilfsmittel meistern. So kann z.B. ein langstieliger Schwamm das Baden deutlich erleichtern, ebenso wie Haltestangen, tragbare Badesitze oder Duschköpfe, die in der Hand gehalten werden können. Beim Anziehen machen elastische Schuhbänder das Schuhezubinden überflüssig und andere Hilfsmittel können beim Sockenanziehen behilflich sein. Ergotherapeuten (oder Beschäftigungstherapeuten) sind Spezialisten, die Menschen mit funktionellen Einschränkungen dabei helfen, alltägliche Aufgaben zu bewältigen und die dazu passendsten Hilfsmittel kennen. Eine zu Hause stattfindende Beratung durch einen erfahrenden Ergotherapeuten ist oft hilfreich.

Physiotherapeuten kümmern sich um die Mobilität. Ihre Aufgabe ist es, Patienten zu zeigen, wie man leichter Gehen und Transfers bewältigen kann, außerdem können sie Mobilitätshilfen empfehlen. Dazu gehört alles von Gehstöcken (mit einfacher Spitze vs. vierfacher Spitze, groß oder klein) bis zu Gehhilfen (statisch vs. rollend vs. Rollator) und Stützschiene. Eine maßgefertigte Orthese (Schiene) fertigt der Orthopädie-Techniker an. Es will genau überlegt sein, ob der Stützapparat eine Knöchel-Fuß-Orthese sein soll, ob er flexibel oder fest sein soll und in welchem Winkel der Fuß zur Wade stehen soll. Für einige Patienten ist eine Knie-Knöchel-Orthese die beste Lösung. Für jeden Patienten sollte individuell die passendste Antwort gefunden werden. Die besten Ergebnisse lassen sich erzielen, wenn ein Arzt das Team koordiniert, so dass die Therapeuten und Orthopädie-Techniker gemeinsam an einem Strang ziehen. Der dafür am besten geeignete Arzt ist der Physiatler.

Nach einer transversen Myelitis sind Schmerzen häufig. Der erste Schritt einer wirksamen Schmerztherapie ist das Einholen einer genauen Diagnose. Leider kann sich gerade dies gelegentlich als sehr schwierig darstellen. Ursachen der Schmerzen können die muskuläre Belastung durch ungewohnte Bewegungen sein, die Quetschung von Nerven (z.B. die Kompression des Ellenervs am Ellenbogen durch das längere Aufstützen des Ellenbogens auf einer Armlehne) oder die Fehlfunktion des Rückenmarks durch den vom Anfall verursachten Schaden. Muskuläre Schmerzen können mit Analgetika, etwa Acetaminophen, nicht-steroidalen Entzündungshemmern wie Naproxen oder Ibuprofen oder Hitze und Kälte behandelt werden. Die Nervenquetschung lässt sich durch Umlagerung und Polsterung (z.B. ein Ellenbogenpolster gegen die Kompression des Ellenervs) lindern.

Gegen Nervenschmerzen eine angemessene Behandlung zu finden kann zu einer wahren Herausforderung werden. Die Nervensignale, die durch den geschädigten Teil des Rückenmarks wandern, können durcheinander kommen und im Hirn als Schmerzen fehlinterpretiert werden. Neben den genannten Behandlungen können bestimmte Antidepressiva wie Amitriptylin oder Krampflöser wie Carbamazepin, Phenytoin oder Gabapentin (Tegretol[®], Dilantin[®], Neurontin[®]) hilfreich wirken. Stress und Depression sollten ebenfalls angesprochen werden, da diese Zustände dazu neigen, die Schmerzen schwerer erträglich zu machen.

Individuen mit TM sollten über die Auswirkungen der TM auf die Stimmungsregulierung aufgeklärt und in regelmäßigen Abständen auf die Entwicklung von Symptomen untersucht werden, die mit einer klinischen Depression konsistent sind. Zu den warnenden Anzeichen, auf die eine umfassende Untersuchung auf eine Depression folgen sollte, zählen der Mangel an Fortschritten bei der Rehabilitation und Selbstpflege, eine progressiv schlimmer werdende schlechte Stimmung, umfassende Interesselosigkeit und/oder Rückzug aus dem sozialen Leben oder aus dem Beruf. Die vorrangige Beschäftigung mit dem Tod und Selbstmordgedanken stellen einen psychiatrischen Notfall dar und sollten zur unmittelbaren Untersuchung und Behandlung führen. Bei der Depression von TM-Patienten verhält es sich ähnlich wie bei den anderen neurologischen Symptomen, unter denen sie leiden, sie sind ebenfalls durch die Auswirkungen des Immunsystems auf das Hirn vermittelt. Depression tritt bei TM-Patienten bemerkenswert oft auf, bei bis zu 25 % aller Fälle, und ist weitgehend unabhängig von der physischen Beeinträchtigung des Patienten. Die Depression ist nicht durch persönliche Schwäche oder "Unfähigkeit" bedingt. Sie kann verheerende Folgen haben: nicht nur kann sie die physische Beeinträchtigung (etwa Fatigue, Schmerzen und Konzentrationsmängel) verschlimmern, sondern auch tödliche Folgen haben. Selbstmord ist die führende Todesursache bei einer TM. Trotz der Schwere der klinischen Präsentation der Depression bei einer TM gibt es eine sehr robuste Reaktion auf eine kombinierte Behandlung mit Psychopharmaka und psychotherapeutischen Interventionen. Eine angemessene Erkennung und Behandlung der TM-Depression vorausgesetzt, ist eine vollständige Remission der Symptome üblich.