

Akuttherapien bei Transverser Myelitis

Benjamin Greenberg, MD, MHS

Assistant Professor, Richard T. Johnson Division of Neuroimmunology and Neurological Infections, Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine;
Kodirektor des Johns Hopkins Transverse Myelitis Centers

Überarbeitete Fassung einer auf dem 2006 Rare Neuroimmunologic Symposium („*Seltene neuroimmunologische Erkrankungen*“) gehaltenen Präsentation *

Dieser Beitrag untersucht die Rolle verschiedener Akuttherapien neuroimmunologischer Störungen des Rückenmarks. Ich möchte meine Erörterung damit beginnen, dass ich diese Therapien im Kontext der Stufen der Erkrankung darstelle, die die verschiedenen neuroimmunologischen Erkrankungen gemeinsam haben. Eine dieser Stufen ist die akute Entzündung. Eine akute Entzündung bedeutet auch das Einsickern (Infiltration) von Immunzellen in das Nervensystem. Dabei handelt es sich um Zellen, die nicht in das zentrale Nervensystem gehören und eine schädliche Wirkung auf Neuronen und Gliazellen haben. Der zugrunde liegende Prozess ist kompliziert, da es eine Reihe von Faktoren gibt, die von diesen Zellen produziert werden und wir die Rolle, die die einzelnen Faktoren bei der akuten Schädigung im Nervensystem spielen, im Einzelnen noch nicht kennen.

Eine weitere Stufe der Erkrankung ist von chronischer Degeneration gekennzeichnet. Wenn die Entzündung vorüber ist, können sich an den Nerven Veränderungen ergeben, die sich im Lauf der Zeit vollziehen. Im Verlauf der akuten Phase besteht daher die Möglichkeit, das Ausmaß der Schädigung einzugrenzen und damit den Verlauf der Erkrankung zu verändern. Zu guter Letzt führt der Körper selbst einige Reparaturen durch (endogene Reparatur). Das ist eine gute Nachricht. Im Fall der Erkrankungen, die die Myelinschicht angreifen, bildet der Körper das Myelin nach. Es ist nie so gut wie das ursprüngliche, doch es hilft. Das Nachdenken über diese verschiedenen Stufen der Erkrankung – akute Entzündung, chronische Degeneration, dann Reparatur – hilft uns auch beim Nachdenken über die verschiedenen Bereiche, in denen wir mit unseren Behandlungen ansetzen können, um den Verlauf der Krankheit zu lindern.

AUSLÖSER	Impfungen Vermeidung
AKUTE ENTZÜNDUNG	Entzündungshemmende Mittel Neuroprotektion
CHRONISCHE DEGENERATION	Neuroprotektion Verhindern von erneutem Auftreten
ENDOGENE REPARATUR	Reparatur unterstützen Reparatur durch ärztliche Maßnahmen

Abbildung: Immunologisch vermittelte neurologische Erkrankungen – Eingriffe

Die unterschiedlichen Stufen einer immunologisch vermittelten Erkrankung – akute Entzündung, chronische Degeneration, endogene Reparatur – stellen jeweils eine neue Gelegenheit dar, mit verschiedenen Strategien einzugreifen, um die Erkrankung zu behandeln. Die Erkrankung beginnt mit dem Auslöser, welcher den akuten Entzündungsanfall verursacht. Ideal für uns wäre es, wenn wir diese Auslöser identifizieren könnten, um sie auszuschalten. Wären uns diese auslösenden Vorgänge bekannt, so könnten wir eine Strategie entwickeln, um sie zu vermeiden oder die Art zu verändern, mit der unsere Körper darauf reagieren. Dieses Vorgehen nennt man Prävention. So wird zum Beispiel gegen Masern oder Tetanus geimpft, weil man diese Krankheiten insgesamt verhindern kann. Um dies zu tun, muss man zunächst den Auslöser finden.

* Englische Originalfassung

B. Greenberg, *Acute Therapies for Transverse Myelitis*, in: *Transverse Myelitis Association Journal*, Vol. 2 - April 2007, S. 29 - 32 [Herunterladen, Anhören, Ansehen](#)

Die nächste Gelegenheit um einzugreifen bietet sich in der Phase der akuten Entzündung. Die akute Entzündung stellt bei dieser Art von neuroimmunologischen Erkrankungen die erste Eingriffsmöglichkeit dar, da wir die Auslöser noch nicht identifiziert haben. Bei der Behandlung eines Patienten, der sich in der Frühstufe einer akuten Entzündung befindet, verlassen wir uns auf Strategien zur Eindämmung der Entzündung. Ein anderer Ansatz, den wir anwenden können, nennt sich "Neuroprotektion" (Schutz der Nervenzellen). Dabei wird ein Schild um das Neuron (Nervenzelle) gelegt, um es von den Immunzellen zu schützen, die das Nervensystem infiltriert haben. Im Idealfall würden dabei die Nervenzellen vor Schaden geschützt bis die Entzündung wieder abklingt.

Bei der Abwägung, welche Strategie während der Phase chronischer Degeneration angewendet werden soll, kommen sowohl Neuroprotektion als auch präventive Maßnahmen gegen ein Wiederauftreten in Betracht. Bei Patienten mit Multipler Sklerose, Devic-Syndrom oder wiederkehrender transverser Myelitis konzentrieren wir uns nach dem ersten Anfall auf die Symptome des Patienten und versuchen, seine funktionalen Fähigkeiten zu verbessern. Dann konzentrieren wir uns darauf, ein Wiederauftreten zu verhindern. In der Phase endogener Heilung richten wir unser Augenmerk auf mögliche Behandlungsstrategien zur Förderung der natürlichen Heilungsprozesse im Körper. Wir sind auch an Strategien zur Reparatur des Nervensystems durch ärztliche Maßnahmen interessiert, etwa durch die Verwendung von Stammzellen und anderen zell-vermittelten Systemen, durch die wir das Nervensystem dazu bringen können, nachzuwachsen oder unterbrochene Verbindungen wiederherzustellen.

Im verbleibenden Teil dieses Beitrags werde ich mich auf die Phase der akuten Entzündung konzentrieren und dabei genauer auf die Ziele und Strategien der Akuttherapie sowie auf die Wirkungsmechanismen verschiedener Medikamente eingehen. Es liegen bisher keine umfassenden kontrollierten Studien über die verschiedenen Therapieformen vor. Meine Empfehlungen gründen sich daher auf die im Johns Hopkins Transverse Myelitis Center gesammelten Erfahrungen. Was können wir tun, um den Krankheitsverlauf der Patienten zu verbessern, die unter diesen entzündlichen Anfällen leiden?

Bei der Diskussion der Ziele der Akuttherapie möchte ich eine Analogie zur Behandlung von Patienten mit akuten Schlaganfällen verwenden. Im letzten Jahrzehnt hat eine umfassende Gesundheitskampagne stattgefunden, die zum Ziel hatte, das Bewusstsein für die Symptome und Anzeichen eines Schlaganfalls zu steigern. Wirerfahren, dass den Menschen inzwischen die Symptome und Anzeichen eines Herzinfarktes bekannt sind. Beim Auftreten eines plötzlichen Schmerzes in der Brust, der in den linken Arm hinabstrahlt, und gleichzeitig auftretender Atemnot suchen die Menschen heute die Notaufnahme auf. Daraufhin kann der Herzinfarkt innerhalb angemessener Zeit festgestellt werden. Allerdings haben wir auch festgestellt, dass eine große Anzahl von Patienten, bei denen die Symptome für einen Schlaganfall auftreten, etwa Gefühlstaubheit, Schwäche, verwaschene Sprache, erst mal Stunden oder Tage zu Hause abwarten, ob die Symptome wieder abklingen. Wenn sie es endlich zu einem Arzt schaffen, ist oft nicht mehr viel zu machen. Als das Medikament TPA (tissue plasminogen activator, ein Aktivator für die Auflösung von Blutgerinnseln) entwickelt wurde, mit dem man die Symptome eines Schlaganfalls rückgängig machen kann, wenn man es innerhalb eines bestimmten Zeitfensters gibt (innerhalb von drei Stunden nach Beginn der Symptome), löste es eine massive Gesundheitskampagne aus, mit dem Ziel, ein größeres Bewusstsein bei Ärzten und Patienten für die Anzeichen und Symptome eines Schlaganfalls zu schaffen. Heute wissen die meisten Menschen, dass es sinnvoll ist, beim Auftreten eines einseitigen Schwächegefühls ihren Arzt zu kontaktieren oder die Notaufnahme eines Krankenhauses aufzusuchen, weil sie drei Stunden Zeit haben, um die Auswirkungen des Schlaganfalls auf ein Minimum zu begrenzen. Die Akuttherapie hat als Motor für die öffentliche Gesundheitskampagne und auch als Motor für eine Fortbildungskampagne unter den Ärzten und dem Gesundheitspersonal gewirkt. Die gleiche Vorstellung eines kritischen Zeitfensters sollte auch bei der Behandlung von neuroimmunologischen Erkrankungen angewendet werden.

* Englische Originalfassung

Was sind also die Ziele der Akuttherapie? Wir wollen die Entzündung einschränken, um zu vermeiden, dass Zellen die Hirnschranke infiltrieren. Wir wollen die Bestandteile des Immunsystems ausschalten, die sich nicht an dem für sie vorgesehenen Platz befinden. Darüber hinaus wollen wir in der Akuttherapie die Auswirkungen von Stoffen einschränken, die zu Schäden am Nervensystem führen. Wir wollen die neurotoxischen Wirkungen von Stoffen direkt unterbinden. Aus der Arbeit von Dr. Adam Kaplin haben wir gelernt, dass wir im Fall von transverser Myelitis das IL-6 (Interleukine sind von weißen Blutkörperchen gebildete Kommunikationsproteine der Immunregulation) hemmen müssen. Beim Devic-Syndrom haben uns die Forscher der Mayo-Klinik beigebracht, dass ein Hemmen des zirkulierenden Antikörpers NMO-IgG Vorteile wegen dessen schädigender Wirkungen bringen kann. Schließlich wollen wir die Nervenzellen auch in Anwesenheit einer Entzündung durch neuroprotektive Strategien schützen.

Wenn ich mich jetzt den Wirkungsmechanismen der Akuttherapien zuwende, möchte ich mit der Besprechung der Steroide beginnen. Diese Medikamente haben verschiedene Wirkungsmechanismen. Erstens dämpfen die Steroide die entzündlichen Reaktionen der Zellen (die Zytokinkaskade). Zytokine sind Proteine, die das Nervensystem schädigen können. Die Steroide werden dazu verwendet, ihre Produktion zu unterbinden. Zweitens verhindern Steroide die Aktivierung von T-Zellen und B-Zellen. Drittens verringern die Steroide die Ausschüttung von Immunzellen in das zentrale Nervensystem. Sie reduzieren die Anzahl von frei zirkulierenden Zytokinen und die Menge von Zellen, die die Hirnschranke durchbrechen.

Schließlich töten die Steroide einige der aktivierten Immunzellen ab, indem sie deren Apoptose fördern. Die Apoptose ist die Selbstzerstörung von Zellen. Wir wollen nicht, dass diese Immunzellen das Nervensystem angreifen. Steroide haben daher eine ganze Reihe von Mechanismen um diese therapeutischen Ziele zu erreichen. Über kurze Zeiträume verwendet, werden Steroide als relativ sicher angesehen, sie können aber die Stimmung verändern, sowie Schlafstörungen, erhöhten Blutzucker und ein erhöhtes Infektionsrisiko verursachen.

Als nächstes will ich intravenöses Immunglobulin (IVIG) besprechen. Immunglobuline sind Antikörper. IVIG sind gesammelte Antikörper von Tausenden von Spendern. Wenn ein Patient eine IVIG-Infusion verabreicht bekommt, dann wird er einer geballten Menge von Antikörpern ausgesetzt. Die Vorstellung ist, dass diese Antikörper mehrere Dinge tun. Sie neutralisieren krankmachende Antikörper. Es kann Interaktionen zwischen Antikörpern kommen und die "unerwünschten" werden von den Antikörpern unterbunden, die wir verabreichen. Sie können die Produktion von krankmachenden Auto-Antikörpern unterbinden. Dieser Prozess kann durch einen Rückkopplungsmechanismus wirken. Wenn der Körper mit Antikörpern überflutet wird, können die Zellen, die Antikörper herstellen, ein Signal bekommen, das sie veranlasst, die Produktion einzustellen, weil es durch die Infusion schon mehr als genug Antikörper gibt. Es gibt eine Reihe andere möglicher Wirkungsweisen, durch die das IVIG die krankmachenden Antikörper bekämpft, etwa die Blockierung der durch Fc-Bindung vermittelten Phagozytose, die Unterbrechung der Antigen-Erkennung, die Unterdrückung und Neutralisierung der Zytokine der T-Helferzellen, und die Hemmung der Produktion von Metallproteinase und Chemokine. Im Allgemeinen sind IVIG sehr sicher, können aber allergische Reaktionen, Kopfschmerzen und Nieren- und Lungenprobleme verursachen.

Eine weitere Strategie zur Behandlung akuter Entzündungen ist der Plasmaaustausch (PLEX) oder Plasmapherese. PLEX besteht aus der Einführung eine "zentralen Leitung", einem besonderen Zugang in eine große Vene, die dann mit einer Maschine verbunden wird, die das Blut reinigt oder filtert. Der gesamte Vorgang dauert rund zwei Stunden. Das Blut fließt aus dem Körper heraus, wird gefiltert und dann dem Körper wieder zugeführt. Wenn es im System einen Antikörper gibt, der Probleme verursacht, dann kann man ihn durch dieses Vorgehen erkennen und ausschalten.

Dieser Eingriff kann nicht überall durchgeführt werden und erfordert, dass sich der Patient in der Nähe einer Einrichtung befindet, die die nötige Infrastruktur besitzt. Zu den Risiken von PLEX gehören die Risiken, die im Zusammenhang mit dem Legen der "zentralen Leitung" stehen; Entzündungen, Blutungen (weil Gerinnungsfaktoren zusammen mit den Antikörpern herausgefiltert werden) und Elektrolytveränderungen.

Eine weitere Option besteht schließlich aus der Verwendung von Cyclophosphamid (Endoxan®). Das ist ein chemotherapeutischer Wirkstoff (alkylierende Substanz), der die Vermehrung von Zellen des Immunsystems (Lymphozyten) stoppt. Während die Auswirkungen auf das Immunsystem gewaltig sind, ist Vorsicht geboten wegen des Risikos von Komplikationen, etwa niedrige Werte im Blutbild, Infektionen und Blasenblutungen.

* Englische Originalfassung

B. Greenberg, *Acute Therapies for Transverse Myelitis*, in: *Transverse Myelitis Association Journal*, Vol. 2 - April 2007, S. 29 - 32 [Herunterladen, Anhören, Ansehen](#)

Es wäre ideal, wenn wir über eine gut strukturierte und geprüfte Strategie zur Behandlung von Patienten mit Anfällen von transverser Myelitis und Devic-Syndrom bzw. Neuromyelitis optica verfügten, die sich auf einen klaren Ansatz von Kriterien gründet. Wir versuchen seit Jahren dieses Ziel zu erreichen, stoßen aber auf ernsthafte Schwierigkeiten, sobald wir zur Planung akuter Strategien übergehen. Es besteht eine Reihe von Problemen, wenn wir versuchen, Untersuchungen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Akuttherapien zu konzipieren. Erstens wurden bisher nur eine sehr geringe Zahl von klinischen Studien durchgeführt. Wir haben daher nur wenige Informationen aus bereits durchgeführten und somit wenig Hilfestellung bei der Entwicklung von zukünftigen Studien. Die Entwicklung von prospektiven Blindstudien für diese Therapien ist schwierig. Neuroimmunologische Erkrankungen sind selten. Es ist schwer, eine Studie an einer sehr geringen Anzahl von Patienten durchzuführen, da die geringe Teilnehmerzahl es sehr schwierig macht, zu statistisch signifikanten Ergebnissen zu gelangen.

Außerdem ist es schwer, das Wissen über die angewendete Therapieform von Patienten und Ärzten fernzuhalten, wie es eine Blindstudie erfordert. Es ist beispielsweise nicht einfach, eine Plasmapherese durchzuführen, ohne dass der Patient es merkt, weil der gesamte Vorgang sehr umfangreich ist. Es wurde schon versucht, ist aber in kontrollierter Form fast unmöglich. Ein weiteres Problem stellt sich durch die unterschiedlichen Ausprägungen dieser Erkrankungen. Es gibt eine ganze Reihe von MS-Formen und eine ganze Reihe von TM-Formen.

Die Unterschiede in der Klassifizierung dieser Erkrankungen sind groß und es bestehen weitere Unterschiede zwischen Patienten oder Untergruppen von Patienten. Wie wollen wir die zu untersuchende Gruppe definieren? Schließlich sind die Ergebnisse nur begrenzt messbar. Wie wollen wir entscheiden, ob eine akute Therapie erfolgreich war oder nicht?

Ich beschränke mich daher darauf, die Erfahrungen mit den verschiedenen Formen von Akuttherapien der TM mitzuteilen, wie wir sie am Johns Hopkins Transverse Myelitis Center gesammelt haben. Wenn es auch signifikante Trends unter unseren Patienten gibt, so sind diese Beobachtungen dennoch mit Vorsicht zu genießen, da sie nicht auf kontrollierten Studien beruhen. Für jede Situation muss eine individuelle Strategie gefunden werden.

Es ist uns aufgefallen, dass bestimmte Eigenschaften der Patienten nützlich sein können, um vorherzusagen, welche Behandlungsstrategie bei ihnen am ehesten anschlagen wird. Darunter zunächst die klinischen Eigenschaften des Patienten, am wichtigsten der Grad der Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der Aufnahme. Wir bewerten den Beeinträchtigungsgrad anhand der Skala der American Spinal Injury Association (ASIA). Bewertet werden die motorischen und sensiblen Funktionen sowie die Funktionalität von Blase und Darm der einzelnen Patienten, in dieser Skala wird jedem Bereich ein zusammengefasster Wert in Form eines der Buchstaben A, B, C, D oder E zugewiesen, wobei "E" für normal steht und "A" für kompletten Funktionsverlust unterhalb der Ebene, an der die Schädigung aufgetreten ist.

Nach unseren Erfahrungen reagieren Patienten, die in der schlimmsten Phase ihrer Erkrankung nach dem Buchstaben "A" der ASIA-Skala einzuschätzen sind, deutlich besser auf Therapien, die Cyclophosphamid beinhalten, unabhängig von allen anderen Faktoren. Patienten, die nicht dem "A" der ASIA-Skala entsprechen – also kein "komplettes" Krankheitsbild aufweisen – erfahren nicht notwendigerweise eine Verbesserung ihres Zustands durch das Einbeziehen von Cyclophosphamid in die Therapie und es kann sinnvoll sein, das damit zusammenhängende Risiko zu vermeiden. Bei diesen Patienten kann eine Verbesserung durch die Behandlung mit Steroiden und Plasmaaustausch eintreten, ohne dass eine Therapie mit Cyclophosphamid erforderlich wird.

Wir haben eine weitere Gruppe von Patienten identifiziert, die eine selektive Reaktion auf Behandlungen zeigen, die Cyclophosphamid einschließen; es handelt sich um die Patienten mit Rückenmarksentzündungen im Kontext autoimmuner Störungen. Manche Patienten mit Erkrankungen wie Lupus erythematoses oder Sjögren-Syndrom weisen transverse Myelitis als eine Ausprägung ihrer Erkrankung auf. Eine weitere Gruppe von Patienten mit transverser Myelitis weist Anzeichen von Störungen des Immunsystems auf, ohne die Kriterien für spezifische Krankheiten zu erfüllen. Wenn daher ein Patient mit transverser Myelitis aufgenommen wird, prüfen wir routinemäßig auf eine Gruppe von Auto-Antikörpern. Fallen diese Tests positiv aus, so stellt dies einen Indikator dafür dar, dass der Patient auf Behandlungen, die Cyclophosphamid beinhalten, gut ansprechen wird.

* Englische Originalfassung

B. Greenberg, *Acute Therapies for Transverse Myelitis*, in: *Transverse Myelitis Association Journal*, Vol. 2 - April 2007, S. 29 - 32 [Herunterladen, Anhören, Ansehen](#)

In Abwesenheit dieser Kriterien verwenden wir routinemäßig Steroide, PLEX oder eine Kombination von beiden. Wenn diese Empfehlungen sich auch nicht auf kontrollierte Studien gründen, so können sie doch als Hinweise bei der Planung einer Therapie dienen. Am wichtigsten bleibt jedoch die Anwendung eines therapeutischen Eingriffs sobald die transverse Myelitis erkannt wird – in diesem Fall gilt die Maßgabe **"Zeit ist Rückenmark"**. Ein spinales Syndrom muss erkannt werden; die Diagnose, dass es entzündlicher Natur ist muss schnell erfolgen. Die Einschätzung der Risiken für den einzelnen Patienten und die Auswahl der Therapie hat dann in einem angemessenen Zeitrahmen zu erfolgen, damit der größtmögliche Teil des Rückenmarks geschützt werden kann.

* Englische Originalfassung

B. Greenberg, *Acute Therapies for Transverse Myelitis*, in: *Transverse Myelitis Association Journal*, Vol. 2 - April 2007, S. 29 - 32 [Herunterladen, Anhören, Ansehen](#)