

Diplomarbeit

Das Spektrum der Neuromyelitis optica

Fallserie und Literaturrecherche

eingereicht von

Anita Gotthard

Mat.Nr.: 0210245

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ.-Klinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Seifert-Held

Graz, am

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden teilweise das generische Maskulinum verwendet, welches sich gleichermaßen auf männliche und weibliche Personen bezieht, außer es wird im Kontext anders verständlich gemacht.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Seifert-Held, der es mir ermöglichte, mich mit diesem interessanten Thema näher zu befassen und diese Diplomarbeit hervorragend betreute.

Weiters bedanke ich mich bei meiner Mutter und meiner Schwester für deren vielfältige Unterstützung während des gesamten Studiums.

Zusammenfassung

Neuromyelitis optica: Bis zur Entdeckung der krankheitsspezifischen NMO-IgG-Antikörper und des Zielantigens Aquaporin 4 (AQP4) im Jahre 2004 wurde die NMO (auch bekannt als Devic's Syndrom) als eine Variante der Multiplen Sklerose (MS) angesehen. Seitdem gilt die NMO als eigenständige Entität und das Spektrum der Erkrankung erfuhr eine Erweiterung: Neben dem zeitnahen Auftreten einer Optikusneuritis (ON) und einer Longitudinalen extensiven transversen Myelitis (LETM) werden nun auch limitierte Formen der NMO (wie LETM oder ON alleine), die asiatische optico-spinale MS, ON oder LETM assoziiert mit Autoimmunerkrankungen oder anderen Auto-Antikörpern sowie ON oder LETM assoziiert mit typischen Hirnläsionen zu den sogenannten Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) gezählt. Im Liquorbefund zeigt sich charakteristischerweise eine Pleozytose, die Gesamtzellzahl kann dabei weit über 50 Zellen/ μ l betragen. Im Schädel-MRT gelten Läsionen in Hirnbereichen mit hohem AQP4-Vorkommen als für die NMO typisch (periventrikulär, Hypothalamus, Hirnstamm). Ein wichtiges Diagnosekriterium ist eine Rückenmarksläsion im Wirbelsäulen(WS)-MRT, die sich über ≥ 3 Wirbelkörpersegmente erstreckt. Für die Schubtherapie kommt Cortison zum Einsatz; stellt sich kein Erfolg ein, wird eine Plasmapheresetherapie erwogen. Zur Langzeittherapie werden Immunsuppressiva verwendet: Azathioprin in Kombination mit Prednisolon sowie Rituximab gelten als First-line Therapeutika.

Methoden: Für die Literaturrecherche wurde in der Datenbank PubMed nach Artikeln gesucht. Die Patientendaten zur Erstellung der Fallserie wurden mithilfe des Krankenhausinformationssystems MEDOCS sowie PACS aufgerufen.

Ergebnisse – Fallserie: 9 Patienten (8 Frauen, 1 Mann), die an der Univ.-Klinik für Neurologie Graz vorstellig wurden und an einer NMOSD-Erkrankung litten, wurden für diese Fallserie herangezogen. Auf die Krankengeschichten von 4 Patienten wurde näher eingegangen: Eine Patientin hatte einen typischen Verlauf einer rezidivierenden LETM, bei einer weiteren Patientin trat eine idiosynkratische Nebenwirkung bei der Behandlung mit Azathioprin auf, bei einer Patientin zeigte sich ein atypisches Schädel-MRT-Bild und schließlich wurde der Verlauf der NMO-Erkrankung einer Patientin mit einem systemischen Lupus erythematoses näher beschrieben.

Diskussion: Der Vergleich der im Rahmen dieser Diplomarbeit vorgestellten Fallserie mit anderen Fallserien aus der Literatur brachte ein übereinstimmendes Ergebnis im Hinblick auf die Geschlechterverteilung, die NMO-IgG/AQP4-Ak Seropositivität und den ausgedehnten RM-Läsionen im WS-MRT. Häufig ähnliche Resultate brachte ein Vergleich über die Art der Erstmanifestation, das Vorkommen weiterer Autoimmunerkrankungen, weiterer Auto-Ak, eine Zellzahlerhöhung im Liquor sowie die mediane Schubanzahl. Demgegenüber waren die Patienten dieser Fallserie zum Zeitpunkt der Erstmanifestation deutlich älter als bei den anderen herangezogenen Fallserien.

Abstract

Neuromyelitis optica: NMO (also known as Devic's syndrome) has long been thought of as a variant of multiple sclerosis. Since the identification of NMO-IgG as a disease specific serum antibody in 2004 and aquaporin 4 as the target antigen, NMO is considered to be a separate entity and now more forms of the disease are part of the NMO spectrum disorders (NMOSD): Apart from the case of simultaneously optic neuritis (ON) and longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) they contain: Limited forms of the disease (such as ON only or LETM only), asian opticospinal MS, ON/LETM in association with autoimmune diseases or other autoantibodies and ON/LETM with brain MRI lesions typical of NMO. Cerebrospinal fluid examination reveals a prominent pleocytosis with cell counts often greater than 50 cells/ μ l. The typical NMO brain MRI reveals lesions on regions of high AQP4 expression (periventricular, hypothalamic, brainstem). Spinal cord MRI reveals lesions extending over three or more vertebral segments. Corticosteroids and plasma exchange are used for treatment of acute relapses. The first-line therapy for attack-prevention is azathioprin in combination with oral prednisone or rituximab.

Methods: Literature research was done with PubMed. Clinical data from patients were gathered with MEDOCS and PACS.

Results - Case series: 9 patients (8 women, 1 man) with NMOSD, treated at the Department of Neurology of the Medical University of Graz were analysed. 4 cases were described in detail: One patient had a typical relapsing LETM, one an idiosyncratic reaction to treatment with azathioprine, another patient had an atypical brain MRI and one suffered from NMO and systemic lupus erythematosus.

Discussion: The present case series was compared with other case series found in the literature. Corresponding results were found concerning gender distribution, NMO-IgG/AQP4 seropositivity and extensive spinal cord lesions on MRI. The comparison also showed mostly similar results for: the initial manifestations, association with other autoimmune diseases, other autoantibodies and median relapse count. At disease onset, our patients were much older than patients of other case series.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Abkürzungsverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Neuromyelitis optica	1
1.1 Einführung	1
1.2 Epidemiologie	3
1.2.1 Genetik	4
1.3 Klinik	5
1.3.1 Krankheitsverlauf	5
1.3.2 Optikusneuritis	6
1.3.3 Myelitis	8
1.3.4 Andere Manifestationen	9
1.3.5 Begleitende Autoimmunerkrankungen	10
1.4 Labor	13
1.4.1 Aquaporin-4-Antikörper	13
1.4.1.1 Hinweise für ein Antikörper - Geschehen	13
1.4.1.2 Entdeckung des NMO-IgG und seines Zielantigens	14
1.4.1.3 Aquaporine	15
1.4.1.4 Aquaporin 4	16
1.4.1.5 Funktion der AQP4-Ak bei der Pathogenese.....	17
1.4.1.6 Testmethoden	21
1.4.2 Andere Autoantikörper	24
1.4.3 Liquorbefund	24
1.5 Magnetresonanztomographie	26
1.5.1 Hirnläsionen	26
1.5.2 Rückenmark - Läsionen	29
1.6 Diagnosekriterien und Spektrum	30
1.6.1 Diagnosekriterien	30
1.6.2 Neuromyelitis optica spectrum disorders	32
1.6.3 Differenzialdiagnosen [4]	34
1.7 Therapie	35
1.7.1 Behandlung akuter Schübe.....	35
1.7.1.1 Glukokortikoide	35
1.7.1.2 Plasmapherese	35
1.7.2 Langzeittherapie [4]	37
1.7.2.1 Azathioprin und Steroide	40
1.7.2.2 Cyclophosphamid	41
1.7.2.3 Mitoxantron	42
1.7.2.4 Mycophenolat mofetil	42
1.7.2.5 Rituximab	43
1.7.3 Unterstützende und Symptomatische Therapie	45
1.8 Einzelfälle	47

2	Methoden	52
3	Ergebnisse - Fallserie	52
3.1	Tabelle.....	53
3.2	Patientin 1	54
3.3	Patientin 2.....	56
3.4	Patientin 3.....	58
3.5	Patientin 4.....	61
3.6	Überblick über Krankengeschichten der anderen 5 Patienten	63
3.6.1	Patientin 5.....	63
3.6.2	Patientin 6.....	64
3.6.3	Patientin 7.....	65
3.6.4	Patient 8.....	65
3.6.5	Patientin 9.....	66
4	Diskussion	67
4.1	Vergleich.....	67
4.1.1	Geschlechterverteilung	67
4.1.2	Erstmanifestationsalter	68
4.1.3	Art der Erstmanifestation	68
4.1.4	NMO-IgG/AQP4-Ak Seropositivität	70
4.1.5	Assoziierte Autoimmunerkrankungen und Komorbiditäten	70
4.1.6	Andere Auto-Antikörper	71
4.1.7	Liquorpleozytose	72
4.1.8	Anzahl der Schübe.....	73
4.1.9	Hirnläsionen im MRT	74
4.1.10	RM-Läsionen im MRT	75
4.1.11	Therapie.....	77
4.1.12	Schlussfolgerung	78
5	Literaturverzeichnis	79
6	Lebenslauf	94

Abkürzungsverzeichnis

AChR	Acetylcholinrezeptor
ADC	Apparent diffusion coefficient
AIE	Autoimmunerkrankung(en)
Ak	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
AZA	Azathioprin
bds.	Beidseits
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBA	cell based assay
Cort.	Cortison
CYC	Cyclophosphamid
d	Tag
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ds-DNA	doppelsträngige DNA
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EAAT	excitatory amino acid transporter
EAE	Experimentelle Autoimmunencephalitis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EGFP	enhanced green fluorescent protein
ELISA	Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay
ENA	Extrahierbare nukleäre Antigene
et al.	und andere (lat.)
g	Gramm
GD	Gadolinium
GFAP	glial fibrillary acidic protein
FA	Fraktionelle Anisotropie
FACS	fluorescence-activated-cell sorter
FIPA	Fluorimmunpräzipitation
HEK-Zellen	human embryonic kidney – Zellen
¹ H-MRS	Protonen Magnet Resonanz Spektroskopie

HWI	Harnwegsinfekt
IEF	isoelektrische Fokussierung
IFβ-1b	Interferon beta- 1b
IIF	indirekte Immunfluoreszenz
Inn.	Innsbruck
INO	Internukleäre Ophthalmoplegie
i.v.	intravenös
IVIG	intravenöse Gabe von Immunglobulinen
KG	Kraftgrad nach MRC (Medical Research Council)-Skala
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KM	Kontrastmittel
LETM	longitudinally extensive transverse myelitis
li	links
m	männlich
m ²	Quadratmeter (Körperoberfläche)
mm ³	Kubikmillimeter
MBP	basisches Myelinprotein
MD	mittlere Diffusität
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MMF	Mycophenolat mofetil
MP	Methylprednisolon
MR/MRT	Magnetresonanztomographie
MRZ	Masern-Röteln-Zoster
MS	Multiple Sklerose
MTI	Magnetization Transfer Imaging
MTR	Magnetization Transfer Ratio
n	Patientenanzahl
NAA/Cr Ratio	Verhältnis von N-Acetylaspartat zu Kreatin
NABT	normal appearing brain tissue
NAWM	normal appearing white matter
NAGM	normal appearing grey matter
n.b.	nicht bekannt

NMO	Neuromyelitis optica
NMOSD(s)	Neuromyelitis optica spectrum disorder(s)
NMO-IgG	Neuromyelitis optica-Immunglobulin G
NW	Nebenwirkung(en)
OE	Obere Extremität(en)
OCT	Optical Coherenc Tomography
OKB	Oligoklonale Banden
ON	Optikusneuritis
OSMS	Optico-spinale Multiple Sklerose
Oxf.	Oxford
Pat.	Patient/in
PE	Plasmapherese
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
pos.	positiv
p.os	per os
PRES	Posteriores Reversibles Encephalopathie Syndrom
re	rechts
RIPA	Radioimmunopräzipitation
RM	Rückenmark
s.c.	subcutan
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SS	Sjögren Syndrom
T1w	T1 Wichtung
T2w	T2 Wichtung
TM	Transverse Myelitis
u.a.	unter anderem
UE	Untere Extremität(en)
v.a.	vor allem
VEP	Visuell evozierte Potentiale
w	weiblich
WK	Wirbelkörper
WS	Wirbelsäule
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pat. 1: WS-MRT (sagittal): T2w: Th4-Th10	54
Abbildung 2: Pat. 1: WS-MRT (transversal): T2w.....	54
Abbildung 3: Pat. 1: WS-MRT (transversal): GD+	54
Abbildung 4: Pat. 3: Schädel-MRT: FLAIR	59
Abbildung 5: Pat. 3: WS-MRT (sagittal): T2w	60
Abbildung 6: Pat. 3: WS-MRT (sagittal): GD+	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition und Charakteristika von MS und NMO [1].....	2
Tabelle 2: Vergleich der Sensitivität und Spezifität der 5 bekannten Testmethoden (Waters and Vincent 2008) [129].....	23
Tabelle 3: Diagnosekriterien der NMO nach Wingerchuk et al. [26, 159]	32
Tabelle 4: Übersicht NMOSDs [1, 3].....	34
Tabelle 5: Immunsuppressiva [4].....	38
Tabelle 6: Patientenübersicht	53
Tabelle 7: Patientin 4: FACS - Analysen	62
Tabelle 8: Geschlechterverteilung	67
Tabelle 9: Art der Erstmanifestation	69

1 Neuromyelitis optica

1.1 Einführung

Die Neuromyelitis optica (NMO) ist eine in Westeuropa nur selten auftretende idiopathische, entzündliche, autoimmun-medierte und demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), wobei vor allem die Sehnerven und das Rückenmark (RM) betroffen sind. [1]

Im Jahre 1870 beschrieb Thomas Clifford Allbutt erstmals einen Zusammenhang zwischen einer Optikusneuritis (ON) und einer Myelitis. [2-4]

Der französische Neurologe Eugene Devic und sein Student Fernand Gault berichteten 1894 über einen eigenen Fall sowie 16 weitere Fälle aus der Literatur. Sie diskutierten eine Beziehung zur Multiplen Sklerose (MS) und nannten die Erkrankung „neuro-myelite optique“ oder „neuroptica myelite“. Demnach ist die NMO auch unter dem Namen Devic´sche Erkrankung bekannt. [3-6]

Im Laufe des letzten Jahrhunderts beschrieben mehrere Autoren weitere Fälle. Das traditionelle Bild der NMO beinhaltete eine monophasische Erkrankung mit bilateraler ON und transverser Myelitis (TM), welche gleichzeitig oder kurz hintereinander (wenige Wochen) auftreten sollten.

Ende des 20. Jahrhunderts erfuhr die Definition der NMO eine Erweiterung. Die unilaterale ON und ein längereres Zeitintervall (Monate oder Jahre) zwischen ON und TM wurde ebenso neu miteinbezogen, wie ein schubförmiger Verlauf. [7, 8]

Lange galt die NMO als Variante der MS. Unterschiede im klinischen Verlauf und in der Bildgebung liesen dagegen jedoch eine eigenständige Entität vermuten. Einige dieser Unterschiede zur MS sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Mit der Entdeckung eines Antikörpers gegen den im ZNS exprimierten Wasserkanal Aquaporin 4 gelang die pathophysiologische Abgrenzung zur MS. [9] Was mittlerweile auch histochemisch belegt wurde. [9-11]

Dieser neue Serummarker mit der Bezeichnung NMO-IgG wurde auch in mehreren der NMO nahen Erkrankungen detektiert, wobei von den NMO spectrum disorders (NMOSDs) gesprochen wird. Dazu zählen: Die asiatische optico-spinale MS (OSMS), die monophasische oder rezidivierende Myelitis, welche sich über 3 oder mehr Wirbelkörpersegmente ausdehnt (LETM), die rezidivierende oder bilaterale simultane ON, die ON oder Myelitis im Kontext einer Autoimmunerkrankung und die ON oder Myelitis mit NMO-typischen Gehirnläsionen im MRT. [1]

Ein bedeutender Unterschied zwischen der NMO und der MS liegt darin, dass der natürliche Verlauf der NMO schwerer ist als bei der MS. So führt die NMO oft zu bleibenden Behinderungen, wie Blindheit und Verlust der Gehfähigkeit, schon beim erstmaligen Auftreten der Erkrankung. Deswegen ist eine frühzeitige Therapie äußerst wichtig. Allgemein gültige Therapierichtlinien existierten aufgrund der geringen Datenlage lange Zeit nicht. Die European Federation of Neurological Societies (EFNS) veröffentlichten jedoch kürzlich Therapieempfehlungen, welche aufgrund von Expertenmeinungen entwickelt worden sind. [4]

Tabelle 1: Definition und Charakteristika von MS und NMO [1]

	Multiple Sklerose	Neuromyelitis optica
Definition	- ZNS Symptome und Zeichen für die Involvierung von Bereichen der weißen Substanz - Evidenz für räumliche und zeitliche Dissemination der klinischen und bildgebenden Befunde - Es gibt keine bessere Erklärung für Symptome und Befunde	- Transverse Myelitis und Optikusneuritis - Mindestens 2 der folgenden Kriterien: Schädel-MR nicht diagnostisch für MS; RM-Läsion Ausdehnung über 3 oder mehr Wirbelkörpersegmente; oder NMO-IgG seropositiv
Krankheitsbeginn und Verlauf	85% Schubförmig (relapsing remitting) 15% Primär progredient (primary progressive) nicht monophasisch	Beginn immer als Schub 80-90% schubförmiger Verlauf 10-20% monophasischer Verlauf
Durchschnittliches Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	29	39
Geschlecht (Frauen:Männer)	2:1	9:1
Sekundär progredienter Verlauf	häufig	selten
Schädel-MRT	Periventrikulär gelegen im Marklager	Üblicherweise normal oder unspezifische Läsionen in weißen Substanz; 10% haben Läsionen: Hypothalamus, Corpus callosum, periventrikulär oder Hirnstamm
WS-MRT	Kurze, peripher gelegene Läsionen	Longitudinal extensive (≥3 WK-Segmente), zentral gelegene Läsionen
Liquor	Milde Pleozytose Mononukleäre Zellen	Gelegentlich prominente Pleozytose Polymorphkernige und mononukleäre Zellen
Liquor: Oligoklonale Banden	85%	15-30%

1.2 Epidemiologie

Genaue Daten, die Inzidenz und Prävalenz betreffend, liegen nicht vor. Einerseits wird die Erkrankung nicht immer richtig erkannt und andererseits sind nicht in allen Regionen spezielle Diagnostikhilfen wie MRT und NMO-IgG-Test verfügbar. [12] Bizzoco et al. beziffern die Prävalenz der NMOSDs mit 1,5% der demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen in der Westlichen Welt. [13] Eine multiethnische Studie, durchgeführt in der kubanischen Bevölkerung kommt auf eine NMO-Prävalenz von 0,52 pro 100000 Einwohner. [14] In der Kaukasischen Bevölkerung tritt die MS im Vergleich zu den NMOSDs 42,7mal häufiger auf. [13] In anderen Regionen der Welt ist dagegen die MS viel seltener; im Vergleich zu ihr ist dort die NMO überrepräsentiert: Bei Afro-Brasilianern sind 15% der demyelinisierenden ZNS-Erkrankungen eine NMO, bei Bewohnern der West-Indischen Inseln 27%, bei Japanern 20-30%, bei Hong Kong Chinesen 36%, bei Bewohnern von Singapur 48% und bei Indern 10-23%. [1] Laut Kira sind 15-40% der MS-Fälle in Japan vom opticospinalen Typ (OSMS). [15] Aufgrund unterschiedlicher Klassifizierungen von NMO und OSMS in westlichen und asiatischen Ländern ist das Vergleichen von epidemiologischen Daten jedoch schwierig. [12, 16]

Vor allem Frauen sind von der Erkrankung betroffen; sogar in einem höheren Ausmaß als bei der MS. Während an der seltenen monophasischen Verlaufsform der NMO Frauen und Männer gleich häufig erkranken, sind Frauen bei der öfter vorkommenden schubförmigen Verlaufsform mindestens 3mal häufiger betroffen als Männer. In der Literatur wird meist ein Verhältnis von 9:1 oder höher angegeben. [1, 7, 8, 14, 17-22]

Bei Kindern beträgt das Verhältnis Mädchen zu Buben 3-3,2:1. [23, 24]

Die Krankheit kann sowohl im Kindesalter als auch im späten Erwachsenenalter erstmals auftreten. Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter liegt in der 2. Hälfte der 4. Lebensdekade; die MS tritt rund 10 Jahre früher auf. [8, 19, 23-26]

1.2.1 Genetik

Die NMO tritt sporadisch auf, eine genetische Ursache gilt derzeit als unwahrscheinlich. [12, 17] Aufgrund einiger weniger Fallberichte wird dennoch ein genetischer Einfluss diskutiert. So berichteten z.B. Yamakawa et al. von zwei japanischen Schwestern, die zu Beginn der Erkrankung 59 bzw. 62 Jahre alt waren. Sie erkrankten innerhalb eines Zeitintervalls von weniger als 3 Jahren, weshalb die Autoren auf mögliche immunogenetische oder Umwelt- Trigger als Ursachen für die Pathogenese hinwiesen. [27] Den ersten dokumentierten Mutter-Tochter-Fall lieferten Braley und Mikol im Jahr 2007. Das Erstmanifestationsalter war hier sehr unterschiedlich; zuerst erkrankte die 29jährige Tochter im Jahr 1997, welche zusätzlich an Myasthenia gravis litt und im Kindesalter einer Thymektomie unterzogen worden war. Sie starb im Jahr 2009 im 43. Lebensjahr nach längerer Beatmungspflichtigkeit an einer Pneumonie. Ihre Mutter erkrankte erst mit 62 Jahren. Zu dieser Zeit war bereits ein AQP4-Ak-Test möglich, welcher bei ihr positiv ausfiel. [28] Kürzlich konnte in einer Fallserie gezeigt werden, dass familiäres Auftreten der NMO doch häufiger ist, als man es vom generellen Vorkommen der NMO in der gesamten Population erwarten würde. [29] 25 Patienten aus 12 Familien bildeten folgende Paare: Geschwister (n=6), Eltern-Kind (n=4), Tante-Nichte (n=3). Bei 11 Familien waren jeweils 2 und bei einer Familie 3 Personen erkrankt. Die durchschnittliche Differenz des Erstmanifestationsalters zwischen den Familienpaaren betrug hier 17,9 Jahre, die durchschnittlichen Jahresunterschiede zwischen dem Krankheitsbeginn war 11,2 Jahre. In dieser Fallserie wurden NMOSD Patienten nicht miteinbezogen. Die Autoren sehen anhand der Daten keinen Hinweis für entweder eine gemeinsame Umweltursache oder eine einzelne genetische Ursache, sondern unterstützen die Hypothese einer komplexen genetischen Erkrankungsursache. Mehrere Familienmitglieder litten an weiteren Autoimmunerkrankungen, was vermuten lässt, dass sie einige gemeinsame genetische Risikofaktoren für Autoimmunerkrankungen hatten.

1.3 Klinik

1.3.1 Krankheitsverlauf

Laut Definition besteht die NMO aus dem simultanem oder aufeinanderfolgendem Auftreten von ON (unilateral oder bilateral) und LETM. Bei der Erstmanifestation können unterschiedliche Varianten auftreten: Unilaterale ON, Myelitis, bilaterale ON, unilaterale ON und simultan Myelitis sowie bilaterale ON und simultan Myelitis. Letztere Variante gilt als das klassische Bild der NMO; sie ist jedoch sehr selten (ca. 10%). [8] Bleibt es bei einem einmaligen zeitnahen Auftreten von ON und LETM, spricht man von einem monophasischen Verlauf. Dieser ist mit ca. 13-32% selten. [7, 8, 21, 30] Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt hier 90%. [8] Die definitive Diagnose eines monophasischen Verlaufs ist schwierig zu stellen, da es selbst Jahrzehnte nach der Erstmanifestation zu weiteren Schüben der Erkrankung kommen kann. [1, 12] Bei ca. 55% der NMO-Patienten tritt innerhalb des ersten Jahres nach dem Index-Event eine weitere Attacke auf. Nach den ersten 3 Jahren sind bei 78% und nach 5 Jahren bei 90% weitere Krankheitsschübe zu erwarten. [8] Dieser schubförmige Verlauf ist häufig (ca. 67-87%). [7, 8, 21, 30] Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 68%. [8] Ca. 33% der Patienten sterben aufgrund einer Atemlähmung infolge einer ascendierenden cervikalen Myelitis. [8]

Die Folgen der Index-Ereignisse sind zunächst beim monophasischen Verlauf schwerer. Jedoch kommt es beim schubförmigen Verlauf mit jedem Schub zu weiteren schweren Beeinträchtigungen der visuellen, motorischen und sensorischen Funktion. So waren bei der Studie von Wingerchuk et al. aus dem Jahre 1999 nach einem follow-up von 16,9 Jahren bei der Gruppe mit monophasischem Verlauf 22% der Patienten zumindest auf einem Auge blind, dagegen in der Gruppe mit schubförmigem Verlauf nach 7,7 Jahren 60%. Beim schubförmigen Verlauf kam es in 52% zu permanenten Mono- oder Paraplegie, beim monophasischen in 31%. [8]

Folgende Prädiktoren sind für einen schubförmigen Verlauf kennzeichnend: Weibliches Geschlecht, höheres Alter bei Erkrankungsbeginn, eine größere

Zeitspanne zwischen den Index-Ereignissen, weniger schwere Behinderung nach der ersten Myelitis und das Vorliegen einer systemischen Autoimmunerkrankung. [8,30]

Für eine kürzere Überlebenszeit sprechen beim schubförmigen Verlauf eine erhöhte Schubfrequenz in den ersten beiden Erkrankungsjahren, eine bessere Wiederherstellung der motorischen Funktionen nach der Index-Myelitis und das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung. [30]

Bei einer Studie, durchgeführt auf den französischen Westindischen Inseln, waren die Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität: Eine höhere Schubfrequenz während des ersten Jahres der Erkrankung, Blindheit, Sphinkterbeeinträchtigung bei Beginn und keine Erholung nach der ersten Myelitisattacke. [31]

Die meisten Schübe der NMO dauern einige Tage an und nachdem das maximale klinische Defizit erreicht wurde, verbessert sich die klinische Symptomatik innerhalb von Wochen und Monaten, jedoch kommt es dabei häufig nur zu einer inkompletten Remission. Im Gegensatz zur MS, bei der die permanente Beeinträchtigung der visuellen, motorischen und sensorischen Funktionen durch den später auftretenden sekundären progredienten Verlauf zustandekommt, ist bei der NMO somit die Akkumulation der neurologischen Defizite nach mehreren Schüben der Hauptgrund für die Behinderung. [1, 8, 21, 30]

1.3.2 Optikusneuritis

Die Symptome einer ON umfassen u.a. eine herabgesetzte Sehschärfe, Verschwommensehen, Augenbewegungsschmerz, Farbsinnstörungen, verminderte Kontrastempfindlichkeit sowie positive visuelle Phänomene (Farben, Blitze). Die Sehschärfe verschlechtert sich dabei innerhalb von Stunden und Tagen bis sie sich nach 15 Tagen bis zu 1 Monat wieder erholt. Zudem sind Gesichtsfelddefekte (v. a. ein Zentralskotom) bei der ON typisch. Bei der Mehrzahl der ON-Patienten tritt eine Retrobulbärneuritis auf, seltener kommt eine Papillitis vor. Falls die Diagnose einer ON nicht sicher gestellt werden kann, ist eine VEP-

Untersuchung (visuell evozierte Potentiale) hilfreich; dabei zeigen sich verzögerte Latenzen und reduzierte Amplituden. [32, 33]

Bei NMO-Patienten verläuft eine ON schwerer und verursacht eine größere Sehbehinderung als bei MS-Patienten. [12] Dies belegt z.B. die Studie von Pirko et al.: Die 5 Jahres-Konversions-Rate von rezidivierender ON zur Diagnose NMO betrug hier 12,5% und zur MS 14,4%. NMO-Patienten erlitten in den ersten 2 Jahren der Erkrankung mehr ON-Schübe als die MS-Patienten, auch die am Ende der Beobachtungszeitpunktes gemessene Sehbeeinträchtigung war in der NMO-Gruppe am stärksten ausgeprägt. [34]

Merle et al. beschrieben den Verlauf der ON bei 30 Patienten auf Martinique genauer: Bei 9 Patienten (30%) führte bereits der 1. Schub zur Blindheit. Nur 13 Patienten (43%) erreichten die vollständige Wiederherstellung des ursprünglichen Visus nach dem 1. Schub. Insgesamt wurden 83 ON-Schübe gezählt; in 4 Fällen (4,8%) war es eine Papillitis, in 79 (95,2%) eine Retrobulbärneuritis. In 9 Fällen (10,8%) trat eine bilaterale ON auf. Bei der Schlussuntersuchung (nach jeweils 6 Monaten nach dem letzten Schub) reichte der Visus von 20/20 bis zu „keinem Lichtempfinden“. 15 Patienten (50%) wiesen auf beiden Augen einen schweren Sehverlust auf, und weitere 6 Patienten (20%) auf einem Auge: So lag die Zahl der Patienten, die zumindest auf 1 Auge an einem schweren visuellen Verlust litten (Visus: 20/400 und/oder kein Lichtempfinden) bei 21 (70%), oder anders dargestellt: der Visus bei 36 von insgesamt 60 Augen (60%) war stark herabgesetzt. [35]

1999 berichteten Wingerchuk et al. vom Eintreten von Blindheit auf zumindest einem Auge bei 60% der Patienten mit schubförmiger NMO (Beobachtungszeitraum: 16,9 Jahre) und bei 22% der Patienten mit monophasischem Verlauf (Beobachtungszeitraum: 7,7 Jahre). [8]

Nakajima et al. verglichen die Gesichtsfelddefekte von NMO- und MS-Patienten: Während alle MS-Patienten an einem Zentralskotom litten, hatten zwar 53% der NMO-Patienten ein ebensolches, die restlichen 47% jedoch andere nicht-zentrale-Skotome. Darunter war der altitudinale Gesichtsfelddefekt der häufigste. [36]

Mittels OCT (Optische Coherence Tomographie) wird die durchschnittliche Dicke der retinalen Nervenfaserschicht ermittelt; sie ist bei NMO-Patienten geringer (77,5µm rechtes Auge, 78,3µm linkes Auge) als bei Gesunden (101,9µm rechtes Auge und 102,8µm linkes Auge) und auch wesentlich dünner als bei MS-

Patienten, was auf eine ausgedehntere Axonschädigung hinweist. Da die Ergebnisse der OCT-Messung mit den eruierten Gesichtsfelddefekten, der Sehschärfe und den Latenzen der Visuell evozierten Potentiale (VEP) korrelieren, kann damit eine Zuordnung einer ON entweder zu einer NMO oder MS erleichtert werden. [37-39]

1.3.3 Myelitis

Die durch eine komplette, extensive zentral im RM (graue Substanz) gelegene Myelitis verursachten Symptome, wie: Rasch progressive Para- oder Tetraparese, ein meist symmetrisches sensibles Niveau sowie Blasen (akuter Harnverhalt)- und Mastdarmfunktionsstörungen, sind typisch für eine NMO. Es sind auch mildere (sensible) Beschwerden möglich. Dagegen sind bei der MS eher milde, asymmetrische und sensible Ausfälle zu erwarten. Diese werden durch eine inkomplette Myelitis im dorsalen und lateralen RM-Bereich (weiße Substanz) verursacht. [4, 7, 8, 12, 19, 40-42]

Ca. 35% der NMO-Patienten leiden an wiederkehrenden, schmerzhaften paroxysmalen tonischen Krämpfen in den Extremitäten und am Stamm, die 20-45 Sekunden andauern. Sie sind ein Zeichen der Demyelinisierung. Ebenfalls bei ca. 35% zeigt sich das Lhermitte-Zeichen; dabei treten bei Nackenbeugung elektrisierende Dysästhesien im RM oder an den Extremitäten auf. An radikulären Rückenschmerzen leidet ein Drittel der Patienten. [1, 8]

Bei Ausdehnung einer cervikalen Myelitis in den Hirnstamm kann Nausea, Vomitus und ein andauernder Singultus auftreten. [43-48] Andere bei Hirnstamm-Mitbeteiligung beobachtete Symptome sind: Vertigo, Diplopie, Nystagmus, Ptosis, Gesichtstaubheit, Hörverlust, Trigeminusneuralgie. [8, 26, 49]. Schließlich ist auch das Eintreten einer respiratorischen Ateminsuffizienz mit Todesfolge möglich. [8]

1.3.4 Andere Manifestationen

Bei ca. 15% der NMO-Patienten zeigen sich neurologische Symptome, die nicht einer Rückenmarks-/Hirnstamm- oder N. opticus- Beteiligung zuordenbar sind; es werden Encephalopathien, Hypothalamusfunktionsstörungen und kognitive Beeinträchtigungen beobachtet. [4] Dabei finden sich meist MRT-Läsionen in Bereichen hoher Aquaporin-4-Expression; das heißt in periventriculären Regionen und im Hypothalamus. [49, 50] Vernant et al. beschrieben im Jahre 1997 erstmals eine „schubförmig verlaufende NMO mit Endokrinopathien“ bei 8 Frauen, wobei die Autoren folgende Krankheitsbilder anführten: Amenorrhoe, Galactorrhoe, Diabetes insipidus, Hypothyreose und Hyperphagie. [51] Poppe et al. beschrieben 2 Patienten, bei denen sich ebenfalls eine Hypothalamusdysfunktion bemerkbar machte. Hier kam es zu Hypersomnolenz, Hyponatriämie und Hypothermie. [52] Es finden sich in der Literatur weitere Berichte über Patienten, welche unter Symptome aufgrund einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse leiden [53-55], so auch Narkolepsie/Hypersomnolenz- Patienten mit NMO, wobei die Autoren AQP4-Ak für die Hypothalamusläsionen und damit verursachter Hypocretindefizienz verantwortlich machen. [56, 57] Magana et al. beschrieben 5 NMO-IgG seropositive Patienten, die ein Posteriores reversibles Encephalopathie Syndrom (PRES) entwickelten, welches sich durch Verwirrtheit und herabgesetzter Vigilanz bemerkbar machte. Die bei den Patienten entdeckten Hirnläsionen (in frontalen-, parietalen-, occipitalen- und cerebellären Regionen) wurden von einem vasogenem Ödem begleitet, welches laut den Autoren durch eine AQP4-Störung verursacht worden sein könnte. [58] PRES wurde mit hypertensiven Krisen und Therapien mit Immunsuppressiva in Verbindung gebracht; So berichteten andere Autoren von PRES, welches nach einer Rituximab-Infusion auftrat. [59]

In der einzigen Studie, die kognitive Beeinträchtigungen von NMO-Patienten untersuchte, zeigte sich im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein gleich schlechtes Abschneiden der NMO-Patienten und MS-Patienten bei verschiedenen neuropsychischen Tests. [60]

1.3.5 Begleitende Autoimmunerkrankungen

TM, ON, schubförmige Myelitis oder NMO treten auch im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen auf. [1]

Dabei sind der Systemische Lupus erythematoses (SLE) [61-68], das Sjögren Syndrom (SS) [8, 19, 69-72] und das Antiphospholipidsyndrom (APS) [61, 64-66, 73,74] zu nennen.

Der Nachweis von Antinukleären Antikörpern (ANA) sowie besonders von Autoantikörpern gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) - zu diesen zählen SS-A (Ro) und SS-B (La) - bei Patienten mit ON oder Myelitis führt meist zur Diagnose einer vaskulär-neurologischen Komplikation der eigentlichen Grunderkrankung, nämlich eines SS. Jedoch werden ANAs häufig bei NMO-Patienten ohne jegliche klinische Evidenz einer weiteren Autoimmunerkrankung detektiert. [1, 7, 8]

Wingerchuk et al. fanden bei 27,7% der NMO-Patienten anamnestisch Autoimmunerkrankungen. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei den vergleichsweise untersuchten MS-Patienten. Demgegenüber war eine familiäre Autoimmunität bei NMO-Patienten mit 63,2% weitaus häufiger bekannt als bei den MS-Patienten (34,6%). [26]

2002 beschrieben de Seze et al. das Vorkommen von Autoimmunerkrankungen bei 5 von 13 NMO-Patienten (38,5%); 1 Patient hatte SLE, 4 Patienten SS. [19]

Weinshenker et al. machten 2006 die Feststellung, dass Patienten mit NMO und gleichzeitigem SS oder SLE gleich häufig NMO-IgG-seropositiv sind, wie Patienten mit alleiniger NMO. [75] Ebenfalls 2006 analysierten Pittock et al. die Häufigkeit von NMO-IgG, ANA und ENA bei NMO-Patienten. [76] Sie kamen zu folgendem Ergebnis: Zur Diagnosefindung der NMOSDs ist NMO-IgG als Marker besser geeignet als ANAs und ENAs. Weiters kommt NMO-IgG bei SS/SLE-Patienten, die keine NMO-Symptome zeigen, nicht vor. ANA und ENA fanden sich in dieser Studie bei **51,9%** bzw. **16,5%** der NMO-Patienten.

Dass zwischen Autoimmunerkrankungen und NMO eine Koexistenz besteht, wurde 2008 in einer retrospektiven Studie von Pittock et al. postuliert. [77]

Die 1. Gruppe umfasste 153 Patienten aus den USA, die an einer NMOSD litten. Darunter waren 78 NMO- und 75 LETM- Patienten. Als Kontrollgruppe fungierten 33 SS- oder SLE-Patienten. Bei 102 Patienten (66,7%) wurde NMO-IgG detektiert,

davon hatten 60 Patienten (**58,8%**) zusätzlich ANA oder ENA im Serum. Allgemein traten bei 67 der insgesamt 153 NMOSDs-Patienten (**43,8%**) ANA und bei 24 Patienten (**15,7%**) ENA auf. Bei der Kontrollgruppe wurden keine NMO-IgG Antikörper gefunden. 5 der 153 Patienten waren NMO-IgG positiv und erfüllten gleichzeitig die SLE- und/oder SS-Kriterien. ANAs und SSA-Ak waren häufiger bei NMO-IgG seropositiven Patienten als bei NMO-IgG seronegativen zu finden.

In der 2. Gruppe waren 34 französische Patienten eingeschlossen; 18 davon zählten zu den NMOSDs-Patienten: Wiederum 7 von diesen 18 Patienten (38,9%) waren seropositiv für NMO-IgG. 4 Patienten hatten NMO (ohne SS/SLE) und waren zu 50% seropositiv für NMO-IgG. 6 NMO-, 6 LETM- sowie 2 ON- Patienten litten zusätzlich an einer Autoimmunerkrankung (SLE oder SS); 5 von diesen 14 NMOSD Patienten (35,7%) waren seropositiv für NMO-IgG. Unter den insgesamt 18 NMOSD-Patienten fanden sich 15 Patienten (**83,3%**), die positiv auf ANAs getestet wurden, SS-A waren bei 8 Patienten (**44,4%**) und SS-B bei einem Patienten (**5,6%**) positiv. Alle 16 SS/SLE-Patienten ohne NMOSDs der französischen Kontrollgruppe hatten nicht-organspezifische Autoantikörper im Serum, jedoch keine NMO-IgG Antikörper.

Die Autoren fassten ihre Ergebnisse folgendermaßen zusammen: Mittels NMO-IgG-Test können Patienten, die an einer ON und/oder Myelitis leiden, bei Seropositivität richtig als NMOSD Patienten deklariert werden, bei Seronegativität zu den Patienten mit „Multisystem-Autoimmunerkrankungen mit gleichzeitig auftretenden anderen neurologischen Syndromen“ zugeordnet werden. Nicht-organspezifische Autoantikörper (ANA, ENA) werden häufig bei NMO-Patienten detektiert und sind natürlich auch bei Patienten mit SS/SLE positiv. Im Gegensatz dazu wird NMO-IgG bei SS/SLE-Patienten ohne LETM und/oder ON nicht gemessen; das spricht dafür, dass NMO, SS und SLE „überlappende“ Krankheiten sind, die in einigen Patienten koexistieren können; so wie es auch möglich ist, dass bei NMO-Patienten zusätzlich eine Autoimmunthyroiditis, ein Diabetes mellitus Typ 1 oder eine Myasthenia gravis bestehen kann. [77]

Neben den oben genannten nicht-organspezifischen Autoimmunerkrankungen, die den Kollagenosen zugeordnet werden, können auch organ-spezifische Autoimmunerkrankungen im Kontext einer NMOSD beobachtet werden. In der Studie von Pittock et al. wurden z.B. folgende Erkrankungen dokumentiert:

Autoimmunthyreoiditis 17%, Colitis ulzerosa 2,6%, Idiopathische thrombozytopenische Purpura 1,3%, rheumatoide Arthritis 1,3%, Myasthenia gravis 1,3%, Raynaud Phänomen 0,7%, Polymyositis 0,7% und Zöliakie 0,7%. [77]

In der Literatur finden sich Patientenfälle, die ebenfalls von zwei oder mehr gleichzeitig auftretenden Autoimmunerkrankungen zeugen:

Eine 30jährige griechische Patientin mit einer organspezifischen Autoimmunkrankheit (Hashimotothyreoiditis) und einer Alopecia areata wurde, nachdem mehrere neurologische Symptome aufgetreten waren, positiv auf NMO-IgG getestet. [78] In einem anderen Fallbericht wird von einer 43jährigen Frau mit SS und NMO berichtet. [79]

Squatrito et al. beschrieben in einem 2010 publizierten Fall einen 50jährigen Patienten mit primärem APS, bei welchem zunächst eine ON und später eine LETM neu aufgetreten war. NMO-IgG-Antikörper waren positiv. Die Autoren erklärten das gehäufte Auftreten von NMO und APS in der Literatur dadurch, dass die APS-Antikörper eine Endotheldysfunktion verursachen und die Bluthirnschranke zerstören, sodass erst dadurch die NMO-IgG-Antikörper in das ZNS gelangen können und dort schließlich ihr Zielantigen schädigen. [73]

Acetylcholinrezeptor-Antikörper (AChR) können bei NMO-Patienten gefunden werden, 1-2% der NMO-Patienten haben klinische oder elektrophysiologische Befunde, die mit einer Myasthenia gravis (MG) kompatibel sind. [4, 80-82] Da es einige Fallberichte gibt, bei denen MG-Patienten Monate- bis Jahre nach einer durchgeführten Thymektomie eine NMO entwickelten, sind einige Autoren der Meinung, dass eine bestehende MG durch die Dysregulation der B-Zell-Autoimmunität, exazerbiert durch eine Thymektomie, eine NMO herbeiführen kann. [83-85]

1.4 Labor

1.4.1 Aquaporin-4-Antikörper

1.4.1.1 Hinweise für ein Antikörper - Geschehen

Lucchinetti et al. beschrieben 2002 die typischen, bei der NMO auftretenden, histopathologischen Läsionen, welche sowohl die weiße als auch die graue Substanz betreffen. Die ausgedehnte Demyelinisierung ist assoziiert mit Cavitationen, Nekrosen und akuter axonaler Schädigung (Sphäroide). In aktiven Läsionen beinhalten die entzündlichen Infiltrate viele Makrophagen zusammen mit einer großen Anzahl an neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und nur wenigen CD3+ und CD8+ T-Zellen. Perivaskulär finden sich Immunglobulin- und Komplementablagerungen (C9neo – Marker für komplement-medierte Gewebsschädigung) in charakteristischen ring- oder rosettenartigen Mustern angeordnet. Die Gefäßwände sind fibrotisch verdickt und hyalinisiert. [86]

Diese soeben aufgezählten histologischen Merkmale ähneln stark denen des Entmarkungstyps 2 bei der MS, welchem vermutlich eine antikörpervermittelte (humorale) Pathogenese zugrunde liegt. [87] Anders als bei der NMO findet man dort die Immunglobulinablagerung aber an den Orten der Myelindestruktion und nicht in perivaskulärer Verteilung.

Ein anderer Anhaltspunkt für einen humoralen Mechanismus in der Pathogenese der NMO war schon früh das gehäufte Auftreten dieser Erkrankung zusammen mit Autoimmunerkrankungen wie Thyroiditis, SLE oder SS bei ca 10-40% der Patienten sowie gemessene nicht-organspezifische Auto-Ak (v.a. Anti-Ro) im Patientenserum. [1, 7, 8, 86, 88]

Einen weiteren Hinweis für eine humorale Genese lieferten Ergebnisse von Studien, welche über das gute Ansprechen von NMO- und Entmarkungstyp 2-Patienten auf Plasmapherese berichteten. [89, 90]

1.4.1.2 Entdeckung des NMO-IgG und seines Zielantigens

Der entscheidende Durchbruch bei der Suche nach der Pathogenese der Erkrankung - und vor allem einer Unterscheidungsmöglichkeit zur MS - gelang 2004 mit der Entdeckung eines Antikörpers der Klasse IgG im Serum von NMO-Patienten, welcher mit Blutgefäßen im Gehirn und der Pia mater reagiert.

Dieses sogenannte NMO-IgG wurde das erste Mal 2004 von einer Forschungsgruppe um Lennon et al. beschrieben. [9] Mittels indirekter Immunfluoreszenz wurden Ablagerungen von NMO-IgG auf Formalin-fixierten Hirnschnitten adulter Mäuse an den Außenseiten von Kapillaren, in grauer und weißer Substanz von Kleinhirn, Mittelhirn und RM sowie in der Pia mater und den Virchow-Robin-Räumen dargestellt. Dieses Färbemuster lies an ein mögliches Zielprotein auf dem Astrozytenfortsatz denken.

In dieser Studie wurden Patientenserum von 124 Patienten mit vermuteter NMO und japanischer OSMS untersucht. Als Kontrollgruppe wurden 75 Patienten mit MS und verschiedenen neurologischen Erkrankungen miteingeschlossen. Die 124 Patienten wurden in 3 Gruppen unterteilt. Gruppe 1 bestand aus 102 nordamerikanischen Patienten, welche die damaligen NMO Diagnosekriterien erfüllten (n=45) oder ein hohes Risiko für NMO aufwiesen (n=35). Weitere 22 Patienten mit anfangs vermuteter NMO wurden ebenso dieser Gruppe zugeordnet, wurden aber, da sie nur kurzstreckige Läsionen im WS-MR hatten und die Diagnosekriterien für NMO doch nicht erfüllten, später richtig als MS-Erkrankte eingestuft. Die 2. Gruppe umfasste japanische Patienten, wovon 11 an OSMS litten, 1 ein hohes Risiko für OSMS aufwies und 5 MS hatten. Als Kontrollgruppe dienten 5 Patienten mit einem Hirninfarkt. In Gruppe 3 schließlich waren Patienten eingeschlossen, bei denen zufällig bei der Suche nach paraneoplastischen Auto-Ak ein unbekannter auf das ZNS-beschränkter Auto-Ak gefunden worden war. Retrospektiv konnte nun bei diesen Patienten der NMO-IgG-Ak nachgewiesen werden.

Im Ergebnis waren in der 1. Gruppe 33 der 45 (73%) Patienten mit diagnostizierter NMO und 16 von 35 (46%) der „Hochrisikopatienten für NMO“ seropositiv für NMO-IgG. Von den 22 MS-Patienten, die sich mit Myelitis und ON präsentierten, waren 2 (9%) seropositiv und 19 negativ. Die Autoren erklärten sich das Auftreten von NMO-IgG bei diesen 2 MS-Patienten durch die sehr strengen

Einschlusskriterien für NMO, die bei dieser Studie zur Anwendung kamen: So wurden NMO-Hochrisikopatienten als MS-Erkrankte deklariert, wenn sich bei ihnen während des Beobachtungszeitraumes Hirnstamm-Symptome oder Hirnläsionen im MR zeigten. In Gruppe 2 waren alle Patienten mit klassischer MS und Hirninfarkt seronegativ, die OSMS- und „Hochrisiko für OSMS“- Patienten seropositiv.

Die Sensitivität für die NMO in Abgrenzung zur MS betrug 73%, die Spezifität 91% und für OSMS 58% bzw. 100%.

Folglich konnte man aufgrund dieser hohen Spezifität annehmen, dass die Differenzierung der NMO, und der wahrscheinlich mit ihr identen japanischen OSMS, zur MS, mit diesem Serummarker gelungen war.

Zur Identifikation des Zielantigens führte dieselbe Forschergruppe weitere Experimente durch. [91] Um herauszufinden, ob dieses Antigen nur im ZNS vorkommt, wurde Serum von NMO-IgG positiven Patienten mittels indirekter Immunofluoreszenz auch auf Leber-, Nieren- und Magengewebe von Mäusen getestet. Dadurch ließen sich distale Tubuli im Nierenmark sowie Epithelzellen in der Magenmukosa anfärben. Aufgrund des Verteilungsmusters der NMO-Immunreaktivität in ZNS, Niere und Magenmukosa stellten die Forscher eine Verbindung zum Wasserkanal Aquaporin-4 her. Bei Hirngewebe von Mäusen, in denen zuvor die Löschung des Aquaporin-Gen erfolgte (knock-out Mäuse), wurde gezeigt, dass es zu keiner NMO-IgG Färbung kommt. Diese Befunde wurden später von anderen Forschergruppen mit zum Teil anderen Methoden bestätigt. [92-95]

1.4.1.3 Aquaporine

Für die Erstbeschreibung des Wasserkanals AQP-1 erhielt Peter Agre im Jahr 2003 den Nobelpreis für Chemie. Aquaporine sind ubiquitär; sie kommen sowohl in Menschen, Tieren und Pflanzen als auch Bakterien vor. Es sind 13 humane Aquaporine bekannt. Sie werden in 2 Subtypen eingeteilt. Die eine Gruppe (AQP-0, 1, 2, 4, 5, 6, 8) ist nur zum Wassertransport befähigt, während die andere zweite Gruppe (AQP- 3, 7, 9, 10, 12) auch für kleine hydrophile Moleküle wie

Glycerol und Harnstoff permeabel ist. Im menschlichen Organismus sind Aquaporine z.B. im Gehirn, in den Tränen- und Speicheldrüsen, in der Niere, in der Augenlinse und in den Erythrozyten anzutreffen.

Der Aufbau der Doppellipidmembran macht es unmöglich, dass Wasser in und aus der Zelle diffundieren kann. Die hydrophilen Köpfe der Phospholipide bilden die Außenseite der Membran, die hydrophoben Enden stehen sich im Inneren gegenüber. Membranproteine wie Pumpen, Carrier und Kanäle sind deshalb notwendig, um den Stoffaustausch zu gewährleisten. Aquaporine zählen zu der Gruppe der Kanäle. Sie sind immer offene Poren, durch die das Wasser sehr schnell hindurchfließen kann (die Wasserleitfähigkeit beträgt bis zu 3×10^9 Wassermoleküle pro Sekunde).

Die Grundstruktur ist bei allen Aquaporinen gleich. 6 transmembrane α -Helizes sind über 5 Loops (A-E) miteinander verbunden. Die Helizes 1, 2, 3 sind jeweils identisch mit 4, 5 und 6, jedoch sind diese entgegengesetzt orientiert. Die Loops B und E beinhalten eine NPA-Sequenz (Aspergin-Prolin-Alanin) und bilden mit jeweils einer Halbpore den Wasserkanal (hour-glass-model). An den Öffnungen beträgt der Durchmesser 3nm. Jeweils 4 Einzelproteine lagern sich zu Tetrameren zusammen. Die N- und C- Enden des Proteins liegen auf der intrazellulären Seite des Proteins. [96-102]

1.4.1.4 Aquaporin 4

Aquaporin 4 ist der mengenmäßig stärkste Wasserkanal im Gehirn, ist unempfindlich gegenüber Quecksilber und findet sich in großer Anzahl in der Nähe der Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Liquor-Schranke. Der sogenannte Dystrophin-Dystroglykan-Komplex verankert AQP4 über α -Syntrophin in die Plasmamembran der Astrozytenfortsätze. Diese Ausläufer der Astrozyten bilden eine Grenzmembran gegen die Pia mater (Membrana limitans gliae superficialis) sowie gegen die Gefäße des ZNS (Membrana limitans gliae perivascularis) und sind somit Teil der Blut-Hirn-Schranke. Zudem ist durch Studien belegt, dass NMO-IgG tatsächlich an AQP4 und nicht an andere Proteine dieses Komplexes bindet. Weiters findet sich AQP4 in Ependymzellen, im Ncl. supraopticus des Hypothalamus und in periventrikulären Strukturen wie der Area postrema und die

Lamina terminalis. In geringerem Ausmaß ist AQP4 auch in Magen, Niere, Lunge, Skelettmuskel, Retina und Innenohr vertreten. AQP4 ist mit dem Kaliumkanal Kir 4.1 und dem Glutamat-Transporter-1 (GLT-1, auch: EAAT-2) koexprimiert.

AQP4 ist eine wichtige Komponente bei der Regulierung der Flüssigkeits- und Kalium-Homöostase im Gehirn. Mit anderen neurologischen Erkrankungen wie dem Hirnödem und Anfallserkrankungen konnte AQP4 bereits in Verbindung gebracht werden. [91, 99, 101, 103-106]

Das kodierende Gen befindet sich auf Chromosom 18q11.2-q12.1, wobei AQP4-M1 für die längere Isoform des Proteins (34kDa, 323Aminosäuren), AQP4-M23 für die kürzere Isoform (32kDa, 301Aminosäuren) kodiert. [106] Der 3. extrazelluläre Loop (Aminosäure Nr.228 auf Loop E) von AQP4 dürfte das Ziel-Epitop der Antikörper darstellen. [107] Nicchia et al. stellten fest, dass NMO-IgG bevorzugt an AQP4, dass in orthogonaler Anordnung (OAPs) - d.h. in der Isoform M23 - vorliegt, bindet. [108] In einer österreichischen Studie wurde ebenfalls AQP4-M23 als das primäre Ziel der NMO-IgG-Ak postuliert, weshalb dieser von den Autoren als zuverlässiger Biomarker bei Patienten mit NMO oder mit hohem Risiko für NMO angesehen wurde; AQP4-M1-Ak wurden bei zunehmender Krankheitsdauer und -Schubanzahl detektiert. [109]

1.4.1.5 Funktion der AQP4-Ak bei der Pathogenese

Roemer et al. beschrieben 2007 AQP4 Immunreaktivitätsmuster von NMO-Gewebe und MS-Gewebe. [10, 110]

Während es bei den MS Läsionen auf das jeweilige Stadium der Erkrankung ankam, zeigten NMO Läsionen unabhängig vom Stadium der Erkrankung einen eindrucksvollen AQP4 Verlust. Bei der MS beschränkt sich dieser AQP4 Verlust auf inaktive Plaques, bei aktiven Plaques ist die AQP4 Expression erhöht. Die Autoren sprechen von zwei verschiedenen histologischen Typen der NMO-Läsionen: Der demyelinisierende-kavitäre Typ A, welcher im Rückenmark und im N. opticus vorherrscht. Der zweite Typ B wird als hochentzündlich und ödematös beschrieben, jedoch ohne Demyelinisierung oder Axonschädigung. Er ist neben

dem Myelon vor allem am Boden des 4. Ventrikels und in der Blut-Hirn-Schranken-freien Area postrema (Hirnstamm) anzutreffen.

Da die Hirnstammläsionen meist ohne klinische Auswirkungen bleiben und manchmal auch reversibel sind, könnte es sich laut den Autoren beim Typ B um eine reversible funktionelle Störung der Wasserhomöostase im Rahmen einer antikörpervermittelten Blockade von AQP4 handeln. Die Erhaltung von Myelin und normales GFAP (Astrozytenmarker), obwohl es gleichzeitig zu einem kompletten Verlust der AQP4 Immunreaktivität kommt, deutet bei Typ B darauf hin, dass die Demyelinisierung erst sekundär nach der Astrozytenschädigung stattfindet. [10, 110]

Beim Typ A kommt es neben dem AQP4-Verlust auch zu einem deutlichen Verlust von GFAP, das heißt zum Verlust von Astrozyten. Das wiederum unterscheidet die NMO von der MS. Bei der MS tritt nämlich eine erhöhte AQP-Expression auf und es kommt zu einer ausgeprägten reaktiven Astrozyten-gliose. [111-113]

Einen weiteren Hinweis auf eine Funktion von AQP4-Ak in der NMO Pathogenese lieferte eine Studie von Takahashi et al.: Dabei wurden hohe anti-AQP4-Ak Titer gemessen, wenn klinisch bereits ein kompletter Sehverlust eingetreten war sowie bei LETM Patienten. Auch wurde gezeigt, dass der Titer am Beginn des Schubes mit der Länge der Myelonbeteiligung korreliert. [114]

Auch Jarius et al. beschrieben eine Korrelation zwischen AQP4-Ak und der klinischen Aktivität der Erkrankung. Schübe konnten mittels eines 3fachen Anstieges der AQP4-Titer vorhergesagt werden. Genauso korrelierten die AQP4-Titer mit den CD19 Zellzahlen unter Rituximabtherapie. Unter Therapie mit Immunsuppressiva (Rituximab, Azathioprin, Cyclophosphamid) kam es zur Reduktion des Antikörperlevels und der Schubfrequenz. [115]

Die derzeitige Hypothese zur NMO-Pathogenese lautet wie folgt: Aus noch unbekanntem Grund gelangt NMO-IgG in das ZNS und bindet dort an AQP4. Komplementaktivierung könnte die Blut-Hirn-Schrankenstörung erklären, wodurch es zu einem Einstrom von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten kommt. Dies führt zur Demyelinisierung, zu axonaler Schädigung und zur Nekrose. Durch die Bereitstellung von MAC (membran attack complex) des Komplementsystems

kommt es zur zytolytischen Schädigung, welche die irreguläre Verdickung und Hyalinisierung der Gefäße in NMO-Läsionen erklärt. [1]

Der zytotoxische Effekt von AQP4-Ak auf Astrozyten wurde bereits mit *in vitro* Studien bestätigt [116-121]:

Die von Hinson et al. durchführten *in vitro* Studien zeigten, dass IgG aus Patientenserum an die extrazelluläre Domäne von AQP4 bindet, was zur AQP4-Endozytose und Degradation sowie Aktivierung der lytischen Komplementkaskade führt. [116]

Eine weitere Studie demonstrierte den Verlust der Astrozytenmembranintegrität durch NMO-Patientenserum und Komplement. Ohne Komplement blieb die Astrozytenmembran zwar intakt, AQP4 wurde jedoch endozytiert. Gleichsam kam es zum Verlust vom Glutamattransport und von EAAT2, dem excitatory amino acid transporter. Dies lässt vermuten, dass EAAT2 und AQP4 als Makromolekularer Komplex in den Astrozytenmembranen existiert. Durch die vermutete Störung der Glutathomöostase könnte es laut den Autoren in weiterer Folge zu einem Oligodendrozytenschaden kommen. [117]

Marignier et al. berichteten 2010 ebenfalls von einem „toxic bystander effect“ der durch NMO-IgG/AQP4-Ak geschädigten Astrozyten auf die Oligodendrozyten, möglicherweise aufgrund einer Glutamat-medierten Excitotoxizität. [118]

Um die Pathophysiologie der NMO besser verstehen zu können, führten Sabater et al. eine weitere *in vitro* Studie durch. Bei dieser zeigte sich eine durch NMO-IgG verursachte komplementabhängige Zytotoxizität der Astrozyten. [121]

Mittels Tierversuchen wurde auch eine Pathogenität der AQP4-Ak *in vivo* demonstriert [122-126]:

Bei im Jahr 2009 von Bradl et al. durchgeführten Tierversuchen wurden zunächst Ratten mit T-Zell-mediierter Experimenteller Autoimmunencephalitis (EAE) infiziert. Danach wurden diese mit IgG von seropositiven NMO-Patienten konfrontiert. Damit konnte eine NMO-Erkrankung initiiert werden und es zeigten sich Läsionen im ZNS, die in ihrer Struktur und Verteilung denjenigen von NMO-Patienten ähnelten. Keine pathologischen Veränderungen brachte der Transfer von AQP4-Ak bei naiven Ratten oder juvenilen Ratten, bei denen noch eine durchlässige Bluthirnschranke besteht. In dieser *in vivo* Studie war also eine

vorherige myelin-spezifische-T-Zell-medierte Entzündung für die Auslösung von pathogenen Effekten notwendig. [123]

Bennet et al. verwendete Ig-Sequenzen aus Liquorpunktat von NMO-Patienten, welche gerade erst den ersten Schub hatten. Daraus stellten sie rekombinante Antikörper her, um diese im Anschluss in EAE-Ratten zu injizieren. Durch diesen Vorgang wurde eine NMO-Immunopathologie ausgelöst. Es zeigten sich perivaskuläre Astrozytenschäden, Myelinlyse sowie Komplement- und Ig-Ablagerungen. Mit dieser neueren Studie wurde gezeigt, dass spezifische IgG intrathekal synthetisiert werden und direkt im ZNS eine Schädigung verursachen. [124]

Dass das Vorhandensein von ZNS antigen-spezifischen-T-Zellen für die Erzielung von pathogenen Effekten nicht unbedingt notwendig ist, zeigten im Jahr 2010 Kinoshita et al. Eine unspezifische Entzündung war aber auch hier erforderlich. [125]

Saadoun et al. zeigten eine Pathogenität von AQP4-Ak ohne eine vorbestehende Entzündung: Die direkte Injektion von AQP4-Ak positiven IgG mit humanem Komplement in das Hirn von Mäusen, führte zum Verlust von Astrozyten. [126]

Nishiyama et al. berichteten von einer 34jährigen Patientin, welche eine LETM entwickelte und positiv auf AQP4-Ak getestet wurde. Die behandelten Ärzte fanden heraus, dass es von ihr 10 Jahre alte Blutproben gab. Es stellte sich heraus, dass die Patientin bereits vor 10 Jahren seropositiv auf AQP4-Ak war, ohne aber klinische Symptome zu zeigen. Die Antikörpertiter waren in der klinisch aktiven Phase viel höher als damals vor 10 Jahren. Die Autoren vermuten, dass für das Auslösen der Krankheit ein noch unbekannter Trigger notwendig sein muss und schlagen dafür einen entzündlichen Infekt oder eine andere Aktivierung der Immunantwort vor, welche dann zu einem Anstieg der Blut-Hirn-Schrankenpermeabilität führt. Erst danach könnten die AQP4-Ak ins ZNS gelangen. [127]

Neoplastische Zellen könnten bei der Immunantwort gegen AQP4 auch eine Rolle spielen. In einer retrospektiven Fallserie wurde nach paraneoplastischen Autoantikörpern gesucht. Bei 93%, die NMO-IgG im Serum hatten, wurde eine NMOSD diagnostiziert und 27% davon hatten auch eine Tumorerkrankung. [128]

1.4.1.6 Testmethoden

Die Testung auf NMO-IgG/AQP4-Ak im Serum von NMO und NMOSDs-Patienten ist ein wichtiges Element zur Diagnosefindung und möglicherweise kann NMO-IgG/AQP4-Ak in Zukunft auch als Marker zur Verlaufskontrolle der Krankheitsaktivität und des Therapieerfolges eingesetzt werden. Ist ein Test seronegativ ausgefallen, empfiehlt es sich diesen mit einer anderen Methode zu wiederholen. Ob bei Seronegativität der Liquor auf AQP4-Ak untersucht werden soll, ist noch nicht geklärt. [4]

In einem Übersichtsartikel von Waters und Vincent aus dem Jahr 2008 wird die Durchführung der 5 bisher bekannten Testmethoden näher erklärt und ihre jeweilige Sensitivität und Spezifität miteinander verglichen [129]:

- Indirekte Immunfluoreszenz (IIF, indirect immunofluorescence)

Bei dieser Methode wird als erster Schritt das verdünnte Patientenserum (mit dem zu detektierenden Ak) mit gefrorenem Mausgewebe (Klein- und Mittelhirn) inkubiert. [9, 91] Nach dem Waschen wird ein zweiter Antikörper, nämlich Antihuman-IgG einer Ziege, welcher an einem fluoreszierenden Farbstoff gekoppelt ist, zugefügt. Schließlich wird Hoescht Farbe beigegeben, sodass die Nuclei mittels Fluoreszenzmikroskop sichtbar werden. NMO-IgG-positive Seren zeigen sodann das typische Färbemuster rund um Blutgefäße, auf den Pia Oberflächen und in den Virchow-Robin-Räumen.

Bei der Entdeckung von NMO-IgG kam ursprünglich diese IIF-Testmethode zur Anwendung. Sie zeigt eine geringere Sensitivität (54-73%) und Spezifität (91-100%) als alle anderen Testmethoden.

- Cell-based assay (CBA)

CBA wurde als erste Testmethode eingesetzt, um den Nachweis zu erbringen, dass AQP4 das Zielantigen von NMO-IgG darstellt. [91] In weiterer Folge erfuhr diese Methode eine Weiterentwicklung durch andere Forschergruppen. [93, 114, 130] Zunächst werden hierbei HEK- (human embryonic kidney) Zellen entweder mit Human-AQP4(M1) oder dem Vektor allein stabil transfiziert. Danach werden sie mit dem Patientenserum für 1 Stunde inkubiert. Nach dem Waschen mit

Phosphat-gepufferter-Salzlösung werden die Zellen für 30 Minuten mit fluorescein-markierten Antihuman-IgG (Ziege) inkubiert. Mithilfe des Fluoreszenzmikroskops wird anschließend die Seropositivität an der Zelloberfläche festgestellt. Von allen 5 Testmethoden hat CBA mit 91% die höchste Sensitivität; die Spezifität beträgt 100%.

- Radioimmunpräzipitation (RIPA, radioimmunoprecipitation assay) [94]
Hierfür wird durch ein Verfahren aus Human-AQP4 (M1) ein radioaktiv markiertes ³⁵S-methionin-AQP4 hergestellt. Dieses wird mit dem Patientenserum inkubiert und mithilfe von Protein-beschichteten Kügelchen (beads) präzipitiert. Danach wird die Radioaktivität bestimmt und die Seropositivität mittels Verhältnis aus Proben- und Kontrollzählungen festgelegt. Um die Sensitivität zu erhöhen, wurde hier - im Gegensatz zur IIF-, Humanes-AQP4 verwendet. Dennoch liegt die Sensitivität bei nur 57%, die Spezifität bei 98%.

- Fluorimmunpräzipitation (FIPA, fluoroimmunoprecipitation assay) [130]
Bei dieser Methode werden beide AQP4-Isoformen mit einer N-terminalen (intrazellulären) EGFP- (enhanced green fluorescent protein) Markierung versehen und vorübergehend in HEK239-Zellen transfiziert. Die Zellen werden mittels Triton-Puffer gelöst und das Zellextrakt, welches die EGFP-AQP4 Tetramere beinhaltet, wird über Nacht mit dem Patientenserum inkubiert. Die Komplexe werden auch bei dieser Methode mit Protein-A-beads präzipitiert. Mittels Fluoreszenzplattenleser wird schließlich die Fluoreszenz abgelesen. Die Sensitivität beträgt 76%, die Spezifität 100%.

- Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)
Als Antigen wird hier gereinigtes Ratten-AQP4 (M23) verwendet. Es wird an mit Nickel-überzogenen-ELISA-Platten gebunden und mit dem verdünnten Patientenserum inkubiert. Ein zweiter enzymmarkierter Ak, nämlich Peroxidase-konjugiertes Ziegen Antihuman-IgG, wird dazugegeben. Mit einer Substratlösung und H₂SO₄ wird die Ag-Ak-Bindung detektiert. Durch ein statistisches Verfahren ist die Seropositivität als >3 Standardabweichungen über den Mittelwerten der Optischen Dichte OD festgelegt. Die Ergebnisse ähneln jenen der IIF: Die

Sensitivität beträgt 71%, die Spezifität 98%. Diese Methode ist mit dem meisten Laboraufwand verbunden und nicht so sensitiv und spezifisch wie FIPA oder CBA.

Tabelle 2: Vergleich der Sensitivität und Spezifität der 5 bekannten Testmethoden (Waters and Vincent 2008) [129]

Method	Sensitivität	Spezifität
IIF	54-73%	91-100%
CBA	91%	100%
RIPA	57%	98%
FIPA	76%	100%
ELISA	71%	98%

CBA ist am sensitivsten (91%); die zweithöchste Sensitivität hat FIPA (76%). Welche Methode den Goldstandard darstellt, ist noch nicht festgelegt worden.

McKeon et al. fanden in einer groß angelegten (n=6335) amerikanischen Studie andere Ergebnisse als Waters et al.: Sie beschreiben eine signifikant niedrigere Sensitivität der Immunopräzipitation im Gegensatz zur Immunfluoreszenz. [131] Waters et al. hatten in ihrer Studie für FIPA eine Sensitivität von 76% erreicht (19 von 25 NMO Patienten wurden mit dieser Methode seropositiv getestet). [130]

Wie bereits erwähnt, werden AQP-4 Titer auch bestimmt um Aufschluss über den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg zu erhalten. So konnte etwa mittels FIPA gezeigt werden, dass AQP4-Ak Serumlevel mit der Krankheitsaktivität korrelieren und unter Therapie mit Rituximab, Azathioprin und Cyclophosphamid reduziert sind. [115] Bei einer anderen Studie wurde CBA angewandt: Bei Behandlung mit Methylprednisolon und während Remissionsphasen zeigte sich eine Ak-Titer Verminderung. Hohe Titer sind dagegen mit kompletten Sehverlust und ausgedehnteren Hirnläsionen assoziiert. [114] Weiters besteht eine positive Korrelation zwischen der Länge der RM-Läsion und den AQP4-Ak-Titern. [114] In einer Studie von Hinson et al. waren die NMO-IgG-Titer bei leichten und schweren Verläufen nicht unterschiedlich hoch, jedoch konnte die Schwere der Krankheit durch komplement-verursachte Läsionen an AQP4-transfisierten Zellen vorausgesagt werden. [132]

1.4.2 Andere Autoantikörper

Wie bereits in Kapitel 1.4.1.1 erwähnt, war die Seropositivität vieler NMO-Patienten auf Autoantikörper einer der Hinweise auf eine autoimmun-medierte Pathogenese dieser Erkrankung. So berichteten z.B. Hummers et al. 2004 in ihrer Fall-Kontroll-Studie von 77% (10/13) anti-Ro (SSA)-positiven TM-Patienten mit schubförmigen Verlauf. [88] Wingerchuk et al. dokumentierten 1999 bei 48% (12/25) der NMO-Patienten mit schubförmigen Verlauf ANAs und beschrieben 2006 eine Seropositivität für nicht-organspezifische Auto-Ak bei 50% (41/82) einer von der 1999er Studie unabhängig rekrutierten NMO-Patientengruppe. [8, 26]

In der retrospektiven Studie von Pittock et al. von 2008 fanden sich bei der US-amerikanischen NMOSD-Patientengruppe folgende Ak: ANAs bei 43,8% der Patienten), ENAs (15,7%), SSA-Ak (10,5%), SSB-Ak (3,9%), U1-RNP-Ak (1,3%), Scl-70-Ak (0,6%), Jo-Ak (0,6%), Rheumafaktor (RF) (5,9%) und dsDNA-Ak (7,8%). Bei der zweiten Gruppe, bestehend aus 18 französischen NMOSD-Patienten, fand man bei 83,3% ANAs, bei 44,4% SS-A, bei 5,6% SS-B, bei 16,7% dsDNA und bei 50% RF. [77]

McKeon et al. fanden bei 76% der NMO-IgG seropositiven Kindern einen oder mehrere andere Autoantikörper;

nichtorganspezifische Autoantikörper: ANA 64%, dsDNA-Ak 27%, ENAs 17%;
organspezifische Autoantikörper: Thyreoperoxidase-/mikrosomale-Ak 13%,
Kaliumkanal-Ak 8%, Calciumkanal-Ak N-Typ 3% und P/Q-Typ 1%, Glutamat-Decarboxylase-Ak GAD-65 19%, AChR-Ak 3%. [133]

1.4.3 Liquorbefund

Eine Liquorpunktion soll während oder kurz nach einem akuten Schubereignis durchgeführt werden. [134, 135] Während diesem Zeitraum zeigt sich nämlich bei 14-79% der für die NMO charakteristische Befund mit einer Pleozytose, bestehend aus Monozyten und Lymphozyten. [4, 8, 19] Ebenso sind neutrophile Granulozyten (>5 Zellen/ μ l) und eosinophilen Granulozyten vermehrt zu finden. [8, 136] Im Gegensatz zur MS liegt die Gesamtzellzahl bei der NMO meist weit über

50 Zellen/ μ l und kann in der Remissionsphase einen normalen Wert aufweisen. [7, 8, 18, 134]

Die wiederum bei der MS sehr häufig vorkommenden Oligoklonalen Banden (OKB) im Liquor sind bei der NMO eher selten anzutreffen (0-37%). Selbst wenn sie bei der NMO initial detektierbar sind, können sie im weiteren Verlauf wieder verschwinden. [4, 7, 8, 19, 134]. So fanden sich z.B. bei der Studie von Bergamaschi et al. bei 399 von 411 MS-Patienten (97%) OKB, die zu jedem Zeitpunkt detektierbar waren. Im Gegensatz dazu, traten nur bei 3 von 11 NMO Patienten (27%) OKB auf, welche zudem auch wieder verschwanden. [137]

Sowohl bei der MS als auch der NMO ist die Gesamt-IgG-Konzentration erhöht, doch ist der IgG₁ Level und Index nur bei der MS erhöht und nicht bei der NMO. [138]

Ein weiterer Unterschied ist ein, im Vergleich zur NMO, erhöhter Matrixmetalloproteinase-9 Level bei der MS. [139]

Bei einer Studie von Jarius et al. fand sich zwar bei 37 von 42 MS-Patienten eine positive intrathekale MRZ- (Masern-Röteln-Zoster) Reaktion, jedoch nur bei einem von 20 NMO-Patienten. [140]

Eine Erhöhung von Protein 14-3-3, welches ein Marker für neuronale Schädigung ist, wurde in einer japanischen Studie bei OSMS Patienten festgestellt. [141]

Bei 25% der NMO-Patienten sind die Neurofilament-Schwerketten Level im Liquor erhöht. Dies weist auf eine axonale Schädigung hin. [142]

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass im Schub das GFAP (glial fibrillary acidic protein) bei NMO-Patienten im Liquor erhöht ist. GFAP ist ein Intermediärfilamentprotein im Zytoplasma von Astrozyten und gilt als Biomarker für die Astrozytenschädigung. Der GFAP-Level war über 1000fach mehr erhöht als bei der MS. Der Level sank unmittelbar nach dem Schub wieder ab. Basisches Myelinprotein (MBP), ein Marker für die Myelinschädigung, war im Vergleich zur MS „nur“ 10fach erhöht. Daraus wurde geschlossen, dass die Astrozytenschädigung bei der NMO vorherrschend sein dürfte. [143-145]

Auch in einer 2010 veröffentlichten Studie wurden im Liquor von NMO-Patienten signifikant höhere GFAP-Level als bei 15 anderen Patientengruppen mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen detektiert. [146]

1.5 Magnetresonanztomographie

1.5.1 Hirnläsionen

Lange Zeit galt ein unauffälliges Schädel-MR als ein charakteristisches Zeichen der NMO. Fanden sich doch Läsionen, ging man davon aus, dass diese altersbedingt auftreten oder durch anderen Erkrankungen verursacht werden. [7] Mittels Magnetization-Transfer-Imaging (MTI) wurde 1999 versucht mögliche occulte Läsionen in normal erscheinender Hirnsubstanz (normal appearing brain tissue, NABT) von 8 NMO-Patienten zu entdecken. Es konnte aber kein Unterschied zur Kontrollgruppe, bestehend aus 9 Gesunden, festgestellt werden. [147]

Eine weitere, auch italienische Studie um Rocca et al. verwendete MTI und DTI (Diffusion-Tensor-Imaging) um mögliche Veränderungen in der normal erscheinenden weißen Substanz (normal appearing white matter, NAWM) und – grauen Substanz (normal appearing grey matter, NAGM) bei 10 NMO-Patienten zu finden. Dabei zeigte sich eine reduzierte Magnetization-Transfer-Ratio (MTR) und ein erhöhter „Apparent diffusion coefficient“ (ADC) der NAGM, sodass eine Schädigung der grauen Substanz angenommen werden konnte. [148]

Im Jahr 2006 entdeckten Yu et al. mithilfe der DTI sowohl in der NAWM als auch in der NAGM Läsionen. Bei diesen Schäden könnte es sich aufgrund der bevorzugt betroffenen Regionen um Folgen einer sekundären Degeneration durch Läsionen im RM oder Sehnerv handeln. [149] Ein Jahr später schlugen dieselben Autoren vor, DTI als zusätzliches Mittel für die Unterscheidung von NMO und MS zu verwenden, da sich nämlich bei den beiden Patientengruppen Unterschiede bei der mittleren Diffusität (MD) und der fraktionellen Anisotropie (FA) im Bereich des Corpus callosum zeigten. [150]

Das initiale Schädel-MR zeigt bei 55-84% der NMO-Patienten keine pathologischen Veränderungen [4, 7, 8, 19], doch konnte mittlerweile festgestellt werden, dass im Verlauf der Erkrankung bei bis zu 84,8% Läsionen auftreten, welche meist unspezifisch und asymptomatisch sind. [4, 49, 50, 151]

Pittock et al. teilten 2006 die bei 60% (36/60) der NMO-Patienten gefundenen MRT-Läsionen erstmals in „MS-ähnliche“ und „nicht-MS-ähnliche“ ein. [49] Dabei wurden die Charakteristika der Läsionen (Anzahl, Lokalisationen, Größe, Konfiguration und Kontrastmittel(KM)-Aufnahme) berücksichtigt. Von den 10% der Patienten, bei denen sich MS-ähnliche Läsionen zeigten, erfüllten 66% die Barkhof-Kriterien für MS. [49] Dabei müssen 3 der 4 folgenden Kriterien zutreffen [152]:

1. 1 KM-aufnehmende Läsion oder 9 T2-gewichtete (T2w) hyperintense Läsionen;
2. 1 dieser Läsionen sollte infratentoriell liegen;
3. ≥ 1 juxtakortikal;
4. ≥ 3 Läsionen periventrikulär;

wobei 1 Läsion im RM eine supraspinale Läsion ersetzen kann.

Die nicht-MS-ähnlichen Läsionen erfuhren eine weitere Unterteilung in „unspezifische“ und „atypische“. [49] Als „unspezifische“ MRT-Läsionen bezeichneten die Autoren solche nicht-KM-aufnehmenden Läsionen der weißen Substanz, die nicht ovoid waren, nicht im rechten Winkel zu den Ventrikeln standen und nicht an die Ventrikel angrenzten oder solche, die in der Zahl zu gering waren um die Barkhof-Kriterien für MS zu erfüllen. Als „atypische“ Läsionen wurden große konfluierende cerebrale Läsionen der Hemisphären ($>3\text{cm}$) sowie konfluierende Läsionen des Diencephalon (involvieren Thalamus und Hypothalamus) benannt; sie wurden in 8% der Fälle gefunden. [49] Dieselben Autoren werteten im gleichen Jahr die MRT-Bilder von 120 NMO-IgG positiven NMOSD-Patienten aus und bezeichneten die Lage der Hirnläsionen von 8 NMOSD-Patienten (6 NMO, 2 LETM) als charakteristisch für die NMO-Erkrankung. [50] Die MRT-Befunde dieser Patienten zeigten Läsionen in Hirnstrukturen mit hohem AQP4-Vorkommen, nämlich: Periventrikulär, Hypothalamus und Hirnstamm. [50]

Hirnläsionen werden häufiger bei seropositiven Erwachsenen und bei Kindern entdeckt. [23, 49, 133]

Bei der MS zeigen sich in der MR-Bildgebung je nach Anschnitt und Lokalisation rundlich-scharf begrenzte oder quer-ovale Läsionen, die auch konfluieren können. Sie liegen typischerweise in periventrikulären (auch inklusive Corpus callosum), cortikal-subcortikal und infratentoriellen Bereichen und sind zwischen einigen

wenigen mm bis zu über 1cm groß. Weitere Lokalisationen hyperintenser Läsionen können die Bereiche um Vorder- und Hinterhörner sein. Beim Corpus callosum ist die untere Grenze zum Seitenventrikel vorrangig betroffen oder es finden sich strahlenförmige Ausläufer in die Peripherie (Dawson´s fingers). Häufige infratentorielle Läsionen sind der Boden des 4. Ventrikels, die Kleinhirnstiele und die Pons-Oberfläche. [153] 10-20% der T2w Hyperintensitäten sind auch in T1w Bildern sichtbar. Wobei chronische Läsionen als Orte der starken Gewebsschädigung gelten und auch „black holes“ genannt werden.

Das Auftreten von symptomatischen oder MS-ähnlichen Läsionen schließt eine NMO nicht mehr aus [26, 49, 51, 52]; So zeigten sich bei NMOSD Patienten mit einer PRES Episode im MR bilaterale T2w-Hyperintensitäten in frontalen-, parieto-occipitalen- und cerebellären Regionen. [58]

Hypothalamische Herde verursachen zum Teil endokrinologische Symptome. [51, 52]

Bei in den Jahren 2008 und 2010 durchgeführten Studien wurde mittels Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (1H-MRS) die metabolischen Veränderungen (genauer: die NAA/Cr Ratio) der normal erscheinenden weißen Hirnsubstanz von NMO-Patienten untersucht, um herauszufinden ob die NAWM wie bei der MS diffus und primär betroffen sein könnte. Es zeigte sich dabei aber kein Unterschied zur gesunden Kontrollgruppe; folglich wird angenommen, dass die weiße Substanz bei der NMO nicht primär betroffen ist. [154, 155]

Ito et al. berichteten von einem „Cloud like Enhancement“ bei 90% der Patienten mit KM-aufnehmenden Hirnläsionen: Es zeigten sich dabei multiple fleckige Läsionen mit unscharf begrenztem Rand, wofür eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke ursächlich sein könnte. [156]

1.5.2 Rückenmark - Läsionen

Das wichtigste Kriterium für die Diagnose einer NMO ist – neben einem positivem NMO-IgG-AK Test – das Vorliegen einer über ≥ 3 Wirbelkörpersegmente reichenden RM-Läsion im Wirbelsäuren-MR. [12, 26] Bevorzugt betroffen ist das Cervikal- und Thorakalmark, wobei in der T2-Wichtung Hyper- und in der T1-Wichtung Hypointensitäten auftreten. [40, 157] Die Läsion des Cervikalmarks kann sich bis in die untere Medulla ausdehnen. [4] In der akuten Phase zeigt sich dabei eine zentral in der grauen Substanz des RM gelegene Läsion, die aber auch oft den gesamten Querschnitt betrifft. Begleitet wird diese von einem Ödem und einem Gadolinium(GD)-Enhancement, welches über mehrere Monate bestehen bleiben kann. Nach einem Schub können eine Atrophie und in schweren Fällen Substanzdefekte (sog. Cavitationen) zurückbleiben. Die Signalalteration kann sich ganz auflösen oder in mehrere Teile „abbrechen“. Dies imitiert das MR-Bild einer MS, bei dem v.a. kürzere (bis 2 WK-Segmentlänge) und lateral-posterior gelegene Läsionen vorherrschend sind. [1, 7, 12, 40, 42, 95, 147] Bei der MS kommt es nur selten zu ein Ödem oder einer Atrophie. [158]

In einer Studie zeigte sich, dass das GD-Enhancement sich unter Methylprednisolontherapie nach 9-14 Tagen bei NMO Patienten zurückbildete. [157] Weiters sind bei dieser Studie in der frühen Phase der NMO „snake-eye“ und „owl eye“-Zeichen im MR beobachtet worden. Diese treten normalerweise bei Infarkten im Versorgungsgebiet der A. spinalis anterior auf. [157]

1.6 Diagnosekriterien und Spektrum

1.6.1 Diagnosekriterien

Die ersten gebräuchlichen Diagnosekriterien für die NMO wurden 1999 von Wingerchuk et al. postuliert. [8] 71 Patientenfälle, welche im Zeitraum 1950-1997 an der Mayo Klinik aufgezeichnet wurden, lieferten Daten über den Verlauf, Labor und Bildgebung der Erkrankung, die von den Autoren zur Erstellung der Kriterien herangezogen wurden. Demnach mussten alle 3 Absoluten Kriterien sowie entweder ≥ 1 unterstützendes Hauptkriterium („major“) oder 2 unterstützende Nebenkriterien („minor“) zutreffen. Siehe dazu Tabelle 3. Retrospektiv hatten diese Diagnosekriterien eine gute Sensitivität von 85%, bei einer allerdings sehr geringen Spezifität von 48%. Deshalb waren sie zur Abgrenzung zwischen NMO und MS nur bedingt brauchbar. [26, 159]

Im Jahr 2006 erstellten dieselben Autoren neu überarbeitete Diagnosekriterien. [26] Sie begründeten ihren Entschluss zu dieser Revision unter anderem damit, dass bis dahin Patienten mit NMO-typischen neurologischen Symptomen, die auf Läsionen außerhalb der Sehnerven oder des RM hindeuteten, nicht als definitive NMO-Erkrankte deklariert werden konnten. Ebenso sprachen sie das Problem der gefundenen MS-ähnlichen Hirnläsionen im MR von möglicherweise an NMO leidenden Patienten an. Im Gegensatz dazu würden mögliche MS-Patienten mit ON oder einer Myelitisepisode, die aber ein negatives initiales Schädel-MR hatten, die NMO Kriterien fälschlicherweise zumindest am Krankheitsbeginn erfüllen. Weiters war in der Zwischenzeit der NMO-IgG-Ak entdeckt worden, welcher für die NMO zu über 90% spezifisch ist, jedoch nicht für die MS. [9, 91] Dass es sich bei der LETM um eine inaugurale oder limitierte Form der NMO handelt, wurde damals mithilfe des NMO-IgG-Ak bewiesen. [160] 23 Patienten mit erstmalig aufgetretener LETM waren zu 40% seropositiv. Von 9 weiter beobachteten seropositiven Patienten erlitten 5 innerhalb eines Jahres einen weiteren Schub (4 Myelitis, 1 ON), jedoch keiner der seronegativen Patienten.

Diese neuen Erkenntnisse wurden nun mittels einer Studie mit 96 NMO- und 33 MS-Patienten überprüft und bei der Erstellung der neuen Diagnosekriterien

berücksichtigt. Zu den sogenannten Absoluten Kriterien zählen nun die ON und die akute Myelitis. Die unterstützenden Kriterien wurden vereinfacht oder entfielen ganz und beinhalten: Signalveränderungen ≥ 3 WK-Segmente im MR der Wirbelsäule, nicht erfüllte Paty Kriterien der MS im Schädel-MR sowie den positiven NMO-Antikörper-Nachweis.

Als Begründung für die Verwendung der alten Paty Kriterien zur Diagnosestellung der MS Hirnläsionen im MR gaben die Autoren an, eine Konstistenz zu den 1999 erstellten Kriterien bewahren zu wollen. [26] Heutzutage werden die Barkhof-Kriterien herangezogen. [152]

Ein seropositiver NMO-IgG-Status erbrachte eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 94% für die Diagnose NMO. Wenn mindestens 2 von 3 unterstützenden Hauptkriterien erfüllt waren, ergab dies eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 90%. [26]

Eine Studie mit spanischen und italienischen Patienten überprüfte diese Ergebnisse und kam zu dem Schluss, dass die Anwendung der Überarbeiteten Kriterien im Vergleich zu denen von 1999 zu einer höheren Spezifität führt (83,3% vs. 25%) aber zu einer leichten Verminderung der Sensitivität (87,5% vs. 93,7%). [161]

Für die Diagnosestellung NMO ist laut den Kriterien von 2006 ein positiver AQP4-Ak-Test nicht unbedingt notwendig, wenn die übrigen klinischen und radiologischen Kriterien erfüllt werden. Er sollte aber trotzdem durchgeführt werden. Ob bei Seronegativität wirklich keine AQP4-Ak vorhanden sind und die Pathogenese dann durch andere Ak ausgelöst wird wie bei der seronegativen Myasthenia gravis, oder ob es auf den jeweiligen Testzeitpunkt ankommt, ist derzeit noch nicht geklärt. Durch Krankheitsaktivität und Therapie könnten die AQP4-Ak-Titer beeinflusst werden. [162] Für die Präsenz anderer Ak spricht eine Studie bei der NMO-IgG-negative Patientenseren eine weit schwerere Astrozytenschädigung verursachten als die der MS-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. [121]

Tabelle 3: Diagnosekriterien der NMO nach Wingerchuk et al. [26, 159]

Kriterien von 1999	Kriterien von 2006
Alle „absoluten Kriterien“ sowie ≥ 1 unterstützendes Hauptkriterium oder 2 „unterstützende Nebenkriterien“	Alle „absoluten Kriterien“ sowie ≥ 2 „unterstützende Hauptkriterien“
<p>Absolute Kriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Optikusneuritis 2. akute Myelitis 3. kein Anhalt für Symptomatik außer Myelitis oder Optikusneuritis 	<p>Absolute Kriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Optikusneuritis 2. akute Myelitis
<p>Unterstützende Hauptkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. kraniale MRT bei Erkrankungsbeginn erfüllt nicht die Paty-Kriterien der MS 2. spinale MRT: Signalveränderungen über ≥ 3 Wirbelkörpersegmente 3. Liquor-Pleozytose > 50 Zellen/μl oder > 5 Neutrophile/μl 	<p>Unterstützende Hauptkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. spinale MRT: Signalveränderungen über ≥ 3 Wirbelkörpersegmente 2. kraniale MRT bei Erkrankungsbeginn: Paty-Kriterien der MS nicht erfüllt 3. positiver NMO-Antikörper-Nachweis
<p>Unterstützende Nebenkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bilaterale ON (nicht zwingend simultan auftretend) 2. Optikusneuritis mit bleibender Visusminderung $< 20/200$ auf wenigstens einem Auge 3. schwere, nach Schub bleibende Kraftminderung ($< \text{Grad } 2 \text{ MRC}$) in einer oder mehr Gliedmaßen 	
MRC= Medical Research Council, MS= Multiple Sklerose, NMO= Neuromyelitis optica	

1.6.2 Neuromyelitis optica spectrum disorders

- Spatially limited NMO spectrum disorders

Erst wenn beide Absolute Kriterien von Wingerchuk et al. 2006 erfüllt sind, d.h. ON und LETM bei einem Patienten auftreten, kann die Diagnose NMO gestellt werden. Jedoch: In den meisten Fällen treten diese in großen zeitlichen Abständen (bis zu einigen Jahren) auf. Solche „spatially limited“ Formen werden als Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSDs) bezeichnet. Dazu gehören: Die schubförmige entzündliche ON/bilaterale ON (RION/BION) und die LETM. [162] Bei diesen Erkrankungen besteht ein hohes Risiko (50-100%)

innerhalb 3-7 Jahre weitere schwere Schübe zu erleiden und die definitive Diagnose NMO zu erhalten. [13, 162, 163] NMOSDs stellen eine große Herausforderung an die Diagnosefindung und die Therapie dar; Zum einen ist die Differenzierung von der MS schwierig, zum anderen wird die Frage einer notwendigen immunsuppressiven Therapie kontroversiell diskutiert. Dabei können zwar die klinische Symptomatik, die MRT-Bildgebung, der Liquorbefund und der AQP4-Ak-Test hilfreich sein; die Seropositivität ist bei NMOSD Patienten aber niedriger (als bei NMO-Patienten): 14-55% der LETM Patienten und 5-27% der RION Patienten sind seropositiv. [130, 160, 162, 164-167] Jarius et al. zeigten kürzlich in ihrer Studie, dass 5,8% (8/138) der ON-Patienten mit monophasischem Verlauf positiv auf AQP4-Ak getestet wurden; 50% davon erfüllten nach einem Jahr die Diagnosekriterien für NMO. [168]

- NMO und spatially limited NMOSDs: Assoziation mit Komorbiditäten [4]

NMO und ihre limitierten Formen können, wie in Kapitel 1.3.5 beschrieben, auch gleichzeitig mit weiteren organ- oder nicht-organspezifischen Autoimmunerkrankungen auftreten. Auch das Vorhandensein von anderen Auto-Ak ist häufig beschrieben worden (Kap. 1.4.2). Ebenfalls können Endokrinopathien bei NMO und NMOSDs auftreten.

- Atypische Fälle [4]

Dazu werden Patienten mit klinisch manifesten oder subklinischen Hirnläsionen in der MRT (hypothalamisch, periventrikulär, Hirnstamm) gezählt, wenn die auftretende Klinik ansonsten typisch für eine NMO ist und eine NMO-IgG/AQP4-Ak Seropositivität gegeben ist. [12] Hirnläsionen bei NMOSD Patienten können mit einem vasogenen Ödem vergesellschaftet sein und sich als ein PRES manifestieren. [58]

- Asiatische optico-spinale MS (OSMS)

Aufgrund ähnlicher klinischer, immunologischer und bildgebender Daten wie bei der schubförmigen NMO, wird die asiatische OSMS als mögliche gleiche Entität wie die NMO angesehen. [4, 169] Infolge verschiedener Nomenklaturen in asiatischen und westlichen Ländern ist ein zufriedenstellender bzw. schlüssiger Vergleich nicht möglich: Während in westlichen Ländern das Vorliegen von ON

und LETM verlangt wird, wird in asiatischen Ländern bei Vorliegen von ON und einer Myelitis, unabhängig der Läsionslänge im RM, von einer OSMS gesprochen. [4, 170] NMO-IgG/AQP4-Ak sind bei ca. 60% der OSMS Patienten detektiert worden. [4, 9] Weinshenker et al. glauben, dass es sich bei dem „Konstrukt“ asiatische OSMS um einen Mix aus 2 Krankheiten handelt, nämlich NMO und MS. Ein Teil der Patienten hat also eine NMO, der andere eine MS. Die Differenzierung dieser beiden Erkrankungen ist nicht zuletzt wegen dem unterschiedlichen Ansprechen auf die jeweiligen Therapien äußerst wichtig zum Schutz der Patienten. [171] V.a. IFN β hat sich als schädlich für NMO-Patienten erwiesen. [172]

Tabelle 4: Übersicht NMOSDs [1, 3]

Neuromyelitis optica spectrum disorders
<ul style="list-style-type: none"> • Neuromyelitis optica • Limitierte Formen der NMO: <ul style="list-style-type: none"> - LETM: monophasisch oder schubförmig - ON: unilateral, bilateral, simultan, aufeinanderfolgend, monophasisch, schubförmig • Asiatische OSMS • ON oder LETM assoziiert mit Autoimmunerkrankungen oder anderen Antikörpern • ON oder Myelitis assoziiert mit typischen NMO-Hirnläsionen (Hypothalamus; Corpus callosum; periventrikulär: Seiten-, 3.-, 4.-Ventrikel, periaqueductal; Hirnstamm)

1.6.3 Differenzialdiagnosen [4]

Die wichtigste Differenzialdiagnose (DD) der NMO ist die MS. Bei Kindern muss an eine ADEM gedacht werden [133]. Infektionen mit Viren, Bakterien oder Pilzen können auch das RM oder die Nn. optici involvieren. Weiters sind Vergiftungen, Ernährungsstörungen und Stoffwechselerkrankungen, Ischämie, Neoplasien und neurodegenerative Erkrankungen zu nennen. Hereditäre Opticusneuropathien und Erkrankungen der Retina, RM-Kompressionen, artero-venöse Malformationen, Guillain-Barré Syndrom und MG sind ebenfalls mögliche DD.

1.7 Therapie

Die Behandlung der NMO umfasst die Therapie der Schübe, die langfristige präventive sowie eine symptomatische Therapie.

1.7.1 Behandlung akuter Schübe

Bei der NMO korreliert der Behinderungsgrad mit dem Auftreten von Schüben, weshalb eine sofortige Schubtherapie mit hochdosiertem Cortison und nachfolgendem Ausschleichen desselben erforderlich ist. Stellt sich der erwartete Erfolg nicht ein, wird eine Plasmapherese durchgeführt oder kann eine wiederholte Cortisongabe erwogen werden. Nach derzeitigem Wissensstand sind für die Behandlung des Schubes keine anderen Therapien, außer den zwei bereits genannten, bekannt. Ob NMOSD-Patienten, welche zusätzlich an anderen Autoimmunerkrankungen leiden, eine spezielle andere Schubtherapie benötigen, ist noch nicht erforscht. [4]

1.7.1.1 Glukokortikoide

Bei Erstauftreten der NMO oder bei akuten Exazerbationen wird üblicherweise so früh wie möglich hochdosiertes Methylprednisolon (MP) intravenös (iv) verabreicht: 1 g/d für die Dauer von 3 bis 5 aufeinander folgende Tage. [173]

Mit Cortison kann eine Verbesserung der akuten NMO-Symptome bei bis zu 80% der Patienten erreicht werden, wobei zudem von einer guten Verträglichkeit berichtet wird. [8]

Eine Empfehlung speziell für NMO existiert nicht, weshalb für die Behandlung mit Glukokortikoiden die Studienergebnisse bei der MS und idiopathischer ON herangezogen werden. [4]

1.7.1.2 Plasmapherese

Zunächst sei hier eine Studie von Weinshenker et al. erwähnt, bei der jedoch lediglich 2 NMO-Patienten teilnahmen und somit nur eine beschränkte Aussagekraft für die Behandlung der NMO gegeben ist. Bei dieser randomisierten,

doppelblinden Crossover-Studie wurden 12 Patienten mit MS und 10 weitere Patienten mit anderen demyelinisierenden Erkrankungen (akute TM, Marburg-Variante der akuten MS, akute disseminierte Enzephalomyelitis, fokale zerebrale Demyelinisierung und 2 NMO-Patienten), welche durch eine vorangegangene Cortisontherapie keine Besserung ihrer Symptome erfahren hatten, in 2 gleich große Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe erhielt 7 Plasmapheresezyklen (jeden 2. Tag über die Dauer von insgesamt 14 Tage mit Plasmavolumina von 1-1,5l pro Behandlung), die zweite Gruppe eine Placebobehandlung. Nach der ersten Therapiephase wurden die Patienten, bei denen sich kein Erfolg einstellte, der jeweiligen anderen Gruppe zugeteilt. Im Ergebnis konnte bei 8 von 19 Patienten (42,1%) der Plasmapheresegruppe eine Verbesserung des neurologischen Defizits erreicht werden. Auch bei den beiden NMO-Patienten stellte sich unter der Plasmapheresetherapie eine Verbesserung der Symptomatik ein. Im Gegensatz dazu erzielte in der Placebogruppe nur einer der 17 Patienten (5,9%) einen Therapieerfolg. [174]

In einer Folgestudie von Keegan et al. aus dem Jahre 2002, bei welcher es keine Kontrollgruppe mit Placebothherapie gab, wurden alle 59 Patienten einer Plasmapheresetherapie zugeführt. Dies hatte zur Folge, dass sich bei 6 von 10 teilnehmenden NMO-Patienten (60%) eine mäßige oder deutliche, bei einem NMO-Patienten eine leichte Verbesserung der Symptome einstellte. Bei 3 NMO-Patienten konnte jedoch kein Therapieerfolg erzielt werden. Die Autoren gaben allgemein für Patienten mit einer demyelinisierenden ZNS Erkrankung prädiktive Parameter für das bessere Ansprechen auf diese Therapie an: Männliches Geschlecht, erhaltene Reflexe und frühzeitiger Beginn mit der Plasmapherese. [89]

Eine weitere 2009 von Llufrü et al. durchgeführte Studie beurteilte die Therapieergebnisse zum Entlassungszeitpunkt der Patienten sowie nach einem Zeitraum von 6 Monaten. 4 der insgesamt 41 Patienten mit einer schweren demyelinisierenden ZNS Erkrankung waren NMO-Patienten. Bei der Entlassung zeigte sich bei einem Patienten (25%), nach 6 Monaten bei 3 Patienten (75%) eine Verbesserung. [175]

Zudem konnten in einer retrospektiven Fallserie bei 7 von 10 Patienten mit akuter und schwerer ON positive Effekte nach der Plasmapheresebehandlung gezeigt werden. [176]

Ein weiteres Argument, dass Plasmapherese bei NMO-Schüben zur Anwendung kommen sollte, lieferte eine Studie, in der 19 Patienten, welche an einem Schub einer demyelinisierenden Erkrankung litten, teilnahmen. Nur die MS Patienten mit dem Entmarkungstyp 2 erzielten einen Therapieerfolg. [90] Die Ähnlichkeit der NMO zu dieser Erkrankung besteht ja gerade in dem Auftreten von Antikörpern und der Komplementaktivierung. [12]

Bei der Lymphozytapherese werden nur die Lymphozyten herausgefiltert; Nozaki et al. berichten von einem Einzelfall, bei dem hochdosiertes MP und die intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen (IVIg) keine Besserung brachte; eine 11malige Lymphozytapherese zeigte schließlich einen großen Behandlungserfolg. [177]

1.7.2 Langzeittherapie [4]

Sobald die Diagnose einer NMO gestellt wird soll die Einleitung einer Langzeitbehandlung erfolgen, denn, wie bereits erwähnt: Die Vermeidung von Schüben verhindert das Fortschreiten des Behinderungsgrades. Dabei erhalten sowohl seropositive als auch seronegative NMO-Patienten dieselbe Therapie. Zur Langzeitbehandlung gibt es bislang keine randomisierten kontrollierten Studien. Immunsuppression gilt als Therapie der Wahl, doch ein genaues Therapieschema sowie die Bestimmung der Therapiedauer ist noch nicht festgelegt worden. Dabei müssen die Zeit bis zum Erreichen der therapeutischen Wirkung und die möglichen Langzeitnebenwirkungen berücksichtigt werden. Intermittierende Plasmapheresen könnten bei einem Nichtansprechen auf Immunsuppressiva eingesetzt werden [178]. Gegenwärtig wird noch überlegt ob NMO-IgG/AQP4-Ak Titer als sichere Therapieerfolgs-Marker eingesetzt werden können.

In den EFNS Guidelines wird eine First-line und eine Second-line Therapie vorgeschlagen:

Als First-line Therapie gilt eine Kombination aus Azathioprin (2,5-3 mg/kg/d p.os.) und Prednisolon (1 mg/kg/d p.os.). Prednisolon wird solange verabreicht, bis

Azathioprin seine Wirkung zeigt, d.h. nach 2-3 Monaten wird es ausgeschlichen. Als optimale Therapiedauer werden 5 Jahre angegeben. Als weitere First-line Therapie gilt Rituximab.

Wenn sich mit der First-line Therapie kein Erfolg einstellt oder eine Dauertherapie mit Cortison zur Erreichung einer Remission notwendig wäre, werden die Second-line Therapien herangezogen. Dabei wird entweder Cyclophosphamid (7-25 mg/kg i.v. jedes Monat für insgesamt 6 Monate), Mitoxantron (12 mg/m² i.v. monatlich für 6 Monate, dann 12 mg/m² jeder 3. Monat für 9 Monate), oder Mycophenolat mofetil (1-3 g/d p.os.) eingesetzt. Weitere Second-line Therapeutika sind die Intravenöse Immunglobulintherapie (IVIG) und Methotrexat. Zusätzlich können intermittierende Plasmapheresen angewandt werden.

Tabelle 5: Immunsuppressiva [4]

	Wirkstoff	Regimen (Dosis, Verabreichung)
First-line Therapie		
in Kombination mit	Azathioprin Prednisolon	2,5-3 mg/kg/d p.os. 1 mg/kg/d p.os., bei Wirkeintritt von AZA (nach 2-3 Monaten) wird es ausgeschlichen
ODER	Rituximab	Option 1: 375 mg/m ² i.v. wöchentlich für insgesamt 4 Wochen (Lymphom Protokoll) Option 2: 1000mg 2x i.v., mit einem dazwischenliegenden 2-wöchigen Intervall (rheumatoide Arthritis-Protokoll) Option 1 und 2: weitere Infusion nach 6-12 Monaten; optimale Dauer der Therapie ist unbekannt
Second-line Therapie	(in alphabetischer Reihenfolge)	
	Cyclophosphamid	7-25 mg/kg i.v. monatlich für 6 Monate; besonders gedacht im Fall einer Assoziation mit SLE/SS
ODER	Mitoxantron	12 mg/m ² i.v. monatlich für 6 Monate, danach 12 mg/m ² jedes 3. Monat für 9 Monate
ODER	Mycophenolat mofetil	1-3 g/d p.os.
Andere Therapien	IVIG, Methotrexat	
Eskalationstherapie		
UND	Intermittierende Plasmapherese	

Immunmodulatoren wie **Interferon β -1b** und **Glatirameracetat** werden bei der MS erfolgreich eingesetzt. Zunächst wurde die Anwendung von INF β -1b bei der Behandlung von NMO-Patienten kontrovers diskutiert: In einer japanischen Studie wurde im Jahr 2005 die Langzeitwirksamkeit von IFN β -1b bei MS und OSMS, welche wahrscheinlich identisch mit der NMO ist, verglichen. Die Autoren

beschrieben darin eine Reduktion der Schubfrequenz und der MR-Progression. Limitierend für die Aussagekraft ist aber, dass die Autoren das Patientenkollektiv mit OSMS als definitive NMO-Patienten ansahen, obwohl die Diagnose nur klinisch ohne Verwendung von NMO-Diagnosekriterien und MR-Befunden erstellt worden war. Somit waren in der OSMS-Patientengruppe auch Patienten, die keine NMOSD hatten. [179] Einer anderen japanischen Studie zufolge, fand jedoch eine Exazerbation der Erkrankung bei OSMS-Patienten statt, nachdem sie IFN β -1b erhielten. [180] In der Literatur sind 2 Einzelfälle beschrieben, bei denen es sogar nach jeweils 2monatiger IFN β -1b Therapie zum Auftreten neuer Hirnläsionen im MR kam. [181]

In einem kürzlich veröffentlichten Fallbericht wurde eine Patientin beschrieben, die ursprünglich als MS klassifiziert, IFN β -1a erhielt und mittels positiven AQP4-Antikörpertest der richtigen Diagnose NMO zugeordnet wurde. Unter der Therapie mit IFN β -1a erlitt sie 4 Schübe in 10 Monaten. Im Nachhinein fand eine Untersuchung der aufbewahrten Seren statt, wobei sich ein dramatischer Anstieg der AQP4-Ak Titer während der Therapiezeit zeigte. [182] Shimizu et al. untersuchten retrospektiv 7 japanische OSMS-Patientenfälle, bei denen eine IFN β -1b Therapie eine neurologische Verschlechterung herbeigeführt hatte. All diese Patienten wurden daraufhin als AQP4-Ak positiv erkannt und hatten somit jeweils eine NMOSD. Diese und weitere Autoren sind nun der Meinung, dass INF β bei NMOSD-Patienten schwere Exazerbationen herbeiführen dürfte und dieses deshalb nicht angewandt werden darf. [172, 183]

Für die Therapie mit Glatirameracetat gibt es noch weniger Daten. In 2 Einzelfällen konnte ein positiver Effekt beschrieben werden. Zum einen beschrieben Bergamaschi et al. 2003 den Fall einer Patientin, die 14 Schübe in 15 Jahren erlitt und nach Glatirameracetatgabe in den ersten zwei Jahren 2mal Rezidive hatte, danach aber schubfrei blieb. [184, 185] Zum anderen berichteten Gartzon et al. 2007 von einer 48jährigen NMO-Patientin, die zwar nicht auf die Therapie mit Cyclophosphamid und Cortison ansprach (3 Schübe innerhalb 11 Monate), jedoch seit der Umstellung auf Glatirameracetat (20mg/d s.c.) kombiniert mit monatlichen Cortisonstoßtherapien keine Schübe mehr erlitt (follow-up: 38 Monate). [186]

Immunsuppressiva

1.7.2.1 Azathioprin und Steroide

Azathioprin (AZA, Imurek[®]) ist ein Nitroimidazol-Derivat des 6-Mercaptopurins und wird im Organismus fast vollständig zu diesem umgewandelt. Dieses ist ein Purinantimetabolit und unterdrückt die DNA- und RNA-Synthese. [187] Nebenwirkungen sind: Knochenmarksuppression (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie), Infektanfälligkeit, Hepatotoxizität, Alopezie, GI-Beschwerden, Pancreatitis, erhöhtes Risiko für Neoplasien. Blutbild und Leberwerte müssen kontrolliert werden. [188]

Durch Allopurinol wird die Xanthinoxidase, ein Enzym, das für die Biotransformation von AZA wichtig ist, gehemmt. Dadurch wird die Toxizität von AZA erhöht. Um dies zu verhindern muss die Dosis von AZA bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol um etwa 75% reduziert werden. [189]

Bei der MS Therapie konnten als sehr häufige AZA-Langzeitnebenwirkungen (>10%) gastrointestinale Beschwerden und Leukopenie beobachtet werden. Als häufig (>1%-10%) wurden Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Alopezie, Hepatotoxizität, Anämie, Thrombozytämie und Panzytopenie genannt. [190]

Da AZA erst nach ca. 3 Monaten seine volle Wirkung entfaltet, muss anfangs gleichzeitig Cortison verabreicht werden. Bei längerer Behandlung mit Cortison ist eine Osteoporoseprophylaxe erforderlich. [4]

Aufgrund einer einzigen prospektiven Studie wird die Kombinationstherapie bestehend aus AZA und Prednisolon als Standardtherapie bei der NMO eingesetzt: Mandler et al. behandelten 7 NMO-Patienten mit AZA (75-100 mg/d) und Prednisolon (1 mg/kg/d) und beobachteten sie 18 Monate lang. Die Einstufung auf der EDSS Skala (Expanded Disability Status Scale) von anfangs durchschnittlich 8,2 sank auf schließlich 4. Zudem traten innerhalb dieses Zeitraumes keine Schübe auf. [191]

Für AZA gilt eine Anfangsdosis von 50mg/d, die jede Woche um 50 mg gesteigert wird, bis die Zieldosis von 2,5-3 mg/kg Körpergewicht (KG) erreicht ist. Die Anfangsdosis von Prednisolon beträgt 1 mg/kg KG tgl. Bei Wirkungseintritt von

AZA, der sich in einer Reduktion der Leuko- bzw. Lymphozytenzahl und einer Erhöhung der MCV bemerkbar macht (das ist meist nach 1-6 Monaten der Fall), soll Prednisolon um 5 mg wöchentlich reduziert werden, bis schließlich alternierend 60 mg und 0 mg verabreicht wird. Danach wird alle 3 Wochen eine Reduktion um 5 mg empfohlen. Bei manchen Patienten muss eine niedrig dosierte Dauertherapie (5-15 mg/d) beibehalten werden. Im ersten Monat wird das Blutbild wöchentlich kontrolliert, im 2. und 3. Monat 14-tägig und ab dem 4. Monat monatlich. Leberfunktionskontrollen sind monatlich vorgesehen. Das Therapieziel ist: Leukozytenzahl $>3500/\mu\text{l}$ und Lymphozyten zwischen 600 und $1000/\mu\text{l}$. [192]

Analog zur Myasthenia gravis Therapie wird die Therapiedauer für AZA mit 5 Jahren angegeben. [4]

1.7.2.2 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid (CYC, Endoxan[®]) gehört zu den Stickstofflost-Derivaten, einer Untergruppe der Alkylierenden Zytostatika und wirkt sowohl auf B- wie auch T-Lymphozyten. [4] Durch Alkylierung von Nucleinsäuren kommt es zu multiplen DNA-Veränderungen (Vernetzung von DNA-Strängen = Cross-link-Bildung, abnorme Basenpaarung, Spaltung von DNA-Ketten usw.). Dadurch wird die Nucleinsäure-Reduplikation und damit die Zellteilung beeinträchtigt. Das Prodrug wird erst im Organismus in die eigentliche Wirkform umgewandelt. Als besondere Nebenwirkung ist die Schädigung des Urothels zu nennen (hämorrhagische Zystitis, Induktion von Blasenkarzinomen); dem wird durch die Gabe von Natrium-2-mercaptoethansulfonat (MESNA) entgegengesteuert. [193]

Die Dosis in der Behandlung der NMO wird mit 7-25 mg/kg monatlich für die Dauer von insgesamt 6 Monate angegeben.

Es existieren einige wenige Fallberichte, in denen die Wirksamkeit von CYC bei NMO Patienten, welche zusätzlich an anderen Autoimmunerkrankungen wie SLE oder SS leiden, beschrieben sind. Bei einer 40jährigen Patientin mit NMO und SLE trat bei Behandlungsversuchen mit Cortison, IVIG, Mycophenolat mofetil, Tacrolimus, niedrigdosiertem CYC und Rituximab keine Besserung ein. Mit Infusionen von hochdosiertem CYC (2g/d für 4d) konnte das weitere Auftreten von Schüben verhindert werden. [194] Eine 11jährige Patientin mit NMO und SS

wurde mit Plasmapherese, Cyclophosphamid und Cortison behandelt, wodurch sich ihre Sehfähigkeit besserte. [195]

1.7.2.3 Mitoxantron

Mitoxantron (Ebexantron[®], Novantron[®]) ist ein synthetisches Anthrachinon-Derivat. Als häufige Nebenwirkung wird in der Literatur die Cardiotoxizität (verminderte systolische linksventrikuläre ejection fraction LVEF und/oder Herzinsuffizienz) genannt. [196, 197]

In einer 2-jährigen prospektiven Studie, durchgeführt von Weinstock-Guttman et al., konnte die Wirksamkeit von Mitoxantron bei NMO-Patienten gezeigt werden. Die 5 teilnehmenden Patienten erhielten zunächst über einen Zeitraum von 6 Monaten monatliche Infusionen mit Mitoxantron (12 mg/m²), anschließend 3 weitere Infusionen jeden 3. Monat. 2 Patienten erlitten Schübe, welche in den ersten 5 Monaten nach Beginn der Behandlung auftraten. Bei 4 Patienten verbesserte sich die Symptomatik. Bei einer Patientin verschlechterte sich die LVEF von 60% auf 44% unter Mitoxantrontherapie. [198, 199] Kim et al. beschrieben eine verminderte annualisierte Schubrate bei 75% der Patienten unter Mitoxantrontherapie. Die Hälfte der Patienten wurde schubfrei, alle Patienten erfuhren eine Verbesserung oder Stabilisierung ihrer Symptome und während des 41 Monate dauernden follow-ups traten keine schweren Nebenwirkungen auf. [200]

1.7.2.4 Mycophenolat mofetil

Mycophenolat mofetil (MMF, Cellsept[®], Mefenax[®]) ist ein Prodrug und wird im Körper zu Mycophenolsäure umgewandelt. Diese ist ein selektiver, nichtkompetitiver und reversibler Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase II, ein Schlüsselenzym bei der De-novo-Synthese von Purinen, auf die v.a. proliferierende T- und B- Lymphozyten angewiesen sind, während andere Zellen einen großen Teil ihrer Purine wiederverwenden können (salvage pathways). [201-203] Der Wirkungseintritt von MMF ist nach 3-9 Monaten zu erwarten. [203] Als Nebenwirkungen können auftreten: Bauchschmerzen,

Diarrhoe, Pneumonie, Harnwegsinfekte (HWI), Sepsis, Leukopenie sowie eine dosisabhängige Anämie. Das Risiko für die Entstehung von Lymphome und Hautkrebs ist erhöht. [203-206]

Jacob et al. berichteten in einer retrospektiven Analyse von 24 Patienten mit NMO oder NMOSDs, welche mit MMF (2000 mg/d) behandelt wurden. Dabei kam es bei 19 von 24 Patienten (79%) zu einer Reduktion der Schubfrequenz und in 91% wurde eine Verbesserung oder Stagnation des Behinderungsgrades festgestellt. [207] Ein Fallbericht beschreibt ein 9jähriges Mädchen, welches unter AZA und Cortison schwere Schübe erlitt, jedoch nach einer Umstellung auf MMF im 2-Jahres-follow-up beschwerdefrei blieb. [208]

Die Dosierung von MMF ist am Beginn 2x500 mg, nach einer Woche 2x1000 mg. Blutbildkontrollen sind im ersten Monat wöchentlich, im 2. und 3. Monat 14-tägig und ab dem 4. Monat monatlich durchzuführen. [192]

1.7.2.5 Rituximab

Rituximab (Mabthera[®]) ist ein chimärer monoklonaler Antikörper gegen das B-Zell-Oberflächenantigen CD20. Chimäre Ak bestehen aus einem antigenbindendem Fab-Anteil der Maus und einem humanem Fc-Anteil. Das CD20-Antigen ist ein Ca²⁺ permeabler Kationenkanal und wird ausschließlich von Prä-B-Zellen und malignen Tumorzellen exprimiert. Rituximab führt zur Depletion von B-Zellen; der genaue Mechanismus ist noch unklar. Diskutiert wird unter anderem eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC). Dabei bindet Rituximab an das CD20- Antigen einer B-Zelle und dieser Komplex markiert die Zelle somit zur Vernichtung durch Makrophagen, Monozyten und NK-Zellen. Die Zelllyse könnte auch durch Aktivierung von Komplementfaktoren (CDC, komplementvermittelte Zytolyse) hervorgerufen werden. Weiters könnte die Apoptose ausgelöst werden. [209]

Im Jahr 1997 wurde Rituximab erstmals für die Behandlung von CD20+ Non-Hodgkin-Lymphomen und später auch für rheumatoide Arthritis eingesetzt.

In einem Bericht von 2005 wurden die bis dahin bekannten Nebenwirkungen bei Patienten mit Tumoren und rheumatoider Arthritis zusammengefasst: Bei 84% der Patienten traten demnach während der Rituximabtherapie (375 mg/m² 1x wöchentlich für 4 Wochen) oder innerhalb der darauffolgenden 30 Tage Nebenwirkungen (NW) auf. Bereits während der ersten Infusion zeigten sich bei 71% der Patienten NW wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Asthenie und Kopfschmerzen. Weiters wurde von Hypotension, Bronchospasmen, Rhinitis, Pruritus, Hautausschlag, Urticaria, Hitzewallungen und Angioödem berichtet. Diese schweren „Infusionsassoziierten Reaktionen“ sind auf eine Freisetzung von Zytokinen (TNF- α , IL-6, IL-8, IFN- γ) zurückzuführen (Cytokin release syndrome) und wurden in der Anwendung in der Hämatologie beobachtet. Sie treten innerhalb von Minuten nach Start der Infusion auf. Um diese Reaktionen zu verhindern, werden als Prämedikation Antipyretika, Antihistaminika und Steroide verabreicht. Eine meist transiente Thrombozytopenie wurde bei 9% und eine Neutropenie bei 14% beobachtet. Zu einer schweren Sepsis kam es nur in 1-2% der Fälle. [210]

Die durch eine Reaktivierung einer latenten Infektion mit dem JC-Virus verursachte Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist in Einzelfällen beschrieben worden. [209] Carson et al. berichteten z.B. von 57 Patienten mit dieser Nebenwirkung; 51 verstarben, eine überwiegende Anzahl (n=52) hatte ein Lymphom als Grunderkrankung. [211, 212] Erstsymptome können Paresen, Visusminderung, kognitive Beeinträchtigungen, Persönlichkeitsveränderungen, Demenz und epileptische Anfälle sein. [213]

Weiters ist kürzlich ein Auftreten des posterior reversiblen Enzephalopathie Syndroms bei einer NMO-Patientin 24 Stunden nach Rituximabgabe aufgezeigt worden. Die Autoren weisen darauf hin, dass PRES einem Schub sehr ähnlich sehen kann. [59]

Die Depletion der CD20+-B-Zellen im peripheren Blut hält für 2-6 Monate an, die Level steigen innerhalb von 12 Monaten wieder auf das Niveau vor der Therapie. Die für das Monitoring berücksichtigten CD19+-B-Zellen sind bei der Studie von Jarius et al. nach 250-350 Tage nach der letzten Rituximabinfusion wieder messbar geworden. Daher sind fixe Therapieintervalle nicht sinnvoll, sondern es

muss jeweils individuell aufgrund der FACS-Analysen der peripheren CD19+-B-Zellen eine erneute Gabe erwogen werden. [115, 210]

In einer Fallserie mit 8 Patienten und einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von einem Jahr dokumentierten Cree et al. erstmals im Jahr 2005 die Wirksamkeit für Rituximab bei der NMO. Die Patienten erhielten 4 Infusionen (375 mg/m^2 1x wöchentlich). Alle 2 Wochen wurde mittels FACS-Analyse die CD19+ B-Zell-Zahl kontrolliert; falls diese messbar waren, wurde den Patienten eine wiederholte Gabe von 1000mg im 2-Wochen-Abstand angeboten. Zu Beginn lag die Schubfrequenz pro Patient bei 2,6/Jahr, unter RTX Therapie traten überhaupt keine Schübe auf. Bei 7 von 8 Patienten verbesserte sich die neurologische Symptomatik. Der mediane EDSS sank von anfangs 7,5 auf letztlich 5,5. [214] 2007 beschrieben auch Capobianco et al. eine Besserung der Beschwerden bei 2 Patientinnen nach Rituximabgabe. [215]

In einer retrospektiven Studie, durchgeführt 2008 in den USA und England, konnte gezeigt werden, dass Rituximab die Schubfrequenz senkt und sich die Behinderung stabilisiert oder verbessert. Die Durchführung basierte auf bestehende Rheumatologie- und Hämatologie- Therapieplänen. Die NMO-Patienten erhielten entweder $375 \text{ mg/m}^2/\text{Woche}$ i.v. für 4 Wochen oder 2x 1000mg mit einem dazwischenliegendem 2-wöchigen Intervall. Nach 19 Monaten lag bei den 25 Patienten die durchschnittliche Rückfallsrate pro Jahr bei 0 (0-3,2), im Gegensatz zu 1,7 (0,5-5) vor Beginn der Rituximabtherapie. Der durchschnittliche EDSS verbesserte sich von anfangs 7 auf 5 am Ende des follow-ups. Der neurologische Befund besserte sich bei 80% der Patienten. Bei 20% traten Infektionen auf. [216]

1.7.3 Unterstützende und Symptomatische Therapie

Unterstützende Maßnahmen und Symptomatische Therapien sind eine essentielle Komponente im gesamten Management der NMO und sollen eine Reduzierung der Symptome, welche die motorischen Fähigkeiten und die Lebensqualität beeinträchtigen, bewirken. [4] Da keine speziellen Studien für die symptomatische

Therapie der NMO existieren, werden die vorhandenen Erfahrungen bei der MS-Therapie genutzt. [4]

Demnach werden im Folgenden einige von der deutschen Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) beschriebenen Behandlungsmethoden auszugsweise aufgezählt: [217]

- Spastik:
 - regelmäßige und intensive Physiotherapie
 - zusätzlich orale Antispastika: Baclofen, Tizanidin, Gabapentin
 - Botuliniumtoxin bei lokaler Spastik
 - kontinuierliche intrathekale Infusion von Baclofen (implantierbare Pumpe)

- MS-bedingte Schmerzsyndrome:
 - bei schmerzhaften Missempfindungen: trizyklische Antidepressiva und Antikonvulsiva: Amitriptylin oder Carbamazepin
 - aufgrund Fehlhaltungen: Physiotherapie

- Neurogene Blasenfunktionsstörungen:
 - Medikamentöse Therapie:
 - Substanzen zur Verbesserung der Blasenentleerungsfunktion (Anticholinergika: Oxybutynin, Tolterodin, α -Blocker: Alfuzosin, Tamsulosin, Antispastika: Baclofen)
 - Verringerung der Nykturie: Desmopressin
 - Akuter HWI: nach Antibiotogramm
 - Vermeidung von Infektrezidiven durch Dauerkatheter: Methenamin, Methionin
 - Beckenbodentraining
 - Einmalkatheterisierung

1.8 Einzelfälle

Ein typischer NMO-Fall: Cox et al. schrieben detailliert über die Krankengeschichte einer 29jährigen Patientin: 1993 erlitt diese Patientin ihren ersten Schub, damals eine TM mit einer spastischen Tetraparese. Weitere TM-Schübe folgten 3-4mal in jährlichen Abständen. 1998 trat erstmals eine simultane bilaterale ON auf; in den folgenden 2 Jahren kam es alle 3-4 Monate zu ON-Schüben. Sie erhielt sowohl Interferon β -1a (wegen des Verdachts auf MS) als auch Methotrexat und Prednisolon. Unter dieser Therapie blieb sie 2 Jahre schubfrei. Danach traten schwerere Schübe auf, die auch erstmals nicht therapiebedingt oder spontan wie bei früheren Ereignissen zur vollständigen Remission führten, sondern nun zu bleibenden Behinderungen führten, sodass die Patientin mehrere Monate bettlägrig war. Die bis zu diesem Zeitpunkt angedachte MS-Diagnose wurde aufgrund mehrerer Überlegungen verworfen: Die Patientin zeigte keinerlei andere klinische Symptome außer solche, die auf eine RM- und N. opticus- Beteiligung hinwiesen und es wurden keine OKB detektiert. Andere mögliche Diagnosen wie SLE, APS, SS und Sarkoidose konnten ebenfalls ausgeschlossen werden. Die MRT-Bildgebung zeigte 1993 RM-Veränderungen von C3 bis Th2 reichend, im Jahr 2004 eine T2-Läsion von C1 bis C4. Hirnläsionen zeigten sich nie. Nachdem die Diagnose NMO gestellt wurde, erhielt die Patientin eine Plasmapheresetherapie und AZA. Daraufhin stellte sich eine Besserung der neurologischen Symptomatik ein und im folgenden 24 Monate follow up traten keine weiteren Schübe auf. Damals, im Jahr 2005, war es gerade möglich geworden, das Patientenserum auf NMO-IgG an der Mayo Clinic testen zu lassen; bei dieser Patientin wurde dies auch veranlasst und letztlich eine Seropositivität festgestellt. [218]

Ein Kind mit NMO und anderen Auto-Ak: Chia et al. berichteten von einem 10jährigen Mädchen aus Taiwan: Bereits mit 6 Jahren hatte es eine ON, mit 8 Jahren eine Myelitis. Nun trat eine weitere LETM-Attacke auf (C6-Th5). ANA-Titer war erhöht, sie war seropositiv für anti-Sm und anti-RNP. OKB waren nicht vorhanden, NMO-IgG schon. Nachdem ein weiterer LETM-Schub unter niedrigdosiertem Prednisolon aufgetreten war, erhielt die Patientin eine

immunsuppressive Langzeittherapie mit CYC, da aufgrund der Autoantikörper ein SLE vermutet wurde. Als sie dieses aufgrund von NW absetzte, kam es wieder zu Rezidivmyelitiden. Daraufhin erhielt sie 6 Monate lang CYC und Prednisolon. Danach blieb sie während des 6monatigen follow up's schubfrei. [219]

NMOSD:

Chan et al. beschrieben 2 Patienten mit LETM und Hirnstammeteiligung. [220]

Andere Autoren berichteten von einer Patientin mit einer rezidivierenden ON, die 25 Jahre nach der Erstmanifestation den ersten Myelitisschub erlitt. Dies ist laut den Autoren das längste Latenzintervall zwischen einer Index-ON und der folgenden Myelitis. [221]

Bergamaschi et al. führten den Fall einer NMO-Patientin an, deren MRT-Befund erst nach 3 Jahren seit Beginn bei einer Myelitis NMO-typische Läsionen zeigte. Bis zu diesem Zeitpunkt waren häufig Symptome von ON und Myelitisrezidiven aufgetreten ohne dass dies im MRT bestätigt werden konnte. NMO-IgG blieben bei dieser Patientin stets negativ. [222]

Nakayama-Ichihama et al. stellten die Krankengeschichte einer japanischen NMOSD-Patientin mit einer Multi-Organ-Schädigung vor: Neben einer LETM und AQP4-Ak Seropositivität zeigte sie Hämatom des M.rectus femoris bds., ADH war erhöht, auch an ARDS erkrankte sie. Dies alles wurde von den Autoren auf das Vorkommen von AQP4 im Skelettmuskel, Hypothalamus und Lungengewebe zurückgeführt. [223]

Andere Manifestationen: Eine Patientin, die als Erstsymptom ihrer NMO-Erkrankung eine Narkolepsie zeigte, wurde von Baba et al. beschrieben. [224] Den ersten Patienten mit NMO und psychiatrischen Symptomen sowie einer Polydipsie dokumentierten Woolley et al.; sein Zustand besserte sich mithilfe einer Rituximabtherapie. [225]

A/E: 2 NMO-Patienten mit Glutensensitiver Enteropathie wurden von Jacob et al. erstmals beschrieben. [226] Auf eine Koexistenz dieser beiden Erkrankungen wiesen auch Jarius et al. hin. [227]

Zwei Neugeborene, deren Mutter NMO hatte, litten an einer „transienten neonatalen Myasthenia gravis“. [228] Eines der Kinder wurde genauer untersucht:

AQP4-Ak wurden nicht entdeckt, Ak gegen AChR wurden hingegen gefunden (diese waren auch bei Mutter festgestellt worden, sie zeigte jedoch keine Symptome einer MG).

Nasir et al. berichteten von einer 48jährigen Patientin mit NMO und SLE. 3 Jahre nach der Erstdiagnose SLE trat bei der Patientin erstmals ein LETM-Schub auf. Nach 3 weiteren Rezidiven konnte jeweils mit MP eine vollständige Remission der funktionellen Beeinträchtigung erreicht werden. Die SLE Erkrankung blieb klinisch stumm. Gleichzeitig mit dem 5. Myelitisschub trat erstmals eine bilaterale ON auf. Unter Cortisontherapie konnte der ursprüngliche Visus wiederhergestellt werden, die Myelitis führte diesmal aber zu schwereren motorischen- und Sphinkter-Störungen. Da der SLE weiter stumm blieb, wurde keine immunsuppressive Therapie gestartet. Erst nach dem 13. Schub wurde CYC verabreicht. Aufgrund eines in weiterer Folge aufgetretenen Leiomyosarkoms der Harnblase wurde diese Therapie beendet. Nach 11 Jahren erlitt sie im Kontext eines HWI den 15. Schub. Diese Attacke war schwerer als alle bis dahin aufgetretenen: Es kam innerhalb von 12 Stunden zu einem rapiden Fortschreiten bis hin zu einem Auftreten einer Paraplegie. Der Visus hatte sich im Laufe der Jahre ebenfalls verschlechtert (20/40). Der NMO-IgG-Ak-Test war positiv. Während der Wartezeit auf eine positive Rückmeldung ihrer Krankenversicherung für den Start der Rituximabtherapie erlitt sie 2 weitere LETM-Schübe. Nach dem Abklingen des 17. Schubes erhielt sie nun 2 Rituximabgaben im Intervall von 2 Wochen. 3 Monate später kam es jedoch zu einem 18. Schub, der mit Cortison behandelt wurde. Schon nach 1 Monat trat erneut ein Rezidiv auf. Diese letzten beiden Schübe führten zum schweren Verlust der Kraft beider UE und somit zur Rollstuhlabhängigkeit. Die Autoren sind der Meinung, dass bei der rezidivierenden NMO mehr immunologische Mechanismen zur Erkrankung führen als bisher angenommen wurde. Sie sprechen von einem „kindling“ des Immunsystems. Weiters sei neben der humoralen- auch die zelluläre Immunantwort betroffen. Die Autoren weisen darauf hin, dass bei dieser Patientin der SLE keine Symptome zeigte. [229]

Der 2. ähnliche Fall wird von Pellkofer et al. beschrieben. Auch diese Patientin hatte einen SLE und erlitt sogar 31 Schübe einer NMO. Bei ihr wurde der SLE

bereits in der Kindheit diagnostiziert und damals mit Cortison, Chloroquin und AZA erfolgreich behandelt. Im Alter von 44 Jahren kam es zum erstmaligen Auftreten einer ON. Mehrere weitere Schübe (ON und Myelitis) folgten, der AQP4-Ak-Test war positiv und trotz Therapie mit Interferon, AZA oder CYC erlitt sie alle 4 bis 6 Wochen weitere Rezidive. Nach 6 Jahren erhielt sie die erste Rituximabgabe. (Der EDSS war bei 6,5). Dies führte zwar zu einer Reduzierung der Schwere der Schübe, die Frequenz blieb jedoch gleich hoch. Alle 6 Monate erhielt diese Patientin Rituximab, trotzdem traten innerhalb zweier Jahre 15 weitere Rezidive auf (4 ON, 11 Myelitiden). Daraufhin wurde zusätzlich Methotrexat eingeleitet, was zu einer gewissen Stabilisierung der Erkrankung mit nur einem Schub innerhalb von 9 Monaten führte. Insgesamt hatte diese Patientin 31 Schübe (9 ON, 22 Myelitiden) innerhalb von 8,5 Jahren erlitten. Die Autoren sind der Ansicht, dass Patienten mit NMO und SLE eine höhere Schubfrequenz haben und eine Monotherapie mit RTX aufgrund mehrerer pathogener Mechanismen bei ihnen nicht ausreichend sei und schlagen eine kombinierte Immuntherapie vor. [230] Birnbaum und Kerr meinen auf diesen Fallbericht beziehend, dass die Komplement-medierte Lyse von pathogenen B-Zellen bei SLE-Patienten erschwert sein könnte. Sie beschreiben mehrere mögliche Mechanismen, welche bereits bei der rheumatoiden Arthritis beschrieben wurden, die zu einer erschweren Wirksamkeit der Rituximab-Monotherapie bei diesen Patienten führen. Bei SLE-Patienten mit NMO könnten die anti-Ro/SSA-Ak und Lupusantikoagulans als Marker der Myelitisschübe verwendet werden. Rituximab wirkt nicht auf die zelluläre Immunantwort, welche bei schubförmigen Verläufen der NMO eine große Rolle spielen dürfte. Eine Kombination aus mehreren Immunsuppressiva in solchen Fällen würde einerseits die zelluläre Autoimmunität besser behandeln und andererseits die systemische Entzündung effektiver reduzieren, welche möglicherweise zu einem Überleben von Autoreaktiven B-Zellen an bestimmten Orten des Immunsystems (Lymphknoten) führt. [230]

NMO-IgG im Liquor: Klawiter et al. berichteten von 3 NMOSD-Patienten (LETM), bei denen NMO-IgG im Serum nicht nachgewiesen werden konnte, jedoch im Liquor positiv war. Bei NMO-IgG Seronegativität schlagen diese Autoren eine Testung des Liquors vor. [231]

Hyper-CK-ämie: Suzuki et al. fanden in den Krankengeschichten von 3 von insgesamt 733 Patienten Episoden von transienten Hyper-CK-ämien, welche jeweils einige Wochen vor Beginn der NMO auftraten. [232]

Paraneoplastischer Kontext: Eine 63jährige Patientin mit metastasierendem Mammakarzinom in der Vorgeschichte erlitt LETM-Schübe und wurde positiv auf AQP4-Ak getestet. [233] Im selben Jahr (2008) beschrieben Pittock et al. in ihrer retrospektiven Fallserie Patienten, die zufällig positiv auf NMO-IgG getestet wurden und eine Neoplasie hatten. [128]

Balo's konzentrische Sklerose: Graber et al. berichteten von einem NMO-Patienten mit einem abnormalen Schädel-MR-Bild: Es zeigte sich eine 2,2x1,6x1,8 cm große Läsion im Hirnstamm mit konzentrischen Ringe, welche abwechselnd hyper- und hypointens waren. [234] Matsuoka et al. zeigten einen AQP4-Verlust bei 4 Patienten mit der Balo-Erkrankung. [235]

2 Methoden

Für die Literaturrecherche wurde in der wissenschaftlichen Datenbank PubMed nach Ergebnissen für die Stichwörter „neuromyelitis optica“ und „Devic syndrome“ gesucht.

Für den zweiten Teil, der Fallserie, wurden retrospektiv Daten von NMOSD-erkrankten Patienten, die an der Univ.-Klinik für Neurologie Graz behandelt wurden, mithilfe des Krankenhausinformationssystems MEDOCS erhoben: Damit war es möglich Arztbriefe, Ambulanzberichte, Labordaten sowie mittels PACS die MR Bilder aufzurufen.

3 Ergebnisse - Fallserie

Bei dieser Fallserie sind 9 Patienten - 8 Frauen und 1 Mann - welche an der Univ.-Klinik für Neurologie Graz vorstellig wurden, beschrieben. Sie haben eine Erkrankung aus dem Spektrum der Neuromyelitis optica. Die Mehrzahl (n=7) ist derzeit über 60 Jahre alt und nur 2 sind jünger (40 bzw. 27 Jahre). 5 haben das Vollbild einer NMO, 4 eine LETM. 7 haben einen schubförmigen Verlauf. Bei 3 wurde jeweils nur die Erstmanifestation (in allen Fällen war dies eine Myelitis) dokumentiert, deshalb haben sie derzeit einen monophasischen Verlauf. Die genauen Angaben aller Patienten (Geschlecht, Alter, Diagnose, AQP4-Ak, andere Ak, Rezidive, Therapie) sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

3.1 Tabelle

Tabelle 6: Patientenübersicht

Pat.	m/w	Alter		Diagnose (Besonderheiten)	AQP4-Ak		Andere Auto-Ak	Rezidive		Schub- therapie	Langzeittherapie
		derz.	Erstm.		Oxf.	Inn.					
1	w	71	69	LETM (typisch rezidivierende Myelitis)	pos.	pos.	ANA, ds-DNA, Cardio- lipin, β ₂ -Glyko- protein	1.	04/2009	Cort.	
								2.	10/2009	Cort.	Ritux.: 23.10.2009 Ritux.: 03.08.2010
2	w	71	66	NMO (Idiosynkrasie bei AZA)	pos.			1.	01/2006	Cort., PE	AZA: Apr. 2006
								2.	02/2010	PE	AZA: Feb. 2010
								3.	04/2010	Cort., PE	Ritux: 18.05.2010
3	w	73	72	LETM + INO (Atypisches MR)	pos.	pos.	Ro, ANA, ENA	1.	03/2010	PE	Ritux: 29.04.2010
4	w	71	57	NMO bei SLE	pos.		Ro, ANA	1.	1996		
								2.	11/2002	Cort.	CYC
								3.	06/2004	Cort.	CYC
								4.	07/2004	Cort.	CYC
								5.	08/2005	Cort.	CYC Ritux: 08.12.2005 08.03.2006
								6.	01/2007	Cort.	25.01.2007 05.06.2007
								7.	12/2007	Cort.	16.04.2008 24.06.2009
								8.	04/2010	Cort.	20.04.2010
								9.	08/2010	Cort.	
5	w	63	54	NMO (ON+LETM)	n.b.			1.	2001		AZA: Beginnzeitpunkt: n.b.
								2.	04/2005	Cort.	
								3.	07/2005	Cort.	
								4.	09/2005	Cort.	
								5.	01/2006	Cort.	
								6.	08/2006	Cort.	
								7.	03/2007	abgelehnt	
								8.	05/2007	Cort.	
								9.	07/2008	Cort.	
6	w	40	21	NMO (ON+LETM)	n.b.			1.	05/1992	Cort.	AZA seit Dez. 1992
								2.	12/1992		
								3.	05/1996		
								4.	07/1996		
								5.	07/2000		
								6.	02/2001		
								7.	09/2002		
								8.	07/2005		
								9.	07/2006		
								10.	10/2006	Cort.	
								11.	12/2006	Cort., PE	
								12.	08/2010	Cort.	
7	w	74	64	NMO (ON+LETM)	n.b.			1.	03/2001		
								2.	11/2002		
								3.	12/2003		
								4.	08/2004		
								5.	10/2006	Cort.	
								6.	02/2007	Cort.	
8	m	27	23	LETM		negativ		1.	10/2007	Cort.	AZA seit 07.11.2007
9	w	69	66	LETM	pos.		Thyreog- lobulin	1.	04/2008	Cort., PE	AZA seit Jul. 2008

Cort. = Cortison, derz. = derzeitiges Alter, Erstm. = Alter bei Erstmanifestation, Inn. = Labor in Innsbruck, INO = Internukleäre Ophthalmoplegie, m/w = männlich/weiblich, n.b. = nicht bekannt, Oxf. = Labor in Oxford, Pat. = Patient, PE = Plasmapherese, pos. = positiv, Ritux. = Rituximab

Im Folgenden sind die Krankengeschichten von 4 Patienten genauer beschrieben. Sie zeigten einerseits einen typischen Verlauf einer NMOSD (Patientin1) und andererseits besondere - teils noch nicht in der Literatur dokumentierte - Aspekte der NMOSDs: Bei Patientin 2 traten Nebenwirkungen bei der Langzeittherapie mit einem Immunsuppressivum auf, Patientin 3 zeigte ein atypisches Schädel-MR und Patientin 4 hatte eine hohe Anzahl an Schüben der Erkrankung bei zusätzlicher SLE-Erkrankung.

Im Anschluss werden die Krankengeschichten der 5 anderen Patienten kurz vorgestellt.

3.2 Patientin 1

Im April 2009 wurde die 70jährige Patientin erstmalig in der Universitätsklinik Graz vorstellig. Sie berichtete von gürtelförmigen Schmerzen im Bereich der BWS, die seit einem Monat andauerten. Weiters zeigte sich seit vier Tagen eine diskrete Paraparese (Kraftgrad (KG) 4 nach MRC-Scala Hüftbeuger rechts (re), KG 3-4 linke (li) untere Extremität (UE)) sowie eine Temperatur- und Schmerzempfindungsstörung im Bereich des Stammes rechts (Th10) und der gesamten rechten UE.

Miktion und Defäkation wurden als unauffällig angegeben.

Abbildung 1: Pat. 1: WS-MRT (sagittal): T2w: Th4-Th10



Abbildung 2: Pat. 1: WS-MRT (transversal): T2w

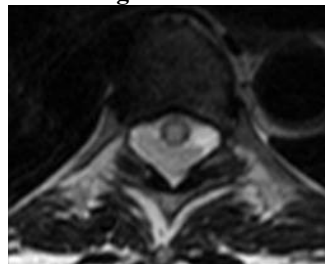
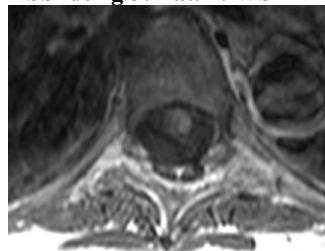


Abbildung 3: Pat. 1: WS-MRT (transversal): GD+



In der MRT der gesamten WS zeigte sich eine ausgedehnte Signalhyperintensität im Myelon von Th4 bis Th10 reichend. Die Läsion nahm fleckig Kontrastmittel auf. Diese Veränderungen sprachen für das Vorliegen einer Myelitis transversa acuta. Ein Schädel-MRT war unauffällig. Eine augenärztliche Untersuchung lieferte keinen Hinweis für eine ON.

In der isoelektrischen Fokussierung (IEF) zeigten sich spiegelbildliche oligoklonale Banden im Liquor und im Serum, wobei im Hygienebefund des Liquor jedoch keine intrathekale Antikörperbildung gegen *Borrelia burgdorferi* nachweisbar war. Unter systemischer Cortisongabe und Antibiotikagabe kam es zu einer Regression der intramedullären Läsionen. Die Patientin gab eine diskrete Besserung des Temperatur- und Schmerzempfindens an und konnte ohne manifeste Paresen zur Rehabilitation entlassen werden.

Bei Patientin 1 waren im Labor einige Autoantikörper nachweisbar: Ak gegen dsDNA, ANA, Anticardiolipin und β 2-Glykoprotein-Ak. Dadurch auf eine mögliche NMO aufmerksam gemacht, erfolgte ein AQP4-Ak-Test, welcher im Mai 2009 positiv war. Die Diagnose einer transversen Myelitis aus dem Spektrum der NMO (NMOSD) ohne Beteiligung des N. opticus wurde gestellt.

Eine dauerhafte Immunsuppression wurde zu diesem Zeitpunkt von der Patientin abgelehnt.

Ein halbes Jahr später, im Oktober 2009, suchte Patientin 1 die Ambulanz der Neurologie aufgrund eines erneut beginnenden Sensibilitätsverlustes am linken Bein, insbesondere am Oberschenkel und einer zunehmenden Schwäche des rechten Beines, auf. Der Gang war breitbasig ataktisch. Die Hypästhesie bestand ab Th11. Weiters klagte die Patientin über einen imperativen Harndrang. Die durchgeführte MR-Untersuchung der BWS bestätigte mit dem Bild einer KM-aufnehmenden intramedullären Läsion von Th5 bis Th9 reichend die Verdachtsdiagnose einer Rezidivmyelitis. Die eingeleitete Cortisontherapie bewirkte eine Besserung des Miktionsverhaltens sowie der Parese (KG 5 im linken Bein, KG 4 im rechten Bein). Die erste Gabe von Rituximab i.v. zur Langzeittherapie erfolgte am 23.10.2009. Die FACS-Analyse (fluorescence-activated cell sorter) des peripheren Blutes ergab am 17.05.2010 0,3% CD19+ Zellen. Die zweite Gabe von Rituximab i.v. war am 03.08.2010.

3.3 Patientin 2

Die Erstdiagnose NMO wurde bei dieser Patientin im Jänner 2006 gestellt. Sie klagte damals über eine zunehmende Visusverschlechterung am linken Auge mit einem Gesichtsfelddefekt, lediglich Konturen und Schatten konnten von der Patientin noch wahrgenommen werden.

Im April 2006 verspürte sie Schmerzen im Lumbosakralbereich, Missempfindungen (Dys-, -Parästhesien) in beiden Beinen, schließlich kam es zu einer Beinschwäche bds mit Gangverschlechterung. Während des stationären Aufenthaltes in einem peripheren Krankenhaus wurden in einer MR Untersuchung mehrere Gliaplaques in der Höhe C1, C2 und Th 10 und 11 festgestellt. Die daraufhin durchgeführte hochdosierte Cortisontherapie brachte jedoch keine Verbesserung, sondern sogar eine weitere klinische Verschlechterung mit zunehmender Gangstörung bei proximal betonter Schwäche der UE und Missempfindung auch in den Händen sowie eine Reithosenhypästhesie. Wegen ausgeprägter Restharnsymptomatik wurde ein Dauerkatheder notwendig. Trotz einer dreimaligen Plasmapherese entwickelte sich eine zusätzliche Stuhlinkontinenz. Eine leichte Verbesserung brachte eine fünftägige Therapie mit Intraglobulin F. Als Dauertherapie wurde mit AZA und Cortison begonnen. Im Februar 2010 wurde die inzwischen 71jährige Patientin an der Universitätsklinik für Neurologie vorstellig. Sie präsentierte sich mit einer Myelitis transversa acuta C1–C5 mit Nackenschmerz, leichter motorischer Schwäche an beiden OE, Hyper-/Dysästhesien distal ab Ellbeugen sowie einem progredientem sensiblen Level ca. Th10. An den UE bestand eine diskrete Paraspastik als Restsymptomatik (die Patientin war mit Krücken gehfähig (KG 4)), sowie eine Blasen- und Mastdarmschwäche. Weiters bestand seit 2006 eine Amaurosis li.

Bei der neurologischen Untersuchung zeigte sich ein Absinken im Arm-Vorhalte-Versuch und im Bein-Vorhalte-Versuch bds. Ferner war der Finger-Nase-Versuch dysmetrisch (re > li), der Knie-Hacken-Versuch bds. hochgradig ataktisch.

Das Rezidiv war unter einer 2jährigen Cortison-Dauertherapie aufgetreten. AZA wurde 4 Jahre zuvor aus nicht genau eruierbaren Gründen (die Patientin gab damals ein „Unwohlsein“ an) abgesetzt. Leberschädigung und Knochenmarkdepression waren aber nicht aufgetreten. Da die Patientin einer Rituximabtherapie ablehnend gegenüberstand, wurde eine AZA-Langzeittherapie

mit gleichzeitiger Cortisongabe für drei Wochen mit anschließendem Ausschleichen und begleitender Gastroprotektion und Osteoporoseprophylaxe begonnen. In weiterer Folge kam es innerhalb eines Monats zu rezidivierenden Fieberschüben (bis 39°C v.a. abends) und einem Harnwegsinfekt, welcher mit Antibiotika (Xiclav oder Amoxicillin) behandelt wurde. Gleichzeitig wurde AZA abgesetzt. Nachdem die Patientin nach drei Tagen fieberfrei wurde, wurde die AZA Therapie (3x 50 mg/d) wieder eingeleitet. Am selben Tag traten erneut Fieberschübe auf. Die diagnostische Abklärung kam zu keinem Auslöser: Die pulmonologische Abklärung brachte keinen Herdnachweis, die Blutkulturen waren negativ, das CT von Hals, Thorax, Oberbauch und Becken zeigte keine maligne Erkrankung, in der gynäkologischen Untersuchung fand sich kein Malignom.

Eine Infektion als NW von AZA nach eintägiger Wiedereinleitung konnte ausgeschlossen werden, da AZA insgesamt erst zwei Monate eingesetzt bzw. zwischendurch auch abgesetzt wurde und dieses Medikament erst nach ca. 3 Monaten immunsuppressiv wirksam wird. Als seltene NW gelten Fieber und Schüttelfrost. Deshalb wurde AZA abgesetzt.

Die Patientin erlitt im April 2010 ein Myelitisrezidiv (Th11 und 12), die fünftägige Cortisonstoßtherapie brachte keine Verbesserung der Symptomatik, deshalb wurden 6 Plasmapheresenzyklen durchgeführt. Aufgrund der idiosynkratischen NW der AZA Therapie wurde bei der Patientin am 18.05.2010 eine Rituximabtherapie eingeleitet. Im Februar 2010 war der Patientin Blut abgenommen worden; im Labor von Professor Vincent in Oxford wurde eine Seropositivität festgestellt.

„Als Idiosynkrasie bezeichnet man in der Medizin angeborene oder erworbene, z.T. schwer verlaufende Überempfindlichkeiten schon beim ersten Kontakt gegen bestimmte, von außen zugeführte Stoffe, die nicht durch eine Reaktion des Immunsystems hervorgerufen werden (da keine Immunisierung vorausgegangen), sondern durch Fehlfunktion/Nichtfunktion defekter oder Fehlen intakter Enzyme.“

[236]

Idiosynkratische Reaktionen, wie Fieber, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen, die innerhalb der ersten Tage bis Wochen nach Therapiebeginn auftreten, sind bei AZA bekannt. [237-239] 12% der mit AZA behandelten Patienten mit einer neuromuskulären Erkrankung leiden demnach an

grippeähnlichen Symptomen, die sofort nach Absetzen von AZA verschwinden. (Bei einer Reexposition von AZA treten sie wieder auf). [238]

In der Literatur sind ein paar Fälle von Myasthenia gravis Patienten beschrieben, die unter AZA-Therapie derartige Symptome aufwiesen. [240, 241]; für die NMO wäre Patientin 2 der erste diesbezüglich dokumentierte Fall.

3.4 Patientin 3

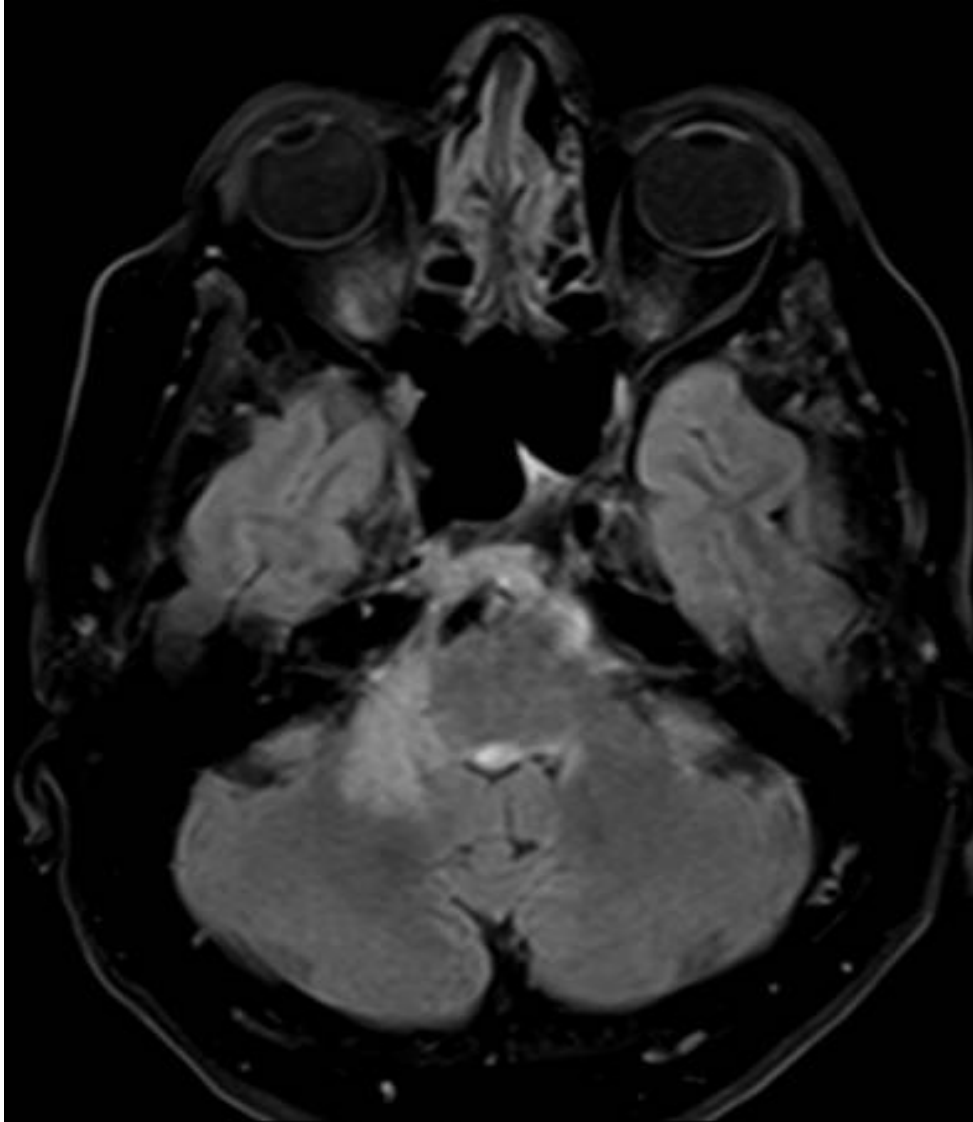
Die Patientin suchte aufgrund einer Visusminderung links, begleitet von Kopfschmerzen und einem Druckschmerz temporal links im Juli 2008 die Erstaufnahme des Universitätsklinikums Graz auf. Die Verdachtsdiagnose Arteriitis temporalis Horton konnte durch eine farbkodierte Duplexsonographie nicht bestätigt werden. Ein durchgeführtes Schädel-MR einschließlich eines Orbita MR's zeigte sich unauffällig. Die klinische Symptomatik war jedoch typisch für eine Arteriitis temporalis, weshalb eine occulta Verlaufsform angenommen wurde. Folglich wurde eine intravenöse Cortisontherapie mit dem Ziel eingeleitet, diese für 1-2 Jahre fortzuführen. Der Temporalisbiopsie-Befund war unauffällig.

Im November 2008 wurde die Patientin wegen einer in erster Linie Cortisoninduzierten depressiven Episode wieder an der Universitätsklinik für Neurologie vorstellig. Zudem klagte sie über Kopfschmerzen, die meist mit Übelkeit einhergingen sowie über Schwindel. In einer neuropsychologischen Testung ließen sich z.T. deutliche selektive kognitive Defizite darstellen, wobei diese am ehesten einem Mild Cognitive Impairment (MCI) entsprachen.

Im Jänner 2010 klagte die Patientin über Übelkeit, Erbrechen und danach auftretende Sehstörungen mit Doppelbildern. Die Untersuchung an der Grazer Augenklinik ergab eine internukläre Ophthalmoplegie (INO) mit einem Down-beat-Nystagmus. Eine Plavix 75 mg Therapie wurde aufgrund des damaligen Verdachts eines ischämischen Geschehens eingeleitet.

Im März 2010 wurde ein Kontroll-MR durchgeführt. Darin zeigte sich ein Neuauftreten eines linearen bis flächigen Enhancements im Bereich des unteren Kleinhirn-Stieles rechts mit geringem Ödem unklarer Ätiologie.

Abbildung 4: Pat. 3: Schädel-MRT: FLAIR



Die daraufhin durchgeführte Lumbalpunktion zeigte eine leichtgradige Pleozytose mit 17 Zellen/ μ l. Eine neurologische Verschlechterung in Form einer Hüftbeugerschwäche links mit KG4 und deutlicher Fallneigung beim Gehen trat zu dieser Zeit auf. Die nach 2 Wochen wiederholt durchgeführte MR-Untersuchung ergab eine Größenzunahme der Läsion. Sie reichte nunmehr vom mittleren bis in den unteren Kleinhirnstiel rechts sowie zusätzlich in die Medulla oblongata dorsolateral links. Nach KM Gabe zeigte sich ein marginales KM-Enhancement um den signalveränderten Bezirk im rechten Kleinhirnstiel und ein weiteres mikronoduläres Enhancement am Boden des 4. Ventrikels linksseitig.

Abbildung 5: Pat. 3: WS-MRT (sagittal): T2w



Abbildung 6: Pat. 3: WS-MRT (sagittal): GD+



Weiters fand sich eine neuaufgetretene intramedulläre Läsion Th1-3 mit randständigem KM-Enhancement. Daraufhin wurde eine 4tägige Cortisonstoßtherapie durchgeführt. Unter dieser Therapie trat eine tiefe segmentale PAE rechts und eine tiefe Beinvenenthrombose auf und es kam auch zu einer weiteren Verschlechterung der neurologischen Ausfallssymptomatik am linken Bein mit KG2-3. Zusätzlich ergab das immunpathologische Serumprofil erhöhte ANA-Titer sowie Ro-AK.

Da keine erneute Cortisontherapie wegen der PAE möglich war, erfolgte eine Plasmapherese über 7 Tage, welche eine deutliche Besserung der Symptomatik brachte. Der Befund der VEP-Bestimmung wies auf einen möglichen stattgehabten demyelinisierenden Schaden des linken Sehnervs hin. Die Diagnose NMO wurde gestellt und mit der Rituximabtherapie im April 2010 zur Rezidivprophylaxe gestartet. Nachträglich wurde die NMO-Erkrankung auch durch eine positive AQP4-Ak-Bestimmung bestätigt.

Pittock et al. beschrieben Läsionen im Bereich des Hirnstammes, des Hypothalamus und um die Ventrikel gelegen als charakteristische MRT-Befunde

bei der NMO. [50] Wobei besonders häufig die Regionen um den 3. und 4. Ventrikel betroffen sind. Weiters berichteten diese Autoren von einer räumlichen Ausdehnung der Läsion um den 4. Ventrikel bis in die Kleinhirnstiele. Bei Patientin 3 tritt jedoch eine isolierte runde Läsion im unteren Kleinhirnstiel auf, die keine Fortsetzung aus den für die NMO typisch betroffenen Hirnstrukturen darstellt.

3.5 Patientin 4

Laut den erhobenen Daten erlitt diese heute 71jährige Patientin bereits 1996 eine Encephalitis mit Myelitis mit spastischer Tetraparese. Seit 1999 ist ein kutaner Lupus erythematodes bekannt, die Patientin zeigte aber während des gesamten Beobachtungszeitraumes an der Univ.-Klinik für Neurologie keine klinischen Symptome dieser Erkrankung. Seit 1998 ist eine Makuladegeneration (re > li) bekannt. 2002 trat eine Schwäche und Gefühlsstörung im Bereich beider UE auf, im MR zeigte sich eine intramedulläre Signalalteration von Mitte Th2 bis Mitte Th3. Die Patientin wurde mit Cortison erfolgreich behandelt und konnte in gebessertem Zustand entlassen werden. Im März 2004 bemerkte die Patientin eine Sehstörung im Sinne eines zentralen Gesichtsfeldausfalles am rechten Auge. An der Augenklinik konnte nicht sicher differenziert werden, ob die Beschwerden von einer bekannten Makulanarbe stammen oder ob es sich um eine Retrobulbärneuritis handelt. In der MR Bildgebung waren mehrere Läsionen, die einer MS entsprechen könnten, ohne pathologisches KM-Enhancement im Sinne aktiver Plaques nachweisbar. Neben der bisherigen Diagnose (autoimmunologisch vermittelte Erkrankung des ZNS bzw. Miteinbeziehen des ZNS bei SLE), kam nun als Differenzialdiagnose auch eine MS in Frage.

Im Juni 2004 trat eine Rezidivmyelitis (Th3-Th4) auf, welche sich in Schmerzen im Bereich der BWS und LWS mit gürtelförmiger Ausstrahlung nach vorne äußerten. Auch kam es zu einem Taubheitsgefühl und Parästhesien sowie Dysästhesien von Th10 abwärts. Die Therapie erfolgte mit Cortisoninfusionen und CYC. Ein Monat später im Juli 2004 trat im MR eine intramedulläre Signalalteration beginnend in Höhe C1 und bis C4/5 reichend mit diskreten KM aufnehmenden Anteilen, neu auf. Das klinische Erscheinungsbild beinhaltete eine zunehmende Schwäche des rechten Beines und des rechten Armes sowie Schmerzen vom Genick in den Arm

ausstrahlend. Die CYC-Therapie wurde weitergeführt und Aprednisolon als Langzeittherapie neu dazugegeben.

Die damals anhaltend bestehende Gangunsicherheit, Feinmotorikstörungen im Bereich der OE sowie ständig vorhandene Kribbeldysästhesien im Bereich beider Beine und Krämpfe im Bereich des linken Beines wurden durch einen Rehabilitationsaufenthalt etwas gebessert (Sie war vollständig gehfähig).

Im August 2005 trat eine Rezidivmyelitis mit initial hochgradiger Paraparese auf. In der Bildgebung zeigte sich eine Myelitis mit punktum maximun C2 bis C4 und Th1 bis Th10. Die Therapie erfolgte durch eine 10tägige Cortisongabe und 3tägige CYC-Gabe. Aufgrund einer aufgetretenen Leukopenie musste CYC im September 2005 wieder abgesetzt werden. Nach einem weiteren Rehabilitationsaufenthalt war die Patientin wieder ohne Gehhilfe zwar unsicher aber doch gehfähig und konnte sich selbst versorgen. Starke krampfartige Schmerzen sowie Gefühlsstörungen im rechten Arm wurden von der Patientin aber angegeben.

Als Langzeittherapie erhielt sie erstmals im Dezember 2005 Rituximab. Eine AQP4-Ak-Bestimmung war positiv. Die nächste Rituximabgabe erfolgte im März 2006 (Zu den FACS-Analysen der CD19+ B-Zellen siehe Tabelle 7). Im Jänner 2007 klagte die Patientin über eine seit 2 Tagen zunehmende Gangunsicherheit und Schwäche der UE sowie Zunahme der vorbestehenden Schmerzsymptomatik im Bereich der gesamten WS. Im MR zeigte sich keine pathologische KM-Aufnahme. Da der Verdacht eines weiteren Rezidives bestand, erfolgte eine Cortisontherapie über 5 Tage 1x tgl. Zu dieser Zeit erfolgte auch die 3. Rituximabgabe.

Tabelle 7: Patientin 4: FACS - Analysen

Patientin 4		
Langzeit therapie	FACS-Analyse: CD19+ Zellen	
Rituximab	Datum	Ergebnis
08.12.2005		
08.03.2006	04.08.2006	<0,05%
25.01.2007	22.01.2007	0,5%
	16.03.2007	<0,05%
05.06.2007	29.06.2007	<0,01%
16.04.2008	04.04.2008	<0,5%
	11.07.2008	<0,02%
24.06.2009	27.02.2009	0,5%
	03.07.2009	<0,05%
20.04.2010	17.03.2010	<0,1%

Im Dezember 2007 fanden sich zwar keine neuen MR-Läsionen, die Patientin zeigte aber wieder eine zunehmende Gangunsicherheit, weshalb eine hochdosierte Cortisontherapie für 3 Tage durchgeführt wurde. Im Jänner 2008 wurde dann die Definition ihrer bisherigen Diagnose auf „Myelitis mit Nachweis von Anti-Ro Ak im Sinne einer NMOSD“ geändert. Im April 2010 trat wieder eine ausgeprägte Verschlechterung des Gehvermögens auf, es kam auch zur Zunahme der Parästhesien am rechten US und einer Zunahme des Schweregefühls im Liegen: Die Therapie bestand aus einer 5tägigen Cortisongabe und Verabreichung von Rituximab 1 g i.v. Dasselbe ereignete sich auch im August 2010: Verstärkt auftretende Gangunsicherheit: Cortison für 3 Tage.

In der Literatur finden sich zwei ähnliche Patientenfälle, beschrieben von Nasir et al. und Pellkofer et al. (siehe Kapitel 1.8). [229, 230]

3.6 Überblick über Krankengeschichten der anderen 5 Patienten

3.6.1 Patientin 5

Diese Patientin erhielt die Diagnose NMO erstmals 54-jährig im Jahr 2001. Die frühesten Dokumente, welche im Medocs System gefunden wurden, sind aus dem Jahr 2005. Zu diesem Zeitpunkt erhielt sie bereits AZA als Langzeittherapie. Trotzdem erfuhr die Patientin zahlreiche Schübe der Erkrankung, die sich jeweils unterschiedlich als spastische Paraparese der UE, Hyp- und Parästhesien, Retrobulbärneuritis mit Visusminderung, fehlendem Vibrationssinn, Dranginkontinenz und/oder Dysästhesien in den Beinen darstellten. Besonders belastend für die Patientin waren all die Jahre hindurch die häufigen und heftigen Krämpfe an den UE sowie die neuropathischen Schmerzen. 2009 musste sie aufgrund eines Oberschenkelbruches operiert werden; die danach stärker

aufgetretenen Schmerzen im linken Bein wurden u.a. mittels verstärkter Physiotherapie behandelt. Im März 2010 kam es wieder zu Kribbeln und Ameisenlaufen, Zittern und Krämpfen an den UE; als Ursache für diese Verschlechterung der klinischen Symptomatik wurde ein HWI verifiziert. Patientin 5 war während des dokumentierten Beobachtungszeitraumes entweder mit einem Rollator für kurze Strecken gehfähig oder zeitweise an den Rollstuhl gebunden. Bei der Kontrolluntersuchung im Juli 2010 konnte die Patientin mehrere Meter „mit Festhalten“ zurücklegen.

3.6.2 Patientin 6

Seit ihrem 22.Lebensjahr hat Patientin 6 eine NMO. Damals (Mai 1992), trat erstmals eine Schwäche und Gefühlsstörung beider Beine und Verschwommensehen bds. auf. Im Dezember 1992, nach einem weiteren Schub, wurde AZA eingeleitet. Nachdem es bis 1995 zu einer Stabilisierung der Symptomatik gekommen war, setzte die Patientin Anfang 1996 AZA selbständig ab, woraufhin im Mai und Juli desselben Jahres weitere Schübe auftraten (ON, LETM). Zu weiteren Schüben kam es in den Jahren 2000 bis 2003, wobei die Patientin zwischenzeitlich im Jahr 2001 bis zu 1km ohne Krücken gehen konnte. Nach einer neuerlichen Stabilisierung der Erkrankung traten 2005 und 2006 wieder Beschwerden (Schmerzen in UE, Rücken, Dranginkontinenz) auf. Der Visus betrug zu dieser Zeit am li Auge 40%, rechts war bereits eine Amaurosis eingetreten. Die Therapie mit AZA erfolgte zu dieser Zeit in wechselnder Dosierung sowie mit zeitweisem Absetzen auf Entscheidung der Patientin. Ende 2006 war die Patientin nicht mehr gehfähig (komplette Paraplegie beider UE) und es bestand eine Harninkontinenz. Erst unter einer Plasmapheresetherapie kam es zu einer leichten Besserung der Symptomatik. Auch nach Rehabilitationsaufenthalten konnte keine Gehfähigkeit erreicht werden: Nach 3 Jahren (2009) war die Patientin vorwiegend an den Rollstuhl gebunden und konnte nur zeitweise mit einem Rollator oder Krücken wenige Meter gehen. Nach einer Botoxinjektion im Jahr 2009 konnte die Blasenfunktion von der Patientin

weitgehend ohne Katheterisierung kontrolliert werden. Im August 2010 trat eine Gefühlsstörung der rechten Halbseite auf, welche mit Cortison therapiert wurde.

3.6.3 Patientin 7

Festzuhalten ist, dass die diesbezüglichen Daten aus dem Zeitraum 2001 bis Ende 2002 dieser Patientin bereits zuvor Eingang in die Literatur gefunden haben. [242] Patientin 7 erlitt mit 64 Jahren im März 2001 den ersten Myelitisschub. Danach traten bis 2004 in jährlichen Abständen weitere Myelitisrezidive auf (Nov. 2002, Dez. 2003, Aug. 2004). Die Diagnose NMO wurde 2006 gestellt, nachdem damals eine ON bds. aufgetreten war. Seit 2003 war die Patientin nicht mehr gehfähig und inkontinent. Im Jahr 2007 stellte sich die neurologische Situation folgendermaßen dar: UE bds. KG0, OE distal bds. KG0, proximal li KG4 re KG1, Pallanästhesie an OE und UE, Hypästhesie OE und unterhalb Th3, Analgesie UE und Hypalgesie OE, Miktions- und Defäkationsstörung. Die Patientin konnte für mehrere Stunden aufrecht sitzen, ein selbständiges Fortbewegen im Rollstuhl war jedoch nicht möglich. Eine immunsuppressive Dauertherapie wurde bei dieser Patientin nicht angedacht, da es ihre Gesamtsituation, aufgrund des hohen Risikos darunter Infektionen zu entwickeln, nicht zulies: Glutealer Dekubitus, Immobilisation, liegender Harnkatheter. Deshalb wurde sie weiterhin symptomatisch behandelt.

3.6.4 Patient 8

Der einzige männliche Patient dieser Fallserie suchte im Oktober 2007 die Ambulanz der Neurologie auf. Er berichtete von heftigen Rückenschmerzen, die nicht ausstrahlten. Am nächsten Tag traten im gesamten rechten Bein Parästhesien auf, die sich später auch aufs linke Bein ausbreiteten. Der Gang war unsicher, breitbeinig und kleinschrittig. Im WS-MR zeigte sich von C2-C6 sowie in Höhe der unteren BWS eine diffuse intramedulläre Signalalteration, die einer Myelitis entsprach. Zudem wurde eine Harnblasenentleerungsstörung

diagnostiziert. Der Liquorbefund (Zellzahl 76) und eine VEP-Untersuchung (Z.n. Retrobulbärneuritis re Auge) waren auch mit einer NMO vereinbar. AQP4-Ak wurden bei Patient 8 keine gefunden. Bei einer Kontrolluntersuchung 2009 und einer bereits 2 Jahre andauernden AZA-Therapie hatte der Patient keine neurologische Ausfallssymptomatik und einen EDSS von 0.

3.6.5 Patientin 9

Schließlich wird im Rahmen dieser Diplomarbeit Patientin 9 kurz vorgestellt. Die damals 66-jährige Patientin wurde im April 2008 vom LKH-Oberwart an die Univ.-Klinik für Neurologie Graz transferiert, da eine dort eingeleitete Behandlung mit hochdosiertem Methylprednisolon keine zufriedenstellende Verbesserung ihrer Symptomatik bei cervikaler Myelitis (linksbetonte Tetraparese: li OE und UE- KG 0, re OE und UE KG 4, Sensibles Level Th4/5, Dysästhesien der gesamten rechten Halbseite, Babinski bds. positiv) brachte. Es wurde ein Dialysekatheter angelegt, um in weiterer Folge eine Plasmapheresetherapie durchzuführen. Woraufhin sich ihr Zustand besserte. Nachdem eine paraneoplastische Ursache ausgeschlossen worden war und AQP4-Ak im Serum nachgewiesen werden konnten, erfolgte im Juli 2008 die Einleitung einer Therapie mit AZA.

4 Diskussion

4.1 Vergleich

Die im Rahmen dieser Diplomarbeit beschriebene Fallserie soll nun mit bereits bekannten Fallserien aus der Literatur verglichen werden. Dafür wurden folgende herangezogen:

Matiello et al., (n=25); USA, Südkorea, Brasilien, UK; 2010 [29]

Bizzoco et al., (n=13); Italien; 2009 [13]

Rivera et al., (n=34); Mexico; 2008 [243]

Saiz et al., (n=16); Spanien, Italien; 2007 [161]

Merle et al., (n=30); Martinique; 2007 [35]

Fardet et al., (n=9); Frankreich; 2003 [20]

de Seze et al., (n=13); Frankreich; 2002 [19]

Papais-Alvarenga et al., (n=24); Brasilien; 2002 [22]

O`Riordan et al., (n=12); Großbritannien; 1996 [7]

4.1.1 Geschlechterverteilung

Die NMO ist eine Erkrankung, die v.a. Frauen betrifft. Das Verhältnis Frauen zu Männern wird in dem Übersichtsartikel von Wingerchuk et al. mit 9:1 angegeben. [1]

Tabelle 8: Geschlechterverteilung

	Frauen	Männer	Verhältnis w/m	Anteil Frauen %
Matiello et al. [29]	21	4	5,25:1	84%
Bizzoco et al. [13]	12	1	12:1	92,3%
Rivera et al. [243]	24	10	2,4:1	70,6%
Saiz et al. [161]	13	3	4,3:1	81,25%
Merle et al. [35]	28	2	14:1	93,3%
Fardet et al. [20]	8	1	8:1	88,8%
de Seze et al. [19]	10	3	3,3:1	76,9%
Papais-Alvarenga et al. [22]	20	4	5:1	83,3%
O`Riordan et al. [7]	11	1	11:1	91,6%
Univ.-Klinik Neurologie Graz	8	1	8:1	88,8%

Auch bei den hier berücksichtigten Fallserien war die Mehrzahl der Patienten, wie in Tabelle 8 dargestellt, weiblich. Das Verhältnis Frauen zu Männer reichte von 2,4:1 [243] bis zu 14:1 [35] bzw. der Frauenanteil lag zwischen 70,6% [243] und 93,3% [35]. Wie bei Fardet et al. [20] beinhaltet auch die in dieser Diplomarbeit beschriebene Serie die Krankengeschichten von 8 Frauen und einem Mann.

4.1.2 Erstmanifestationsalter

Für die NMO gilt ein medianes Erstmanifestationsalter von 39 Jahren. [1] Das mediane Erstmanifestationsalter konnte bei 5 der berücksichtigten Fallserien eruiert werden: Die NMO-Patienten bei Saiz et al. waren im Median 40,5 Jahre alt (Spannweite 29-68) [161], bei de Seze 38 Jahre (10-67) [19]. Matiello et al. berechneten bei ihren Patienten mit „Familiärer NMO“ einen medianen Wert von 32 Jahren (9-77) [29], ebenso Bizzoco et al.: 32 Jahre (6-69) [13]. Fardet et al. errechneten ein medianes Erstmanifestationsalter von 26 Jahren (10-65) [20]. Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter betrug bei Merle et al. 30 Jahre (SD±10,5) [35], bei Papais-Alvarenga et al. 32,8 Jahre (14-55) [22], bei Fardet et al. 33 Jahre [20], bei Rivera et al. 34 Jahre [243], bei Matiello et al. 34,3 Jahre (SD 15) [29], bei O`Riordan et al. 35,1 Jahre [7], bei de Seze et al. 37 Jahre (10-67) [19] und bei Bizzoco et al. 37,3 Jahre (9-69) [13].

Die Patienten unserer Fallserie waren zum Zeitpunkt des Erstauftretens deutlich älter als die Patienten der anderen Serien, nämlich durchschnittlich 55,1 Jahre. Die Patienten 6 und 8 waren 21 bzw. 23 Jahre alt, die anderen deutlich älter: Pat.1: 69, Pat.2: 66, Pat.3: 72, Pat.4: 57, Pat.5: 54, Pat.7: 64, Pat.9: 66 Jahre. Das mediane Alter der Patienten zu Erkrankungsbeginn betrug in unserer Fallserie somit 64 Jahre (21-72).

4.1.3 Art der Erstmanifestation

Bei der Erstmanifestation tritt entweder eine Myelitis, eine uni-/bilaterale ON oder beides gleichzeitig auf. Auch andere Krankheitsbilder (z.B. Nausea, Singultus), wie in Kap. 1.3.4 beschrieben, wurden als erstes Symptom der Erkrankung

beobachtet. Wingerchuk et al. berichteten in der Mayo-Clinic-Studie aus dem Jahr 1999, dass 52,1% (37/71) der Patienten als sogenanntes Index-Event eine uni- oder bilaterale ON zeigten. Am zweithäufigsten, mit 35,2% (25/71) trat eine Myelitis auf und in 12,7% (9/71) trat eine Myelitis zusammen mit einer uni- oder bilateralen ON auf. [8] In Tabelle 9 ist ersichtlich, mit welcher Häufigkeit das jeweilige Erstsymptom bei den für den Vergleich berücksichtigten Fallserien vorkam:

Tabelle 9: Art der Erstmanifestation

	Myelitis	ON	beides
Matiello et al. [29]	44% (11/25)	48% (12/25)	8% (2/25)
Bizzoco et al. [13]	50% (6/12)	41,7% (5/12)	8,3% (1/12)
Rivera et al. [243]	35,3% (12/34)	23,5% (8/34)	41,2% (14/34)
Saiz et al. [161]	6,25% (1/16)	56,25% (9/16)	37,5% (6/16)
Merle et al. [35]	23,3% (7/30)	66,6% (20/30)	9,9% (3/30)
Fardet et al. [20]	22,2% (2/9)	55,5% (5/9)	22,2% (2/9)
de Seze et al. [19]	61,5% (8/13)	15,4% (2/13)	23,1% (3/13)
Papais-Alvarenga [22]	37,5% (9/24)	33,3% (8/24)	29,2% (7/24)
O`Riordan et al. [7]	33,3% (4/12)	41,6% (5/12)	25% (3/12)
Spannweite	6,25-61,5%	15,4-66,6%	8-41,2%
Durchschnitt	Ø 34,3% (60/175)	Ø 42,3% (74/175)	Ø 23,4% (41/175)
Univ.-Klinik Neurologie Graz	75% (6/8)	12,5% (1/8)	12,5% (1/8)

Es zeigt sich, dass bei den Fallserien von Matiello et al. [29], Saiz et al. [161], Merle et al. [35], Fardet et al. [20] sowie O`Riordan et al. [7] eine ON das häufigste Erstsymptom war. Ein zeitnahes Auftreten von ON und LETM war nur bei Rivera et al. [243] die häufigste Art der Erstmanifestation. Bei 3 Fallserien, nämlich jenen von Bizzoco et al. [13], de Seze et al. [19] und Papais-Alvarenga et al. [22] trat zu Krankheitsbeginn am häufigsten eine Myelitis auf. Auch bei unserer Fallserie war eine Myelitis die häufigste Erstmanifestationsart (Pat. 1, 3, 4, 7, 8, 9), der Prozentanteil gegenüber den beiden anderen Varianten war jedoch mit 75% höher als bei den 3 anderen Fallserien (50% [13]; 61,5% [19]; 37,5% [22]). Bei Patientin 2 trat zu Beginn eine ON (1/8; 12,5%) auf, bei Pat. 6 zeigte sich zeitgleich eine Myelitis und eine bilaterale ON (1/8; 12,5%). Keine genauen Angaben zur Symptomatik am Beginn der Erkrankung konnte bei Patientin 5 eruiert werden.

4.1.4 NMO-IgG/AQP4-Ak Seropositivität

Der NMO-IgG/AQP4-Ak-Test ist ein wichtiger Parameter zur Diagnosestellung. Bei LETM und ON- Patienten weist eine Seropositivität auf eine Erkrankung aus dem Spektrum der NMO hin.

Viele der hier berücksichtigten Fallserien wurden vor Entdeckung von NMO-IgG im Jahre 2004 – und somit vor Entwicklung der Testverfahren – erstellt, weshalb nur wenige mit diesbezüglichen Daten zur Verfügung standen.

Matiello et al. berichteten in ihrer 2010 durchgeführten Fallserie von 19 Patienten (76%) mit messbaren NMO-IgG-Ak. [29]

10 von 13 NMOSD-Patienten (76,9%) aus der nord-östlichen Toskana waren NMO-IgG seropositiv. [13]

Bei Saiz et al. waren 10 von 16 (62,5%) NMO-Patienten, 2 von 4 (50%) LETM-Patienten und 1 von 7 (14,3%) ON-Patienten seropositiv. [161]

Rivera et al. erstellten ihre Fallserie zwar im Jahr 2008, in Mexico war aber zu diesem Zeitpunkt eine Testung nicht möglich. [243]

Von 6 Patienten (Pat. 1, 2, 3, 4, 8, 9) aus unserer Fallserie wurden Blutproben nach Innsbruck und/oder nach Oxford zur Bestimmung der AQP4-Ak im Serum geschickt; 4 dieser Patienten waren seropositiv, Pat. 8 war seronegativ. Von den Patienten 5, 6 und 7 wurden keine AQP4-Ak-Tests durchgeführt bzw. waren keine diesbezüglichen Daten im MEDOCS-System ersichtlich.

4.1.5 Assoziierte Autoimmunerkrankungen und Komorbiditäten

38,5% (5/13) der Patienten bei der Fallserie von de Seze et al. hatten eine Autoimmunerkrankung (AIE): 1 SLE und 4 SS. Bei 2 weiteren Patienten fand sich eine Hypothyreose. [19]

Saiz et al. berichteten bei 37,5% der NMO-Patienten von weiteren beobachteten Erkrankungen: Jeweils 1 Patient hatte SLE, SS oder Autoimmunthyreoiditis (3/16; 18,75%), 1 Patient war HIV-positiv und bei 2 Patientinnen war ein Mammakarzinom bekannt. [161]

Bei 7 von 25 (28%) Patienten wurden laut Matiello et al. AIE entdeckt; 3 hatten Autoimmunthyreoiditis, 2 SS, 2 Polymyositis. Interessant ist, dass einige nicht-

NMO-erkrankte Verwandte an anderen AIE litten: Autoimmunthyreoiditis (n=2), Diabetes mellitus Typ1 (n=2), Psoriasis (n=1), SS (n=1), Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie CIDP (n=1). [29]

1996 beobachteten O`Riordan et al. bei 2 von 12 (16,6%) Autoimmunerkrankungen: Bei einer Patientin wurde eine Myasthenia gravis und SLE festgestellt, die 2. Patientin hatte eine MCTD (mixed connectiv tissue disease). [7]

Bizzoco et al. zeigten, dass 2 von 13 NMOSD-Patienten (15,4%) eine AIE aufwiesen: Autoimmunhepatitis (n=1) und Thyroiditis (n=1). [13]

Bei der brasilianischen Fallserie zeigten sich 6 Patienten mit Endokrinopathien: D.m. (n=1), Amenorrhoe-Galactorrhoe (n=4), Hypothyreose (n=1). Ein weiterer Patient litt an einer Polyarteriitis nodosa, ein anderer an einem Antiphospholipidsyndrom (2/24; 8,3%). [22]

Dagegen fanden Riviera et al. bei keinen der bei ihnen untersuchten 34 Patienten eine Evidenz für andere AIEs. [243]

Nur die in Kapitel 3.5 beschriebene Patientin 4 unserer Fallserie hatte zusätzlich zur NMO eine bekannte SLE-Erkrankung, wobei während des Beobachtungszeitraumes an der Univ.-Klinik für Neurologie Graz keine Symptome dieser AIE auftraten (1/9 =11,1%). Bei O`Riordan et al. [7], Bizzoco et al. [13] und Papais-Alvarenga et al. [22] zeigte sich mit 16,6%, 15,4% bzw. 8,3% ein ähnliches Ergebnis für weitere Autoimmunerkrankungen wie bei der an der Univ.-Klinik für Neurologie Graz erstellten Fallserie.

4.1.6 Andere Auto-Antikörper

O`Riordan berichteten neben den 2 Patienten mit Kollagenosen von 66,6% (8/12) der NMO-Patienten, die weitere Ak hatten. [7]

Bizzoco et al. hielten fest, dass 6 von 13 (46%) andere Ak (ANA, SSA/Ro) hatten. [13]

2007 waren laut Saiz et al. bei 5 von 15 NMO-Patienten (33,3%) und 4 von 9 NMO-IgG positiven Patienten (44,4%) entweder ANA oder ENA detektierbar. [161]

De Seze et al. fanden bei 5 von 13 Patienten (38,5%) Autoantikörper. [19]

Bei Fardet et al. hatten 2 von 9 Patienten (22,2%) ANA im Serum. [20]

Matiello et al. berichteten neben den 7 Patienten (28%) mit weiteren AIEs auch von 5 Patienten (20%) mit weiteren Auto-Ak (ohne AIE): Es wurden Anti-SSA, RF, anti- β 2-Glycoprotein und ANA gefunden. [29]

Papais-Alvarenga et al. beschrieben neben den bereits erwähnten weiteren Erkrankungen auch einen Patienten mit erhöhten ANA-Levels und Rheumafaktor. [22]

Während Rivera et al. neben den fehlenden weiteren AIEs auch bei keinem getesteten Patienten weitere Auto-Ak (ANA, dsDNA-Ak) fanden. [243]

Daten bezüglich die Abklärung auf andere Auto-Ak konnten von 5 Patienten unserer Fallserie erhoben werden: Patient 8 war negativ für ANA, dsDNA-Ak und paraneoplastische Ak. Bei 4 Patienten (80%) fanden sich jedoch andere Ak: Bei Patientin 1 waren dies ANA, dsDNA-Ak, Cardiolipin-Ak und β 2-Glykoprotein-Ak; bei Patientin 3: ANA, ENA und Ro-Ak; bei Patientin 4: ANA und Ro-Ak. Bei Patientin 9 wurden Thyreoglobulin-Ak nachgewiesen. (Anzumerken ist, dass bei Pat. 2, 5, 6, 7 keine Labordaten zu weitere Auto-Antikörpern erfasst wurden. Wären diese Patienten negativ, wäre das Ergebnis mit $4/9 = 44,4\%$ anzugeben.)

4.1.7 Liquorpleozytose

De Seze et al. berichteten 2002 von einer Pleozytose bei 10 von 13 Patienten (76,9%) mit durchschnittlich 57 Zellen/mm³, wobei 7 mehr als 30 Zellen/mm³ und 5 (38,5%) mehr als 50 Zellen/mm³ aufwiesen. Bei dieser Fallserie waren bei 9 Patienten Lymphozyten bzw. bei einem Patienten neutrophile Granulozyten vorherrschend. [19]

O`Riordan et al. beschrieben 1996 eine Liquorpleozytose in 7 von 12 Fällen (58,3%); bei 3 Patienten wurden mehr als 50 Zellen/mm³ gemessen. [7]

7 von 13 (53,8%) Patienten hatten bei Bizzoco et al. mehr als 5 Zellen/mm³ im Liquor. Durchschnittlich fanden sich 31 Zellen/mm³ (10-50). [13]

In der brasilianischen Fallserie hatten während des Schubes 7 von 17 (41%) Patienten ≥ 4 Zellen/mm³ im Liquor, während der Remissionsphase 2/9 (22%). Nur bei einem Patienten (4,1%) waren mehr als 50 Zellen/mm³ messbar. [22]

Innerhalb der ersten Woche nach Beginn der neurologischen Symptome fand sich bei Fardet et al. bei 2 von 6 (33,3%) Patienten eine Zellzahlerhöhung mit 20 bzw. 64 Zellen/mm³ mit einem hohen Prozentsatz an Lymphozyten (90 bzw 95%). Nach mehr als 10 Tagen seit Beginn der Symptomatik wurden 8 Patientenliquorproben untersucht und zwischen 2 und 200 Zellen/mm³ festgestellt (durchschnittlich 60 Z/mm³), wobei zumeist (88%) Lymphozyten gefunden wurden. [20] Bei Saiz et al. hatte 1 NMO-Patient (9%) der untersuchten Patienten eine Liquorpleozytose, die mit >50 Leukozyten/mm³ oder >5 neutrophile Granulozyten/mm³ definiert worden war. [161]

Bei 3 Patienten aus unserer Fallserie wurde eine Liquorpleozytose dokumentiert (33,3%): Patientin 3 zeigte eine leicht erhöhte Zellzahl mit 10 Zellen/μl im Jänner 2010, im März wurde eine lymphomonozytäre Pleozytose mit 17 Zellen/μl gemessen. Patient 8 hatte im Oktober 2007 eine lymphomonozytäre Pleozytose mit 76 Zellen/mm³, wobei auch vereinzelte Granulozyten vorkamen. Bei Patientin 9 fanden sich im April 2008 39/3 Zellen, das sind umgerechnet 13 Zellen/mm³. In der Liquorzytologie zeigte sich bei dieser Patientin ebenfalls eine lymphomonozytäre Pleozytose mit einzelnen neutrophilen Granulozyten.

4.1.8 Anzahl der Schübe

Wie aus Tabelle 3.1 ersichtlich traten bei den Patienten an der Univ.-Klinik für Neurologie Graz folgende Anzahl an Schüben auf: Pat.1: 2, Pat.2: 3, Pat.3: 1, Pat.4: 9, Pat.5: 9, Pat.6: 12, Pat.7: 6, Pat.8: 1, Pat.9: 1. Der mediane Wert pro Patient wäre somit 3 Schübe (1-12). Im Durchschnitt errechnen sich 4,9 Schübe pro Patient.

In ihrer 2010 durchgeführten Fallserie berechneten Matiello et al. ebenfalls eine mediane Schubanzahl von 3 (1-26); die mediane jährliche Schubrate betrug 0,81 (0,12-4,8). [29]

Bizzoco et al. berichteten von einer etwas höheren medianen Schubanzahl von 4 (1-18) nach einem durchschnittlichen follow up von 9,8 Jahren. [13] Wohingegen Papais-Alvarenga et al. bei einer ähnlich langen Beobachtungszeit von 9,2 Jahren (1-30) eine höhere mediane Schubrate, nämlich 7 (1-17), errechneten. [22]

Der mediane Wert der Schubanzahl beträgt bei Saiz et al. im Bezug auf die 16 NMO-Patienten 5 (0-15) und im Bezug auf die 10 NMO-IgG-positiven NMO-Patienten 6 (0-15) Schübe. [161]

Bei der mexikanischen Studie von Rivera et al. konnte bei 14 von 17 Patienten, die länger als 3 Jahre beobachtet worden waren, ein monophasischen Verlauf festgestellt werden. Dieses Ergebnis korreliert nicht mit vielen anderen Studienergebnissen, wonach die häufigere Verlaufsform die schubförmige ist. Das durchschnittliche follow up betrug hier 5,9 Jahre, die Autoren schlossen daher die Möglichkeit weiterer Rezidive nicht aus. [243]

Merle et al. berichteten von $2,7 \pm 1,6$ ON-Attacken pro Patient und einer jährlichen Schubrate von $0,39 \pm 0,33$. Die Autoren wiesen darauf hin, dass diese Angaben aufgrund der nicht berücksichtigten Rezidivmyelitiden nicht mit anderen Studien verglichen werden können. [35]

4.1.9 Hirnläsionen im MRT

Die ersten Diagnosekriterien für NMO beinhalteten als Absolute Kriterie „keine Evidenz für klinische Symptomatik außerhalb des N.opticus und RM“ sowie als Unterstützende Nebenkriterie „negatives Schädel-MRT am Beginn“. [8] Pittock et al. berichteten jedoch 2006 von Hirnläsionen bei 60% (36/60) NMO-Patienten; davon waren die meisten unspezifisch, in 10% der Fälle „MS-ähnlich“ und in 8% „atypisch für MS“. [49] NMO-typische Läsionen wurden ebenfalls im Jahr 2006 von Pittock et al. beschrieben: 8 von 120 NMOSD- Patienten zeigten Hirnläsionen im Bereich von Hirnstrukturen mit hohem AQP-Vorkommen. Viele der hier berücksichtigten Fallserien wurden vor dieser Einteilung der MRT-Läsionen von Pittock et al. im Jahr 2006 erstellt. So beschrieben im Jahr 1996 O’Riordan et al. bei 6 von 11 Patienten mehrere verschiedene Hirnläsionen: 1 Patient hatte eine konfluierende periventriculäre Läsion und 1 einzelne <5mm große separate Läsion; die beiden Läsionen blieben über mehrere Jahre unverändert bestehen und wurden als altersbedingt eingestuft. Die 5 anderen Patienten zeigten multiple Abnormalitäten in der weißen Substanz (meist supratentoriell) und eher frontoparietal lokalisiert. In einem Fall waren die Basalganglien betroffen. [7]

Bei der brasilianischen Studie waren 62% (13/21) der MRT-Bilder normal und 19% (4/21) MS-ähnlich. [22]

2002 beschrieben de Seze et al. 84,6% (11/13) der MR-Bilder als normal oder nicht den Paty-Kriterien für MS entsprechend. [19]

Bei Fardet et al. hatte 1 Patient 2 kleine periventrikuläre Läsionen, die als altersbedingt angesehen wurden, 1 Patient mit Hyperprolactinämie wies ein KM-Enhancement in der Hypothalamus-Hypophysen-Region auf. [20]

Laut Saiz et al. hatten 14 von 16 NMO-Patienten (87,5%) am Beginn der Erkrankung ein Schädel-MR, welches die Paty-Kriterien für MS nicht erfüllte; bei den 10 NMO-IgG-positiven Patienten war dies bei 80% der Fall. [161]

Rivera et al. suchten nur nach MS verdächtigen Läsionen, fanden aber keine derartigen Hirnveränderungen. [243]

Nur die im Jahr 2009 von Bizzoco et al. veröffentlichte Fallserie nimmt bereits Bezug auf die Einteilung von Pittock et al.: Die Autoren beobachteten bei 3 von 13 (23%) NMOSD-Patienten für NMO-typische Hirn- und Hirnstammläsionen, die bei allen zumindest transient symptomatisch waren und ab dem Erkrankungsbeginn bestanden. 2 Patienten (15,38%) zeigten unspezifische Hirnläsionen, bei den verbleibenden 8 Patienten (61,5%) war das MRT-Bild unauffällig. [13]

Bei unserer Fallserie hatten einige Patienten einzelne punktförmige Marklagerläsionen vaskulärer Genese, doch keiner NMO-typische Hirnläsionen. Wie in Kap. 3.4 beschrieben, wurde bei Patientin 3 ein lineares bis flächiges Enhancement im Bereich des unteren Kleinhirnstieles rechts mit geringem Ödem unklarer Ätiologie entdeckt. 2 Wochen später war zusätzlich ein mikronoduläres KM-Enhancement am Boden des 4. Ventrikels linksseitig sichtbar. Patientin 4 hatte punkt- bis kleinfleckförmige Marklagerläsionen in beiden Großhirnhemisphären, die der SLE-Erkrankung zugeschrieben wurden.

4.1.10 RM-Läsionen im MRT

Das Vorliegen einer über 3 oder mehr Wirbelkörpersegmente reichenden RM-Läsion im WS-MR ist eines der wichtigsten Kriterien für die Diagnose einer NMO und eine rezidivierende LETM alleine gehört zum erweiterten Spektrum dieser

Erkrankung. Die Patienten unserer Fallserie hatten alle eine derartige RM-Läsion im Verlauf ihrer Krankengeschichte, wobei Pat. 1 das Bild einer typisch rezidivierenden Myelitis zeigte und bei Pat. 8 und 9 ein monophasischer Verlauf dieser Erkrankung dokumentiert wurde.

Auch in der mexikanischen Serie waren nur Patienten mit Läsionen ≥ 3 WK-Segment-Länge miteinbezogen (100%). Die Autoren beschrieben die Läsionshöhe genauer: 24 Patienten hatten Läsionen im Cervikal-, 6 im Thorakal- und 4 im Cervikal-Thorakal-mark. Ein KM-Enhancement war bei 24 Patienten sichtbar, bei 8 fehlte es und 2 Patienten wurden dahingehend nicht evaluiert. [243]

In den Fallserien von Matiello et al. (23/25; 92%) und O'Riordan et al. (10/11; 91%) erlebten ebenso eine sehr hohe Anzahl der Patienten zumindest 1 LETM-Episode. [29, 7]

Mit 87,5% war ein hoher Prozentsatz an NMO-Patienten mit einer LETM in der Serie von Saiz et al. miteinbezogen, wobei die NMO-IgG-positiven Patienten alle eine derartige Läsion hatten. Weiters beschrieben sie 7 von 11 (70%) TM-Patienten mit solchen RM-Veränderungen, darunter sind 4 Patienten mit rezidivierender und 3 mit monophasischer LETM. [161]

Bei Bizzoco et al. hatten 7 der 13 NMOSD-Patienten die Diagnose NMO, definiert durch das Vorhandensein von ON, LETM und fehlender Hirnläsionen suspekt für MS. 3 von 10 LETM Patienten waren NMO-IgG seropositiv und wurden aus diesem Grund ebenso zu den NMOSD-Patienten gezählt. Das bedeutet: Insgesamt hatten $10/13 = 76,9\%$ der NMOSD-Patienten eine derartige RM-Läsion. [13]

In der Fallserie von de Seze et al. fand sich in 9 von 13 Fällen (69,2%) eine LETM. Bei 3 Patienten war auch ein GD-Enhancement sichtbar. In 2 Fällen zeigte sich in der akuten Phase ein Ödem des RM und in 5 Fällen eine RM-Atrophie in der chronischen Phase. [19]

13 von 21 (62%) Patienten hatten bei Papais-Alvarenga et al. eine LETM; 2 davon zeigten Cavitationen und 2 weitere Atrophien. [22]

Fardet et al. schrieben von Läsionen, die sich bei 7 von 8 untersuchten Patienten sogar über 5 oder mehr WK-Segmente ausdehnten und eine Hyperintensität in T2w-Bildern zeigten. 6 Patienten wiesen ein Rückenmarksödem auf, 2 Patienten hatten Substanzdefekte in Cervikal- und oberen Thorakalmark, 2 weitere Patienten eine Atrophie des RM. [20]

4.1.11 Therapie

Zur Schubtherapie wird hochdosiertes Cortison eingesetzt. Wenn diese keine Erfolge zeigt, wird eine Plasmapheresetherapie erwogen. [4]

Bei 4 der zum Vergleich herangezogenen Fallserien sind auch die Therapiemaßnahmen bekannt. Bei allen wurde im Schub Cortison verwendet.

Bei de Seze et al. erhielten zwar alle 13 Patienten Cortison, doch bei 5 zeigte sich keine Besserung. [19] Die 3 anderen Serien berichteten zwar vom Einsatz des Medikaments, doch wurde über dessen Wirksamkeit keine Auskunft gegeben. [20, 13, 243] Intravenöse Immunglobuline IVIG wurde bei jeweils 3 von 13 Patienten bei Bizzoco et al. und de Seze et al. im Schub eingesetzt; diese Therapie wird in den EFNS guidelines nicht explizit besprochen, es findet sich nur den Vermerk, dass sie selten bei steroid-refraktären Schüben angewandt wird. [4, 13, 19]

Eine Langzeittherapie mit Immunsuppressiva erhielten bei den neueren Serien (2008 und 2009) 8 von 13 Patienten (7 AZA, 1 MMF) bzw. 5 von 34 (CYC, AZA), bei letzteren wird darauf hingewiesen, dass die Medikation nur wenig oder keine Verbesserung brachte. [13, 243]

Bei Fardet et al. aus dem Jahre 2003 erhielten 2 von 9 Patienten IF β , welches bei der NMO, aufgrund der in der Literatur beschriebenen Verschlechterung der Symptomatik, nicht angewandt werden soll. 3 weitere Patienten erhielten CYC und 1 AZA. [20]

Alle Patienten unserer Fallserie erhielten als Schubtherapie hochdosiertes Cortison. Bei 4 Patienten (Pat. 2, 3, 6, 9) führte diese Behandlung jedoch zu keiner Verbesserung der Symptomatik, weshalb diese einer Plasmapheresetherapie unterzogen wurden. Als Langzeittherapie bekamen 5 Patienten (Pat. 2, 5, 6, 8, 9) AZA. Wie in Kapitel 3.3 beschrieben, trat bei Patientin 2 Fieber als Nebenwirkung auf, was zum Stopp der Therapie und Wechsel auf Rituximab führte. Rituximab erhielten 4 Patienten (Pat. 1, 2, 3, 4). Patientin 4 hatte bevor sie 2005 Rituximab bekam eine CYC-Therapie. Eine Patientin (Pat.7) erfuhr nur eine symptomatische Therapie, da aufgrund ihrer Gesamtsituation (glutealer Dekubitus, Immobilisation, liegender Harnkatheter) keine immunsuppressive Therapie möglich war.

4.1.12 Schlussfolgerung

Da für Fallserien generell wenige Patienten herangezogen werden, sind Vergleiche untereinander schwierig. Die Tatsache, dass die NMO eine seltene Erkrankung ist, führt dazu, dass in der Literatur hauptsächlich Fallserien zu finden sind. An der Univ.-Klinik für Neurologie Graz wurden 9 Patienten mit dieser Erkrankung behandelt. Andere Fallserien mit ähnlich niedriger Patientenzahl wurden für den Vergleich herangezogen. Dabei konnten einerseits ähnliche Ergebnisse beobachtet werden, andererseits wurden jedoch auch voneinander abweichende Daten festgestellt.

So stimmten die Ergebnisse unserer Fallserie mit einer überwiegenden Mehrzahl der anderen Fallserien im Hinblick auf die Geschlechterverteilung, die NMO-IgG/AQP4-Ak Seropositivität und einen MRT-Befund mit RM-Läsionen über ≥ 3 WK-Segmente überein.

Der Vergleich der Daten über die Art der Erstmanifestation, die Anzahl weiterer AIEs, weitere erfasste Auto-Ak, die Zellzahlerhöhung im Liquor sowie die Anzahl der Schübe brachte häufig ähnliche Resultate wie in anderen Fallserien.

Kein übereinstimmendes Ergebnis brachte der Vergleich aller Fallserien mit der gegenständlichen Fallserie im Bezug auf das Erstmanifestationsalter. Da die einzelnen Autoren keine einheitlichen Kriterien zur Beurteilung der Schädel-MRTs anwandten, war ein diesbezüglicher Vergleich nicht möglich. Ebenso ist ein Vergleich über die Therapiegestaltung der einzelnen Fallserien aufgrund der erst seit dem Jahr 2010 zur Anwendung kommenden EFNS guidelines nicht durchführbar.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass unsere Fallserie mit dem hohen Frauenanteil, der hohen Seropositivität für AQP4-Ak und den WS-MRT-Bildern mit den ausgedehnten Läsionen gut mit anderen Fallserien korreliert, jedoch im Bezug auf das Erstmanifestationsalter ein anderes Ergebnis zeigt da unsere Patienten mit einem medianen Alter von 64 Jahren zu Beginn der Erkrankung deutlich älter waren als Patienten anderer Fallserien aus der Literatur. Die Angaben über die Art der Erstmanifestation (v.a. Myelitis), weiterer AIE sowie weiterer Auto-Ak (ANA, ENA, Ro-Ak, dsDNA-Ak, Cardiolipin-Ak, $\beta 2$ -Glykoprotein-Ak, Thyreoglobulin-Ak), der lymphomonozytären Liquorpleozytose (mit vereinzelt Granulozyten) und die mediane Schubanzahl waren mit einigen der anderen Fallserien übereinstimmend.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):805-15.
- [2] Albutt T. On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet.* 1870;1:76-8.
- [3] Matthews LA, Baig F, Palace J, Turner MR. The borderland of neuromyelitis optica. *Pract Neurol.* 2009;9(6):335-40.
- [4] Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):1019-32.
- [5] Devic E. Myelite subaigue compliquée de névrite optique. *Bull Med (Paris).* 1894;8:1033-4.
- [6] Gauld F. De la neuromyérite optique aigue. Thèse. Lyon, France, 1894.
- [7] O`Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic`s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(4):382-7.
- [8] Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O`Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic`s syndrome). *Neurology.* 1999;53(5):1107-14.
- [9] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004;364(9451):2106-12.
- [10] Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain.* 2007;130:1194-205.
- [11] Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(3):343-50.
- [12] Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: changing concepts. *J Neuroimmunol.* 2007;187(1-2):126-38.
- [13] Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol.* 2009;256(11):1891-8.
- [14] Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodriguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol.* 2009;256(1):35-44.
- [15] Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol.* 2003;2(2):117-27.
- [16] Kira J. Neuromyelitis optica and asian phenotype of multiple sclerosis; *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1142:58-71.
- [17] Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: effect of gender. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):18-23.
- [18] Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al.; Italian Devic`s Study Group (IDESG). Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic`s neuromyelitis optica. *J Neurol.* 2004;251(1):47-52.

- [19] de Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, Gauvrit JY, Montagne C, Mounier-Vehier F, et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci.* 2002;197(1-2):57-61.
- [20] Fardet L, Genereau T, Mikaeloff Y, Fontaine B, Seilhean D, Cabane J. Devic's neuromyelitis optica: study of nine cases. *Acta Neurol Scand.* 2003;108(3):193-200.
- [21] Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007;68(8):603-5.
- [22] Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(4):429-35.
- [23] Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, Ursell E, Kennedy J, Bar-Or A, et al. Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology.* 2008;70(5):344-52.
- [24] Collongues N, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Fontaine B, Blanc F, et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology.* 2010;75(12):1084-8.
- [25] Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, Ross B, Schiffman JS, Hunter JV. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica. *Pediatrics.* 2008;122(5):e1039-47.
- [26] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006;66(10):1485-9.
- [27] Yamakawa K, Kuroda H, Fujihara K, Sato S, Nakashima I, Takeda A, et al. Familial neuromyelitis optica (Devic's syndrome) with late onset in Japan. *Neurology.* 2000;55(2):318-20.
- [28] Braley T, Mikol DD. Neuromyelitis optica in a mother and daughter. *Arch Neurol.* 2007;64(8):1189-92.
- [29] Matiello M, Kim HJ, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury DJ, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology.* 2010;75(4):310-5.
- [30] Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of relapsing course and survival. *Neurology.* 2003;60(5):848-53.
- [31] Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, Saiz A, Olindo S, Graus F, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(10):1162-4.
- [32] Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1273-80.
- [33] The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(12):1673-8.
- [34] Pirko I, Blauwet LA, Lesnick TG, Weinshenker BG. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol.* 2004;61(9):1401-5.
- [35] Merle H, Olindo S, Bonnan M, Donnio A, Richer R, Smadja D, Cabre P. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology.* 2007;114(4):810-5.
- [36] Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, Kimura F, Sugasawa J, Hanafusa T, Takahashi T. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2010;10:45

- [37] de Seze J, Blanc F, Jeanjean L, Zephir H, Labauge P, Bouyon M, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2008;65(7):920-3.
- [38] Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(12):1077-82.
- [39] Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology*. 2009;73(4):302-8.
- [40] Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Watanabe S, et al. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study. *J Neurol*. 2008;255(2):163-70.
- [41] Sellner J, Lüthi N, Bühler R, Gebhardt A, Findling O, Greeve I, Mattle HP. Acute partial transverse myelitis: risk factors for conversion to multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2008;15(4):398-405.
- [42] Cordonnier C, de Seze J, Breteau G, Ferriby D, Michelin E, Stojkovic T, et al. Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy. *J Neurol*. 2003;250(12):1447-52.
- [43] Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;65(9):1479-82.
- [44] Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(9):1075-8.
- [45] Kobayashi Z, Tsuchiya K, Uchihara T, Nakamura A, Haga C, Yokota O, et al. Intractable hiccup caused by medulla oblongata lesions: a study of an autopsy patient with possible neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2009;285(1-2):241-5.
- [46] Rison RA, Berkovich R. Teaching NeuroImages: hiccoughs and vomiting in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010;75(17):e70.
- [47] Riphagen J, Modderman P, Verrips A. Hiccups, nausea, and vomiting: water channels under attack! *Lancet*. 2010;375(9718):954.
- [48] Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2010;68(5):757-61.
- [49] Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006;63(3):390-6.
- [50] Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol*. 2006;63(7):964-8.
- [51] Vernant JC, Cabre P, Smadja D, Merle H, Caubarrere I, Mikol J, Poser CM. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology*. 1997;48(1):58-64.
- [52] Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton LM, Bar-Or A. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler*. 2005;11(5):617-21.
- [53] Hui AC, Wong RS, Ma R, Kay R. Recurrent optic neuromyelitis with multiple endocrinopathies and autoimmune disorders. *J Neurol*. 2002;249(6):784-5.

- [54] Samart K, Phanthumchinda K. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement: a case report. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(4):505-9.
- [55] Viegas S, Weir A, Esiri M, Kuker W, Waters P, Leite MI, et al. Symptomatic, radiological and pathological involvement of the hypothalamus in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(6):679-82
- [56] Carlander B, Vincent T, Le Floch A, Pageot N, Camu W, Dauvilliers Y. Hypocretinergic dysfunction in neuromyelitis optica with coma-like episodes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(3):333-4.
- [57] Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, Nishizawa M, et al. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol.* 2009;66(12):1563-6.
- [58] Magana SM, Matiello M, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2009;72(8):712-7.
- [59] Sanchez-Carteyron A, Alarcia R, Ara JR, Martin J. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2010;74(18):1471-3.
- [60] Blanc F, Zephir H, Lebrun C, Labauge P, Castelnovo G, Fleury M, et al. Cognitive functions in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2008;65(1):84-8.
- [61] Chan AY, Liu DT. Devic's syndrome in systemic lupus erythematosus and probable antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(1):120-1, author reply 121.
- [62] Lehnhardt FG, Impekoven P, Rubbert A, Burghaus L, Neveling M, Heiss WD, Jacobs AH. Recurrent longitudinal myelitis as primary manifestation of SLE. *Neurology.* 2004;63(10):1976.
- [63] Krishnan AV, Halmagyi GM. Acute transverse myelitis in SLE. *Neurology.* 2004;62(11):2087.
- [64] Cordeiro MF, Lloyd ME, Spalton DJ, Hughes GR. Ischaemic optic neuropathy, transverse myelitis, and epilepsy in an anti-phospholipid positive patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57(9):1142-3.
- [65] Ferreira S, Marques P, Carneiro E, D'Cruz D, Gama G. Devic's syndrome in systemic lupus erythematosus and probable antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(5):693-5.
- [66] Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3378-87.
- [67] Armstrong DJ, McCarron MT, Wright GD. SLE-associated transverse myelitis successfully treated with Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Rheumatol Int.* 2006;26(8):771-2.
- [68] Birnbaum J, Kerr D. Devic's syndrome in a woman with systemic lupus erythematosus: diagnostic and therapeutic implications of testing for the neuromyelitis optica IgG autoantibody. *Arthritis Rheum.* 2007;57(2):347-51.
- [69] Mochizuki A, Hayashi A, Hisahara S, Shoji S. Steroid-responsive Devic's variant in Sjögren's syndrome. *Neurology.* 2000;54(6):1391-2.
- [70] Yamamoto T, Ito S, Hattori T. Neurological picture. Acute longitudinal myelitis as the initial manifestation of Sjögren's syndrome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(6):780.

- [71] de Seze J, Delalande S, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids. *J Rheumatol.* 2006;33(4):709-11.
- [72] Min JH, Kim HJ, Kim BJ, Lee KW, Sunwoo IN, Kim SM, et al. Brain abnormalities in Sjogren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2009;15(9):1069-76.
- [73] Squatrito D, Colagrande S, Emmi L. Devic's syndrome and primary APS: a new immunological overlap. *Lupus.* 2010;19(11):1337-9.
- [74] Komolafe MA, Komolafe EO, Sunmonu TA, Olateju SO, Asaleye CM, Adesina OA, Badmus SA. New onset neuromyelitis optica in a young Nigerian woman with possible antiphospholipid syndrome: a case report. *J Med Case Reports.* 2008;2:348.
- [75] Weinshenker B, de Seze J, Vermersch P, Pittock S, Lennon V. The relationship between neuromyelitis optica and systemic autoimmune disease. *Neurology.* 2006;66(5)(Supplement 2):A380-1.
- [76] Pittock SJ, Lennon VA, Wingerchuk DM, Homburger HA, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. The prevalence of non-organ-specific autoantibodies and NMO-IgG in neuromyelitis optica (NMO) and related disorders. *Neurology.* 2006;66(5)(Suppl 2):A307.
- [77] Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger H, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* 2008;65(1):78-83.
- [78] Yiannopoulou KG, Efthymiou Ak, Karydakis KD. Neuromyelitis optica with coexisting autoimmune disorders. *Arch Neurol.* 2008;65(7):995; author reply 996.
- [79] Kattah JC, Gujrati M. Neuromyelitis optica and autoimmune diseases. *Arch Neurol.* 2008;65(7):995-6; author reply 996.
- [80] McKeon A, Lennon VA, Jacob A, Matiello M, Lucchinetti CF, Kale N, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve.* 2009;39(1):87-90.
- [81] Pittock SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol.* 2008;28(1):95-104.
- [82] Furukawa Y, Yoshikawa H, Yachie A, Yamada M. Neuromyelitis optica associated with myasthenia gravis: characteristic phenotype in Japanese population. *Eur J Neurol.* 2006;13(6):655-8.
- [83] Lana-Peixoto MA, Devic's neuromyelitis optica: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(1):120-38.
- [84] Kister I, Gulati S, Boz C, Bergamaschi R, Piccolo G, Oger J, Swerdlow ML. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol.* 2006;63(6):851-6.
- [85] Uzawa A, Mori M, Iwai Y, Kobayashi M, Hayakawa S, Kawaguchi N, Kuwabara S. Association of anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica with myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 2009;287(1-2):105-7.
- [86] Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain.* 2002;125:1450-61.
- [87] Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* 2000;47(6):707-17.

- [88] Hummers LK, Krishnan C, Casciola-Rosen L, Rosen A, Morris S, Mahoney JA, et al. Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology*. 2004;62(1):147-9.
- [89] Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinschenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002;58(1):143-6.
- [90] Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*. 2005;366(9485):579-82.
- [91] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005;202(49):473-7.
- [92] Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wright H, Littleton E, Palace J, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;68(13):1076-7.
- [93] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med*. 2006;210(4):307-13.
- [94] Paul F, Jarius S, Aktas O, Bluthner M, Bauer O, Appelhans H, et al. Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med*. 2007;4(4):e133.
- [95] Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Misu T, Narikawa K, Nakamura M, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(9):1073-5.
- [96] Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC. Water movements in the brain: a role of aquaporins. *Trends Neurosci*. 2008;31(1):37-43.
- [97] Magni F, Sarto C, Ticozzi D, Soldi M, Bosso N, Mocarelli P, Kienle MG. Proteomic knowledge of human aquaporins. *Proteomics*. 2006;6(20):5637-49.
- [98] Agre P, Bonhivers M, Borgnia MJ. The aquaporins, blueprints for cellular plumbing systems. *J Biol Chem*. 1998;273(24):14659-62.
- [99] Verkman AS. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci*. 2005;118:3225-32.
- [100] Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett*. 2003;555(1):72-8.
- [101] Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM, Agre P. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(26):13052-6.
- [102] <http://de.wikipedia.org/wiki/Aquaporine> [cited 06.04.2011]
- [103] Amiry-Moghaddam M, Frydenlund DS, Ottersen OP. Anchoring of aquaporin-4 in brain: molecular mechanisms and implications for the physiology and pathophysiology of water transport. *Neuroscience*. 2004;129(4):999-1010.
- [104] Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bouque C, Agre P, Ottersen OP. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci*. 1997;17(1):171-80.
- [105] Benarroch EE. Aquaporin-4, homeostasis, and neurologic disease. *Neurology*. 2007;69(24):2266-8.

- [106] Lu M, Lee MD, Smith BL, Jung JS, Agre P, Verdijk MA, et al. The human AQP4 gene: definition of the locus encoding two water channel polypeptides in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(20):10908-12.
- [107] Tani T, Sakimura K, Tsujita M, Nakada T, Tanaka M, Nishizawa M, Tanaka K. Identification of binding sites for anti-aquaporin 4 antibodies in patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2009;211(1-2):110-3.
- [108] Nicchia GP, Mastrototaro M, Rossi A, Pisani F, Tortorella C, Ruggieri M, et al. Aquaporin-4 orthogonal arrays of particles are the target for neuromyelitis optica autoantibodies. *GLIA*. 2009;57(13):1363-73.
- [109] Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F, Kuenz B, Schanda K, Aboul-Enein F, et al. Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *PLoS one*. 2010;5(5):e10455.
- [110] Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zippe F, Hohlfeld R, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(4):202-14.
- [111] Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130:1224-34.
- [112] Misu T, Fujihara K, Nakamura M, Murakami K, Endo M, Konno H, Itoyama Y. Loss of aquaporin-4 in active perivascular lesions in neuromyelitis optica: a case report. *Tohoku J Exp Med*. 2006;209(3):269-75.
- [113] Sinclair C, Kirk J, Herron B, Fitzgerald U, McQuaid S. Absence of aquaporin-4 expression in lesions of neuromyelitis optica but increased expression in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007;113(2):187-94
- [114] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007;130:1235-43.
- [115] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008;131:3072-80.
- [116] Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TY, Lennon VA. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;69(24):2221-31.
- [117] Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, Fryer JP, Kryzer TJ, Chamberlain JL, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med*. 2008;205(11):2473-81.
- [118] Maignier R, Nicolle A, Watrin C, Touret M, Cavagna S, Varrin-Doyer M, et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain*. 2010;133(9):2578-91.
- [119] Vincent T, Saikali P, Cayrol R, Roth AD, Bar-Or A, Prat A, Antel JP. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment. *J Immunol*. 2008;181(8):5730-7.
- [120] Kinoshita M, Nakatsuji Y, Moriya M, Okuno T, Kumanogoh A, Nakano M, et al. Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positiv serum. *Neuroreport*. 2009;20(5):508-12.

- [121] Sabater L, Giralt A, Boronat A, Hankiewicz K, Blanco Y, Llufríu S, et al. Cytotoxic effect of neuromyelitis optica (NMO-IgG) to astrocytes: an in vitro study. *J Neuroimmunol*. 2009;215(1-2):31-5.
- [122] Kinoshita M, Nakatsui Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, et al. Neuromyelitis optica: Passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;386(4):623-7.
- [123] Bradl M, Misu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, Reindl M, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol*. 2009;66(5):630-43.
- [124] Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, Saikali P, Bautista K, Dupree C, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2009;66(5):617-29.
- [125] Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, et al. Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T-cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;394(1):205-10.
- [126] Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*. 2010;133:349-61.
- [127] Nishiyama S, Ito T, Misu T, Takahashi T, Kikuchi A, Suzuki N, et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology*. 2009;72(22):1960-1.
- [128] Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol*. 2008;65(5):629-32.
- [129] Waters P, Vincent A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J*. 2008;15(3):99-105.
- [130] Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol*. 2008;65(7):913-9.
- [131] McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Hinson SR, Kryzer TJ, et al. Diagnosis of neuromyelitis spectrum disorders: comparative sensitivities and specificities of immunohistochemical and immunoprecipitation assays. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1134-8.
- [132] Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, Apiwattanakul M, Lennon VA, Pittock SJ. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1164-7.
- [133] McKeon A, Lennon VA, Lotze T, Tenenbaum S, Ness JM, Rensel M, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology*. 2008;71(2):93-100.
- [134] Zaffaroni M; Italian Devic's Study Group. Cerebrospinal fluid findings in Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci*. 2004;25(Suppl 4):S368-70.
- [135] Milano E, Di Sapio A, Malucchi S, Capobianco M, Bottero R, Sala A, et al. Neuromyelitis optica: importance of cerebrospinal fluid examination during relapse. *Neurol Sci*. 2003;24(3):130-3.
- [136] Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2004;63(12):2363-70.

- [137] Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, Piccolo G, et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler*. 2004;10(1):2-4.
- [138] Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, Narikawa K, Misu T, Itoyama Y. Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica. *Neurology* 2004;62(1):144-6.
- [139] Mandler RN, Dencoff JD, Midani F, Ford CC, Ahmed W, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in cerebrospinal fluid differ in multiple sclerosis and Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2001;124:493-8.
- [140] Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Rauer S, Wandinger KP, Petereit HF, et al. Polyspecific, antiviral immune response distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(10):1134-6
- [141] Satoh J, Yukitake M, Kurohara K, Takashima H, Kuroda Y. Detection of the 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of Japanese multiple sclerosis patients presenting with severe myelitis. *J Neurol Sci*. 2003;212(1-2):11-20.
- [142] Miyazawa I, Nakashima I, Petzold A, Fujihara K, Sato S, Itoyama Y. High CSF neurofilament heavy chain levels in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;68(11):865-7.
- [143] Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 2010;75(3):208-16.
- [144] Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):575-7.
- [145] Takano R, Misu T, Takahashi T, Izumiyama M, Fujihara K, Itoyama Y. A prominent elevation of glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid during relapse in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med*. 2008;215(1):55-9.
- [146] Petzold A, Marignier R, Verbeek MM, Confavreux C. Glial but not axonal protein biomarkers as a new supportive diagnostic criteria for Devic neuromyelitis optica? Preliminary results on 188 patients with different neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(4):467-9.
- [147] Filippi M, Rocca MA, Moiola L, Martinelli V, Ghezzi A, Capra R, et al. MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neurology*. 1999;53(8):1705-10.
- [148] Rocca MA, Agosta F, Mezzapesa DM, Martinelli V, Salvi F, Ghezzi A, et al. Magnetization transfer and diffusion tensor MRI show gray matter damage in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2004;62(3):476-8.
- [149] Yu CS, Lin FC, Li KC, Jiang TZ, Zhu CZ, Qin W, et al. Diffusion tensor imaging in the assessment of normal-appearing brain tissue damage in relapsing neuromyelitis optica. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(5):1009-15.
- [150] Yu CS, Zhu CZ, Li KC, Xuan Y, Qin W, Sun H, Chan P. Relapsing neuromyelitis optica and relapsing-remitting multiple sclerosis: differentiation at diffusion-tensor MR imaging of corpus callosum. *Radiology*. 2007;244(1):249-56.
- [151] Li Y, Xie P, Lv F, Mu J, Li Q, Yang Q, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in neuromyelitis optica. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(4):218-25.

- [152] Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120:2059-69.
- [153] Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DK, McDonald WI, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*. 1999;53(3):448-56.
- [154] Bichuetti DB, Rivero RL, de Oliveira EM, Oliveira DM, de Souza NA, Nogueira RG, et al. White matter spectroscopy in neuromyelitis optica: a case control study. *J Neurol*. 2008;255(12):1895-9.
- [155] Aboul-Enein F, Krssak M, Höftberger R, Prayer D, Kristoferitsch W. Diffuse white matter damage is absent in neuromyelitis optica. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(1):76-9.
- [156] Ito S, Mori M, Makino T, Hayakawa S, Kuwabara S. "Cloud-like enhancement" is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2009;66(3):425-8.
- [157] Krampfl W, Aboul-Enein F, Jecel J, Lang W, Fertl E, Hruby W, Kristoferitsch W. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol*. 2009;19(10):2535-43.
- [158] Filippi M, Rocca MA. MR imaging of Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci*. 2004;25(Suppl 4):S371-3.
- [159] Paul F, Jarius S, Glumm R, Wildemann B, Zipp F, Aktas O. Neues zu Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(21):1125-9.
- [160] Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006;59(3):566-9.
- [161] Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, Tavolato B, Giometto B, Graus F; Spanish-Italian Study Group. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO). Application in a series of suspected patients. *J Neurol*. 2007;254(9):1233-7.
- [162] Illes Z. Pathogenesis, diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Changing concept of an old disease. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2010;1(3):103-23.
- [163] Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, Yokoseki A, Arakawa M, Hasegawa A, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology*. 2009;73(20):1628-37.
- [164] Magana SM, Pittock SJ, Lennon VA, Keegan BM, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Arch Neurol*. 2009;66(8):964-6.
- [165] Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*. 2008;70(23):2197-200.
- [166] Cabrera-Gomez JA, Bonnan M, Gonzalez-Quevedo A, Saiz-Hinarejos A, Marignier R, Olindo S, et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler*. 2009;15(7):828-33.
- [167] de Seze J, Arndt C, Jeanjean L, Zephir H, Blanc F, Labauge P, et al. Relapsing inflammatory opticneuritis: is it neuromyelitis optica? *Neurology*. 2008;70(22):2075-6.

- [168] Jarius S, Frederikson J, Waters P, Paul F, Akman-Demir G, Marignier R, et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci.* 2010;298(1-2):158-62.
- [169] Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I, Fujihara K, Lennon VA. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol.* 2006;5(2):110-1.
- [170] Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008;14(9):1157-74.
- [171] Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Japanese optic-spinal MS: is it MS or neuromyelitis optica and does the answer dictate treatment?. *Neurology.* 2010;75(16):1404-5.
- [172] Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, Iwata A, Sugimoto I, Date H, et al. IFN β -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology.* 2010;75(16):1423-7.
- [173] Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, Brown CH. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(24):1764-9.
- [174] Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999;46(6):878-86.
- [175] Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramio-Torrenta L, Rio J, Valles M, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology.* 2009;73(12):949-53.
- [176] Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology.* 2004;63(6):1081-3.
- [177] Nozaki I, Hamaguchi T, Komai K, Yamada M. Fulminant Devic disease successfully treated by lymphocytapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(9):1094-5.
- [178] Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial.* 2009;13(6):505-8.
- [179] Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, Sato T, Ohashi Y, Zhao Z; Interferon Beta-1b Multiple Sclerosis Study Group of Japan. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology.* 2005;64(4):621-30.
- [180] Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci.* 2007;252(1):57-61.
- [181] Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, Takahashi T, Fujihara K, Kikuchi S, et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol.* 2008;255(2):305-7.
- [182] Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol.* 2010;67(8):1016-7.
- [183] Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Kuwabara S. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2010;17(5):672-6.
- [184] Bergamaschi R, Uggetti C, Toniatti S, Egitto MG, Cosi V. A case of relapsing neuromyelitis optica treated with glatiramer acetate. *J Neurol.* 2003;250(3):359-61.

- [185] Bergamaschi R. Glatiramer acetate treatment in Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2003;126:1E; author reply 1E-a.
- [186] Gartzon K, Limmroth V, Putzki N. Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol*. 2007;14(6):e12-3.
- [187] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth R, Schaefer-Korting M. *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2008. S. 978-9, 920.
- [188] Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, eds. *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York, NY: Mc Graw Hill; 2006: 1414.
- [189] Forth W, Henschler D, Rummel W. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 10. Auflage. München: Urban&Fischer Verlag, 2009. S. 593.
- [190] La Mantia L, Mascoli N, Milanese C. Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2007;28(6):299-303.
- [191] Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: A prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*. 1998;51(4):1219-20.
- [192] Kristoferitsch W. Therapie der NMO-Spektrum-Erkrankung. *J Neurol Neurochir Psychiatr*. 2010;11(4):10-7.
- [193] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth R, Schaefer-Korting M. *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2008. S. 923-5.
- [194] Mok CC, To CH, Mak A, Poon WL. Immunoablative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol*. 2008;35(1):172-4.
- [195] Arabshahi B, Pollock AN, Sherry DD, Albert DA, Kreiger PA, Pessler F. Devic disease in a child with primary Sjögren syndrom. *J Child Neurol*. 2006;21(4):285-6.
- [196] Cohen BA, Mikol DD. Mitoxantrone treatment of multiple sclerosis: safety considerations. *Neurology*. 2004;63(12 Suppl 6):S28-S32.
- [197] Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, O'Connor PW. Evidence report: the efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(18):1463-70.
- [198] Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J, Bakshi R. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol*. 2006;63(7):957-63.
- [199] Weinstock-Guttman B, Feichter J, Lincoff N, Mitoxantrone (Novantrone) for Treatment of Relapsing Neuromyelitis Optica. *Annals of Neurology*. 2004;56(suppl8):S58.
- [200] Kim SH, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2011;68(4):473-9.
- [201] Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Buxton ILO, Blumenthal D, eds. *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. New York, NY: Mc Graw Hill; 2006: 1414-5.
- [202] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth R, Schaefer-Korting M. *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2008. S. 979.

- [203] Schneider-Gold C, Hartung HP, Gold R. Mycophenolate mofetil and Tacrolimus: new therapeutic options in neuroimmunological diseases. *Muscle Nerve*. 2006;34(3):284-91.
- [204] Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'Brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology*. 2001;56(1):94-6.
- [205] Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eur Neurol*. 2001;46(2):79-82.
- [206] Placebo-Controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Lancet*. 1995;345(8961):1321-5.
- [207] Jacob, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1128-33.
- [208] Falcini F, Trapani S, Ricci L, Resti M, Simonini G, de Martino M. Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):913-5.
- [209] Schröder A, Ellrichmann G, Chehab G, Schneider M, Linker RA, Gold R. Einsatz von Rituximab in der Behandlung neuroimmunologischer Erkrankungen. *Der Nervenarzt*. 2009;80(2):155-65.
- [210] Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev*. 2005;31(6):456-73.
- [211] Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, Bennett CL. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol*. 2009;10(8):816-24.
- [212] Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113(20):4834-40.
- [213] Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, Ransohoff RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2116-28.
- [214] Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005;64(7):1270-2.
- [215] Capobianco M, Malucchi S, di Sapio A, Gilli F, Sala A, Bottero R, et al. Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurol Sci*. 2007;28(4):209-11.
- [216] Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1443-8.
- [217] Henze T, Rieckmann P, Toyka KV. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol*. 2006;56(2):78-105.
- [218] Cox A, Coles A, Antoun N, Malik O, Lucchinetti C, Compston A. Recurrent myelitis and optic neuritis in a 29-year-old woman. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):510-6.

- [219] Chia WC, Wang JN, Lai MC. Neuromyelitis optica: a case report. *Pediatr Neonatol*. 2010;51(6):347-52.
- [220] Chan KH, Tsang KL, Fong GC, Cheung RT, Ho SL. Idiopathic severe recurrent transverse myelitis: a restricted variant of neuromyelitis optica. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107(2):132-5.
- [221] Ogasawara M, Shikishima K, Sakai T, Takagi M, Tanaka K. A case of neuromyelitis optica developing into myelitis 25 years after optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(4):372-3.
- [222] Bergamaschi R, Pichiecchio A, Persico A, Bastianello S. Relevance of clinical findings for diagnosis of neuromyelitis optica in MRI and NMO-IgG era. *Eur J Neurol*. 2009;16(4):e76-7.
- [223] Nakayama-Ichihama S, Yokote T, Hiraoka N, Iwaki K, Takayama A, Kobayashi K, et al. Multiple organ injury associated with neuromyelitis optica spectrum disorder in a low-grade B-cell lymphoma suspected of being follicular lymphoma. *J Neurol*. 2011;258(4):691-3.
- [224] Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, Konno M, Takahashi T, Fujihara K, et al. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol*. 2009;256(2):287-8.
- [225] Woolley J, Douglas VC, Cree BA. Neuromyelitis optica, psychiatric symptoms and primary polydipsia: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(6):648.e5-8.
- [226] Jacob S, Zarei M, Kenton A, Allroggen H. Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(7):1028-30.
- [227] Jarius S, Jacob S, Waters P, Jacob A, Littleton E, Vincent A. Neuromyelitis optica in patients with gluten sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(9):1084
- [228] Zifman E, Litmanovitz I, Segal G, Regev R, Watenberg N. Marked hypotonia in an infant of a mother with Devic disease. *J Child Neurol*. 2010;25(6):746-7.
- [229] Nasir S, Kerr DA, Birnbaum J. Nineteen episodes of recurrent myelitis in a woman with neuromyelitis optica and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1160-3.
- [230] Pellkofer HL, Hohlfeld R, Kuempfel T. Thirty-one episodes of myelitis and optic neuritis in a woman with neuromyelitis optica and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 2010;67(6):779-80.
- [231] Klawiter EC, Alvarez E 3rd, Xu J, Paciorkowski AR, Zhu L, Parks BJ, et al. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology*. 2009;72(12):1101-3.
- [232] Suzuki N, Takahashi T, Aoki M, Misu T, Konohana S, Okumura T, et al. Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia episode. *Neurology*. 2010;74(19):1543-5.
- [233] Mueller S, Dubal DB, Josephson SA. A case of paraneoplastic myelopathy associated with the neuromyelitis optica antibody. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(5):284-8.
- [234] Graber JJ, Kister I, Geyer H, Khaund M, Herbert J. Neuromyelitis optica and concentric rings of Balo in the brainstem. *Arch Neurol*. 2009;66(2):274-5.
- [235] Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, Tabira T, Ordinario AT, Kira J. Aquaporin-4 astrocytopathy in Balo's disease. *Acta Neuropathol*. 2010;120(5):651-60.
- [236] <http://de.wikipedia.org/wiki/Idiosynkrasie> [cited 10.08.2010]

- [237] Kissel JT, Levy RJ, Mendell JR, Griggs RC. Azathioprine toxicity in neuromuscular disease. *Neurology*. 1986;36(1):35-9.
- [238] Saperstein DS, Barohn RJ. Management for Myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2004;24(1):41-8.
- [239] Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):691-9.
- [240] Tumani H, George A, Nau R. Myasthene Krise durch Azathioprin-induziertes Fieber. *Nervenarzt*. 1997;68(4):336-8.
- [241] Bromberg MB, Wald JJ, Forsheo DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 1997;150(1):59-62.
- [242] Seifert T, Enzinger C, Ropele S, Storch MK, Strasser-Fuchs S, Fazekas F. Relapsing acute transverse myelitis: a specific entity. *Eur J Neurol*. 2005;12(9):681-4.
- [243] Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona V T 5th. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol*. 2008;255(5):710-5.

6 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Anita Gotthard
Geburtsdatum: 30. Juni 1984
Geburtsort: Graz
Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung:

1990 – 1994 Volksschule Marhof
1994 – 1998 Hauptschule Stainz
1998 – 2002 BORG Deutschlandsberg, naturwissenschaftlicher Zweig
seit WS 2002 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Famulaturen:

4 Wochen Abteilung für Innere Medizin, LKH Deutschlandsberg
3 Wochen Universitätsklinik für Radiologie, Graz
3 Wochen Universitätsklinik für Orthopädie, Graz
2 Wochen Universitätsklinik für Dermatologie, Graz
2 Wochen Universitätsklinik für HNO, Graz
2 Wochen Universitätsklinik für Neurologie, Graz

Spezielle Studienmodule:

- Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide
- Modernste Methoden zur Messung der Body Composition
- Dermatoonkologie
- Wissenschaftlich fundierte Krankheitsprävention
- Reproduktionsmedizin 1: Grundlagen

Praktisches Jahr:

10 Wochen Univ.-Klinik für Chirurgie, Gefäßchirurgie
10 Wochen Univ.-Klinik für Innere Medizin, Intensivstation
5 Wochen Allgemeinmedizin
5 Wochen Universitäts-Augenklinik