

Zusammenfassung:

Überarbeitete Diagnosekriterien der Neuromyelitis Optica

D. M. Wingerchuk, MD, FRCP(C); V.A. Lennon, MD, PhD; S.J. Pittock, MD; C.F. Lucchinetti, MD; B.G. Weinshenker, MD, FRCP(C)

Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom) ist ein klinisch definiertes, schweres demyelinisierendes Syndrom des zentralen Nervensystems, bei dem sowohl eine Entzündung der Sehnerven (Optikusneuritis - ON) als auch eine akute Entzündung des Rückenmarks (Myelitis) auftreten. Das Vorliegen von Symptomen im zentralen Nervensystem (ZNS) außerhalb der Sehnerven und des Rückenmarks galt bis vor kurzem als Ausschlusskriterium für eine NMO-Diagnose¹⁻³, da diese Symptome als spezifischer Unterschied zur frühphasischen Multiplen Sklerose (MS) angesehen wurden. Traditionell wurde die Bezeichnung NMO auf Patienten angewendet, die einen einmaligen Anfall erfahren hatten, in dessen Rahmen beidseitige gleichzeitige Optikusneuritis und akute Myelitis auftraten.⁴ Das Spektrum der NMO wird zunehmend als wiederkehrende Erkrankung erkannt, die auch Patienten umfasst, bei denen die ON einseitig auftritt oder bei denen die Anfälle von ON und Myelitis Wochen oder gar Jahre auseinander liegen.⁵

Eine frühe und genaue Diagnose ist wichtig, weil die Prognose bei NMO schlechter ist als bei MS und die allgemein anerkannten Behandlungsansätze unterschiedlich sind.^{3,6} Im Jahr 1999 schlugen die Autoren des vorliegenden Beitrags Diagnosekriterien für NMO vor, die drei absolute Anforderungen enthielten: ON, akute Myelitis und keine Symptome, die andere Bereiche des ZNS betreffen.⁵ Zur Verbesserung der Spezifität wurde gefordert, dass mindestens eines von drei unterstützenden Hauptkriterien erfüllt ist:

- 1.) die Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns zu Beginn der Krankheit ist normal bzw. erfüllt die für eine MS geforderten Kriterien nicht;
- 2.) das MRT der Wirbelsäule zeigt eine Läsion, die sich über ≥ 3 Wirbelsegmente ausdehnt; und

Englische Originalfassung:

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, **Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica.** *Neurology* 2006; 66; 1485-1489.

- 3.) Liquorentnahme ergibt ≥ 50 Leukozyten/mm³ oder ≥ 5 Neutrophile/mm³. Alternativ genügt es, wenn zwei von drei unterstützenden Nebenkriterien (beidseitige ON, schwere bleibende Sehstörungen oder schwere bleibende Schwächezustände nach dem Anfall) erfüllt sind.

Obwohl die internationale Erfahrung im allgemeinen mit diesen Diagnosekriterien übereinstimmt⁷⁻¹⁰, weisen die Kriterien Schwächen auf. Sie lassen Patienten außer Acht, deren Krankheitsverlauf im übrigen weitgehend mit NMO übereinstimmt, die aber neurologische Symptome oder Anzeichen im ZNS außerhalb der Optikusnerven und des Rückenmarks aufweisen, oder aber in den MRT-Ergebnissen Läsionen aufweisen, die MS-Kriterien genügen können.⁹⁻¹¹ Auf der anderen Seite gibt es MS-Patienten mit ON und einem partiellem Myelitisanfall, die anfänglich ein negatives Hirn-MRT aufweisen und damit den Diagnosekriterien der NMO zumindest in der frühen Krankheitsphase genügen.

Wesentliche Beweise deuten darauf hin, dass NMO und MS unterschiedliche Erkrankungen sind, aber bisher wurde noch keine allgemein anerkannte diagnostische Lösung (=Goldstandard) gefunden.^{12, 13} Mit NMO-IgG (IgG=Immunglobulin G) wurde ein Biomarker identifiziert, der die diagnostische Sicherheit und Definition verbessert. Der Serum-Autoantikörper NMO-IgG, der auf den Wasserkanal Aquaporin-4 abzielt, ist zu >90% spezifisch für NMO bei Patienten mit einem Optikus-Myelitis-Syndrom und tritt bei Patienten mit klassischer MS nicht auf.¹⁴⁻¹⁵ Ein positiver NMO-IgG-Befund deutet außerdem bei Patienten mit einem einzelnen Anfall von längs ausgedehnter Myelitis auf einen Rückfall und den Übergang zur NMO hin.¹⁶

Um optimale Differenzierungskriterien zwischen NMO und MS zu formulieren, schlagen die Autoren eine quantitative Auswertung der bisherigen diagnostischen Einzelkriterien der NMO vor und die Einbeziehung des Markers NMO-IgG vor.

Methoden

Im Verlauf der Studie wurden die Krankheitsdaten von 129 Patienten an verschiedenen Mayo-Kliniken in den USA ausgewertet. Bei 96 Patienten lautete die endgültige Diagnose auf NMO und bei 33 Patienten auf MS. Der NMO-IgG-Status wurde bei allen Patienten überprüft. Die Sensitivität und Spezifität eines jeden Kriteriums wurde anhand der klinischen NMO-Diagnose als

Bezugsmaßstab berechnet. Die relative klinische Nützlichkeit der Tests wurde durch Vergleich der Likelihood (Wahrscheinlichkeits-)Quotienten (LR) für positive (Sensitivität durch $1 - \text{Spezifität}$) und negative Testergebnisse ($1 - \text{Sensitivität}$ durch Spezifität) ermittelt.

(Sensitivität = Fähigkeit eines Tests, Personen mit einer fraglichen Erkrankung als Kranke zu erkennen; Spezifität = Geeignetheit eines Tests, Personen ohne eine fragliche Erkrankung als Nichtkranke zu erkennen.)

Die LR-Daten wurden verwendet, um neue diagnostische Modelle zu entwerfen, die jeweils aus 2 oder 3 der präzisesten Einzelvariablen bestehen. Die Modelle wurden anschließend auf verschiedene Weise ausgewertet. Zunächst wurden die LR und die dazugehörigen Konfidenzintervalle (CI) für jedes Modell berechnet. Zweitens wurde die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für jedes Modell gezeichnet, mit Sensitivität als positivem Ergebnis auf der y-Achse und ($1 - \text{Spezifität}$) auf der x-Achse. (20) Die Fläche unter jeder ROC-Kurve (area under curve = AUC) wurde daraufhin als Maßstab der Differenzierungskraft zwischen NMO und MS für jede Variable oder Variablenkombination berechnet. Schließlich wurden Verfahren der logistischen Regression angewendet, um die ORs für jedes Modell zu ermitteln.¹⁷ Die Standarddiagnose wurde als abhängige Variable verwendet (NMO = 1; MS = 0) und die einzelnen Variablen oder Modelle wurden als unabhängige Variablen behandelt (positives Testergebnis = 1; negativ = 0).

Ergebnisse

Einundachtzig (84,4%) der 96 NMO-Patienten wiesen bei der letzten Nachuntersuchung Rückfälle auf (mindestens ein zusätzlicher Anfall von entweder ON oder Myelitis nach den anfänglichen Anfällen von ON oder Myelitis). Bei Patienten mit NMO traten, bei ähnlicher Dauer der Nachbetreuung, mehr Rückfälle auf als bei Patienten mit MS. Die Häufigkeit des gleichzeitigen Auftretens von systemischer Autoimmunerkrankung und Seropositivität auf nicht organspezifische Autoantikörper im Serum waren bei NMO und MS ähnlich.

Zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor der Diagnose traten bei 14 NMO-Patienten (14,6%) neurologische Symptome auf, die auf eine Erkrankung außerhalb des Sehnervs und des Rückenmarks hinwiesen. In diesen Fällen wurden andere Labor- und Untersuchungsergebnisse, zusammen mit der

Auswertung der Nachbehandlung, herangezogen, um zu einer klinischen NMO-Diagnose zu gelangen.

Für über 90% der Patienten lagen gültige Daten für alle Variablen außer den Liquorergebnissen vor. Zu den Einzelvariablen mit signifikanter Differenzierungskraft zählten MRT-Ergebnisse, eine längs ausgedehnte Läsion des Rückenmarks (98% Sensitivität, 83% Spezifität) und ein positives Ergebnis der Serumanalyse auf NMO-IgG (76% Sensitivität, 94% Spezifität). Die Likelihood-Quotienten für diese Variablen belegen, dass der seropositive NMO-IgG-Status (LR [+] = 1,2) oder die Abwesenheit einer längs ausgedehnten Rückenmarksläsion (LR [-] = 0,03) einen großen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer NMO-Diagnose nach dem Test hätte.

Tabelle 1* fasst die diagnostischen Eigenschaften von Variablenkombinationen und das Modellierungsverfahren zusammen. Durch die Untersuchung verschiedener Modelle mit mehreren Variablen und Interaktionsbedingungen (nicht alle dargestellt) stellte sich heraus, dass die Kombination aus längs ausgedehnter Rückenmarksläsion mit einem anfänglichen MRT-Befund, der den MS-Kriterien (Paty) nicht entspricht, eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 96% für NMO erreicht. Durch das Hinzufügen von NMO-IgG zu diesem Variablenpaar erhielten wir drei unterstützende Kriterien. Das Modell, das mindestens 2 dieser 3 unterstützenden Kriterien für eine NMO-Diagnose erfordert, ergab ein nahezu identisches Vorhersagemodell mit 99% Sensitivität und 90% Spezifität ($p < 0,0001$).

Diskussion

Die Autoren schlagen vor, die absolute Einschränkung von entzündlichen Ereignissen im ZNS außerhalb der Sehnerven und des Rückenmarks aufzugeben und die Spezifität von längs ausgedehnten Rückenmarksläsionen und NMO-IgG-Seropositivität zu unterstreichen (Tabelle 1). Wenn auch die MRT-Ergebnisse bei NMO in der Regel entweder negativ oder nicht spezifisch sind, so schließen Hirnläsionen die Diagnose nicht aus.^{9, 18}

Die Tradition des Ausschlusses von NMO als diagnostische Möglichkeit bei Patienten, die neurologische Symptome außerhalb der Sehnerven und des Rückenmarks erfahren haben, ist nicht mehr haltbar. Die weitere Verwendung

Englische Originalfassung:

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, **Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica**. *Neurology* 2006; 66; 1485-1489.

Tabelle 1 Diagnosegenauigkeit für NMO: Modelle, die klinische Kriterien und NMO-IgG-Status verbinden*

Modell	Auswertbare Anzahl (%)	NMO	MS	Sensitivität	Spezifizität	LE(+)	LE(-)
Modell 1							
Rückenmarksläsion \geq 3 Segmente UND kein MS-Befund bei anfänglicher Gehirn-MRT	111/129 (86,1)	79/84 (94,1)	1/27 (8,7)	94 (89-99)	96 (89-100)	25,4 (3,71-17,4)	0,06 (0,03-0,15)
Modell 2							
NMO-IgG positiv UND kein MS-Befund bei anfänglicher Gehirn-MRT	117/129 (90,7)	61/84 (72,6)	7/33 (21,2)	100	79 (65-93)	4,71 (2,45-9,10)	0
Modell 3							
Rückenmarksläsion \geq 3 Segmente ODER NMO-IgG positiv	129 (100)	96/96	7/33 (21,2)	100	79 (65-93)	4,71 (2,45-9,10)	0
Modell 4							
Rückenmarksläsion \geq 3 Segmente UND NMO-IgG positiv	114/129 (88,4)	63/86 (73,3)	0/28	73 (64-83)	100	∞	0,27 (0,19-0,33)
Modell 5							
2 der 3 Kriterien:							
- Rückenmarksläsion \geq 3 Segmente	121/129	89/90	3/31	99	90	10,2	0,01
- kein MS-Befund bei anfänglicher Gehirn-MRT	(93,8)	(98,9)	(9,7)	(97-100)	(80-100)	(3,49-30,0)	(0,002-0,09)
- NMO-IgG positiv							

* nicht alle ausgewerteten Modelle sind hier gezeigt

Die Angaben in Klammern geben die prozentualen Anteile an oder ein Vertrauensintervall (CI) von 95% für die Punktschätzungen von Sensitivität, Spezifität und Likelihood-Koeffizient (LR).

NMO = Neuromyelitis optica, MS = Multiple Sklerose

dieser willkürlichen Anforderungen ergibt zweifellos eine reine Kohorte, aber sie verhindert eine gültige und vollständige Einschätzung des Spektrums der NMO. Unsere Daten weisen nach, dass eine große Bandbreite an neurologischen Symptomen einer NMO vorangehen oder sie begleiten kann, die mit einer identifizierbaren Läsion des ZNS in Verbindung stehen kann oder auch nicht.

Manche der diagnostischen Komponenten sind mit Vorsicht zu behandeln. Die Ergebnisse der MRT-Untersuchungen des Gehirns müssen überprüft werden, wenn spätere MRTs Läsionen aufzeigen, die den MS-Kriterien entsprechen. Zur Gewährleistung der Konsistenz wurden in dieser Untersuchung ältere MRT-Diagnosekriterien (Paty) verwendet. Da die neueren Kriterien auf eine höhere MS-Spezifität abzielen, sollte die Nicht-Erfüllung der sensitiveren Paty-Kriterien¹⁹ zu einem wirklich negativen Ergebnis führen. Eine längs ausgedehnte Läsion des Rückenmarks ist der nützlichste einzelne Diagnosetest, doch er unterliegt auch zeitlichen Einschränkungen, da eine längere T2-gewichtete Läsion in den ersten Tagen nach dem Einsetzen der Symptome möglicherweise noch nicht voll ausgebildet ist oder sich mit der Zeit zusammengezogen oder aufgelöst hat. Da das anfängliche MRT des Gehirns und des Rückenmarks nach dem ersten Myelitisanfall verfügbar sind, ist die Möglichkeit eines NMO-IgG-Tests nicht notwendig, um diese zwei der drei unterstützenden Kriterien zu erfüllen. Trotzdem ist der Biomarker NMO-IgG ein mächtiger und medizinisch aussagekräftiger Indikator mit einer Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 94% in einer Kohorte von Patienten mit Optikus-Myelitis-Erkrankungen und keinen anderen typischen Formen von MS.

Die untersuchten Patienten hatten bereits sowohl Optikusneuritis als auch akute Myelitis erfahren. Da der Biomarker NMO-IgG in Folge eines ersten Anfall von längs ausgedehnter idiopathischer (= ohne nachweisbare Ursache entstandener) akuter transverser Myelitis auf die Entwicklung einer NMO hinweist, erfordern die neu vorgeschlagenen Kriterien eine weitere Überprüfung, um Erkrankungen einzuschließen, die Anfangssymptome von NMO oder eingeschränkte NMO-Varianten darstellen. Die Anwendung dieser Kriterien und zukünftiger Verfeinerungen, die eine frühere Diagnose ermöglichen, hat auch therapeutische Bedeutung, da der allgemein anerkannte Ansatz zur Vermeidung von Anfällen bei NMO die Immunsuppression ist, im Gegensatz zur Immunmodulation bei MS.²¹

Englische Originalfassung:

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, **Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica**. *Neurology* 2006; 66; 1485-1489.

Die überarbeiteten Kriterien für eine sichere NMO-Diagnose sind einfach, praktisch und besitzen eine ausgezeichnete diagnostische Genauigkeit. Sie unterscheiden NMO von MS, die mit Optikusneuritis und Myelitis beginnt, ein Szenario in dem NMO eine vernünftige anfängliche Diagnosemöglichkeit darstellt.

Literaturangaben:

1. O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ et al.: **Clinical, CSF and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica**, in *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996;60:382-287.
2. Cree BA, Goodin DS, Hauser SL: **Neuromyelitis optica**, in *Semin Neurol*, 2002; 22:105-122.
3. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kronfeld M.: **Devic’s neuromyelitis optica: a clinocopathological study of 8 patients**, in *Ann Neurol* 1003; 34:162-168.
4. de Seze J.: **Neuromyelitis optica**, in *Arch Neurol* 2003;60:1336-1338.
5. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O’Brien PC, Weinshenker BG: **The clinical course of neuromyelitis optica (Devic’s syndrome)**, in *Neurology*, 1999; 53:1107-1114.
6. Wingerchuk DM, Weinshenker BG: **Neuromyelitis optica**, in *Curr Treat Options Neurol*, 2005;7:173-182.
7. Zaffaroni M.: **Cerebrospinal fluid findings in Devic’s neuromyelitis optica**, in *Neurol Sci*, 2004; 25 Suppl 4:S368-370.
8. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinell V et al.: **Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic’s Neuromyelitis Optica**, in *J Neurol*, 2004;251:47-52.
9. de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P: **Is Devic’s neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis**, in *MultScler*, 2003; 9:521-525.
10. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M et al.: **Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients**, in *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002;73:429-435.
11. Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D et al.: **Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement**, in *Mult Scler*, 2005; 11:617-621.
12. Weinshenker BG: **Neuromyelitis optica: what it is and what it might be**, in *Lancet*, 2003; 361:889-890.
13. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D et al.: **A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic’s neuromyelitis optica**, in *Brain*, 2002; 125:1450-1461.
14. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR: **IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis bind to the aquaporin-4 water channel**, in *J Exp Med*, 2005;202:472-477.

Englische Originalfassung:

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, **Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica**. *Neurology* 2006; 66; 1485-1489.

-
15. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al.: **A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis**, in *Lancet*, 2004; 364:2106-2112.
 16. Deeks JJ, Altman DG: **Diagnostic tests 4: likelihood ratios**, in *BMJ*, 2004;329:168-169.
 17. Hosmer DW, Lemeshow S: **Applied logistic regression**, 2nd ed., New York: John Wiley & Sons; 2000.
 18. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG: **Brain MRI abnormalities in neuromyelitis optica**, in *Arch Neurol*, 2006;63:390-396.
 19. Tintore M, Rovira A, Brieva L et al.: **Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS**, in *Mult Scler*, 2001; 7:359-363.
 20. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE, **Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine**, in *Neurology*, 1998; 51:1219-1220.
 21. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr. et. al.: **Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines**, in *Neurology*, 2002;58: 169-178.

Englische Originalfassung:

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, **Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica**. *Neurology* 2006; 66; 1485-1489.