

# Seltene Neuroimmunerkrankungen

## *(RND - Rare Neuro-Immune Disorders)*

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

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

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

## Krankheitsmechanismus

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

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

## Differentialdiagnosen

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

vor. Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (Anti-MOG) wurden bei Patienten mit ADEM-Diagnose nachgewiesen. Für Patienten, bei denen Anti-MOG anhaltend nachgewiesen wird, ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass Rückfälle auftreten. Weitere Informationen über Anti-MOG finden Sie in folgendem Abschnitt über MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankungen.

**MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankungen** (MOG-Ak-Erkrankungen) sind neuroinflammatorische Zustände, die vorwiegend Entzündung des oder beider Sehnerven, aber auch Entzündungen des Rückenmarks und Hirns verursachen können. Das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) ist ein Protein, das sich an der Oberfläche der Myelinscheiden des zentralen Nervensystems befindet. Die Funktion dieses Glykoproteins ist nicht genau bekannt, doch das MOG stellt bei dieser Erkrankung ein Angriffsziel des Immunsystems dar. Die Diagnose wird bestätigt, wenn bei Patienten, die wiederholte Entzündungsanfälle des zentralen Nervensystems erlitten haben, MOG-Antikörper im Blut nachgewiesen werden. Bei Patienten mit einer MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankung kann zuvor die Diagnose Erkrankung aus dem Formenkreis der NMO (NMOSD), Transverse Myelitis (TM), akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), Optikusneuritis (ON) oder Multiple Sklerose (MS) gestellt worden sein, weil das verursachte Entzündungsmuster Schädigungen von Gehirn, Rückenmark und Sehnerv umfasst. Bei Patienten mit anhaltend positiven MOG-Antikörpern besteht Rückfallrisiko. Patienten mit MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen haben ein negatives Testergebnis für den NMO-Antikörper Aquaporin 4 (AQP-4). Es wird daher angenommen, dass MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen und AQP-4-positiven NMOSD unterschiedliche immunologische Mechanismen zugrunde liegen.

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

Bei **Erkrankungen aus dem Formenkreis der NMO** (NMOSD) ereignen sich die immunvermittelten entzündlichen Anfälle im Rückenmark und/oder im Sehnerv (Optikusnerv). Für eine Person mit NMOSD besteht das Risiko wiederholter Entzündungsanfälle des Rückenmarks, des Optikusnervs oder beider. Das Hirn ist in der Regel nicht betroffen, das ist aber nicht immer der Fall. NMOSD ist typischerweise gekennzeichnet durch längs ausgedehnte transverse Myelitis (eng.: longitudinally extensive TM = LETM, eine Myelitis, die 3 oder mehr Wirbelkörpersegmente betrifft), die den Patienten beim Ausbruch stark entkräften kann, sowie ein- oder beidseitiger Optikusneuritis. Es ist ein Bluttest auf NMOSD

namens NMO-IgG verfügbar. Der Test ist höchst spezifisch (>99%) und seine Sensitivität variiert zwischen 48-72%, in Abhängigkeit vom verwendeten Assay. Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (Anti-MOG) wurden bei Patienten mit NMOSD-Diagnose nachgewiesen. Patienten mit MOG-Antikörper-assoziiierter Erkrankung haben ein negatives Testergebnis für den NMO-Antikörper Aquaporin 4 (AQP-4). Es wird daher angenommen, dass der MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankung und der AQP-4-positiven NMOSD unterschiedliche immunologische Mechanismen zugrunde liegen. Weitere Informationen über Anti-MOG finden Sie im Abschnitt über MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankungen.

Die **Optikusneuritis** (ON) bezeichnet einen demyelinisierenden Anfall des oder der Sehnerven (Optikusnerv). Bei der isolierten ON besteht keine Beteiligung des Hirns oder Rückenmarks. Eine ON-Episode kann ein erster Anfall der MOG-Ak-Erkrankung, von NMOSD oder ein erster MS-Anfall sein. Eine sorgfältige Differentialdiagnostik ist wichtig. Eine Person kann ON oder wiederkehrende ON haben und nie einen Anfall im Rückenmark oder Hirn erleiden.

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

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

ausgeschlossen werden. Es sollte auch eine eventuell zugrunde liegende rheumatische Erkrankung ausgeschlossen werden.

**Akute schlaffe Myelitis** (*Acute Flaccid Myelitis - AFM*) ist eine Variante oder ein Untertyp der transversen Myelitis. AFM ist eine Entzündung des Rückenmarks und ist in der Regel durch einzigartige klinische und MRT-Merkmale gekennzeichnet, die nicht der klassischen transversen Myelitis entsprechen. Die AFM-Anomalien im MRT finden sich vorrangig in der grauen Substanz des Rückenmarks.

## Diagnose

Jede dieser neuroimmunologischen Erkrankungen bleibt eine diagnostische Herausforderung. Nur für MOG-Ak und NMOSD liegen spezifische und definierte Marker vor. Die Diagnosekriterien für die anderen Erkrankungen sind weder eindeutig noch in der Medizin allgemein akzeptiert, d.h. für jede Regel scheint es etliche Ausnahmen zu geben. Die Beziehungen zwischen diesen Erkrankungen sind ebenfalls nicht zureichend erkannt (z.B. ist jede dieser Erkrankungen einzigartig oder sind manche von ihnen Varianten anderer Erkrankungen?) Für eine Diagnose jeder dieser Erkrankungen ist ein MRT nötig, mit oder ohne Kontrastmittel, es sollte eine Lumbalpunktion durchgeführt werden, Gehirnschancen sind erforderlich um MS auszuschließen. Falls Verdacht auf NMOSD besteht (rezidivierende TM, ON, rezidivierende ON oder LETM) sollte ein NMO-IgG-Test und ein Test auf Anti-MOG durchgeführt werden.

## Akutbehandlung

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

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

Wenn die Entzündung abklingt und der Patient medizinisch stabil ist, besteht die Anschlussbehandlung für eine Person, die einen entzündlichen Anfall des Rückenmarks erlitten hat (ADEM, MOG-Ak, NMOSD, MS oder TM) aus intensiver Rehabilitationstherapie. Klinische Zentren, die sich auf Schädigungen, Erkrankungen und Anfälle auf das Rückenmark konzentrieren, bieten umfassende Reha-Programme für Menschen, die wesentliche Beeinträchtigungen des Rückenmarks durch einen entzündlichen Anfall erlitten haben. Kinder und Erwachsene, bei denen erhebliche Muskelschwäche oder -lähmung aufgetreten ist, sollten an eine spezialisierte Reha-Einrichtung überwiesen werden, wo sie einem Programm energischer Physio- und Rehabilitationstherapie (im Gegensatz zu einer ausschließlichen Betonung des Selbständigkeitstrainings) unterzogen werden sollten.

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

Bei Menschen, die unter MOG-Ak, NMOSD, wiederkehrender TM oder ADEM leiden, besteht das Risiko wiederkehrender Anfälle; sie sollten sich daher genauer und häufiger untersuchen lassen. Patienten mit diesen Erkrankungen wird in der Regel eine Medikation verabreicht, die entweder die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens oder die Schwere eines eventuellen neuen Anfalls verringert. Die Durchführung einer definitiven Differentialdiagnose zu MS durch einen Arzt ist besonders wichtig. Die Therapien für MS (z.B. Avonex, Betaseron, Copaxone, Gilenya, Rebif und Tysabri) haben sich zur Behandlung von Menschen mit MOG-Ak, NMOSD oder wiederkehrender TM als nicht wirksam herausgestellt und können in bestimmten Fällen mehr Schaden als Nutzen anrichten. Meistens werden Menschen mit wiederkehrender TM, MOG-Ak oder NMOSD einer Behandlung mit Immunsuppressiva unterzogen. Welche Therapie für einen bestimmten Patienten geeignet ist, liegt ausschließlich in der klinischen Einschätzung (Erfahrung) des Arztes, in Verbindung mit den individuellen Bedürfnissen des Patienten.