

Aktualisierung zum Stand der Diagnostik und Behandlung der Neuromyelitis optica: Empfehlungen der Studiengruppe Neuromyelitis optica (NEMOS)

Corinna Trebst · Sven Jarius · Achim Berthele · Friedemann Paul · Sven Schippling · Brigitte Wildemann · Nadja Borisow · Ingo Kleiter · Orhan Aktas · Tania Kümpfel · Studiengruppe Neuromyelitis optica (NEMOS)

Dieser Beitrag auf Springerlink.com ist frei zugänglich.

Die Mitglieder der Studiengruppe Neuromyelitis optica sind im Anhang aufgeführt.

C. Trebst

Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover,

S. Jarius · B. Wildemann

AG Molekulare Neuroimmunologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg,

A. Berthele

Neurologische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München,

F. Paul Klinisches und Experimentelles Forschungszentrum für Multiple Sklerose, Klinik für Neurologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin,

F. Paul · N. Borisow

NeuroCure Klinisches und Experimentelles Forschungszentrum, Charité-Universitätsmedizin Berlin und Max Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

S. Schippling

Abteilung für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose-Forschung, Klinik für Neurologie, Universitäts-Spital Zürich, Schweiz

I. Kleiter

Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität, Bochum

O. Aktas Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,

T. Kümpfel

Institut für Klinische Neuroimmunologie, Campus Grosshadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, E-Mail: tania.kuempfel@med.uni-muenchen.de

Stichwörter Neuromyelitis optica · Differenzialdiagnose · Untersuchungsmethoden · Behandlung

NEMOS

Die Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS; siehe <http://www.nemos-net.de>) wurde 2008 von Neurologen an 25 deutschen Universitäten und medizinischen Hochschulen als frei zugängliches Netzwerk zur Verbesserung der Behandlung von Patienten mit Neuromyelitis optica (NMO) gegründet. Seitdem hat die Gruppe eine Reihe von nationalen und internationalen Treffen und Symposien über NMO organisiert, Daten über die epidemiologischen, klinischen und MRT-Befunde für NMO in einer großen deutschen Kohorte gesammelt [1], und Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung der NMO in Deutschland veröffentlicht [2]. In folgendem Bericht werden diese Empfehlungen unter Berücksichtigung der neuesten Literatur und des gegenwärtigen wissenschaftlichen Standes aktualisiert. Auf die Richtlinien 2010 der European Federation of Neurological Societies (EFNS) zur Diagnostik und Behandlung von NMO, die Richtlinien einer internationalen Expertengruppe [3] und die nachweisbasierten Richtlinien zur klinischen Einschätzung und Behandlung der Transversen Myelitis, veröffentlicht vom Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee der American Academy of Neurology, wird für weitere Informationen verwiesen [4, 5].

Einleitung

Neuromyelitis optica ist eine immunvermittelte chronische entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) [1, 6, 7]. NMO wurde erstmals im 19. Jahrhundert beschrieben und wurde lange als klinische Unterart der Multiplen Sklerose (MS) angesehen [8–13]. Die Erkrankung stellt sich klinisch als Optikusneuritis (ON) und Myelitis dar und die Erholung ist oft schlecht oder bleibt ganz aus. Der MRT-Befund zeigt Schädigungen, die sich längs über drei oder mehr Wirbelkörpersegmente ausdehnen. Histopathologisch ist NMO von einer Schädigung der Astrozyten, Demyelinisierung, Verlust von Neuronen und häufig ausgeprägter Nekrose gekennzeichnet [14–16]. Die Entdeckung der Ablagerung von perivaskulären Antikörpern und Komplement in aktiven Schädigungen und die folgende Entdeckung spezifischer Autoantikörper (Aquaporin-4-Antikörper, AQP4-Ak; auch NMO-IgG genannt) im Serum von NMO-Patienten hat gezeigt, dass humorale Immunität in der Mehrzahl der Fälle beteiligt ist. AQP4-Ak-positive NMO wird jetzt als von MS eigenständige Erkrankung angesehen [17–27]. Die serologische Identifikation von NMO-IgG wurde dementsprechend in allen gegenwärtig verwendeten Diagnosekriterien als zusätzliches Kriterium aufgenommen [2, 4, 28, 29].

Epidemiologie

Es liegen keine harten Daten über Inzidenz und Prävalenz der NMO vor. Die geschätzte Prävalenz in der westlichen Welt liegt in einem Bereich von 1 bis 4.4/100.000 [31–33]. In der Vergangenheit wurde für viele NMO-Patienten (>20%) die falsche Diagnose MS gestellt,

besonders bevor der Test auf NMO-IgG allgemein verfügbar wurde [1]. Es leiden deutlich mehr Frauen als Männer an NMO (9:1, im Vergleich dazu 2:1 bei MS) [1, 34]. Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Krankheitsausbruch, 39 Jahre, liegt ungefähr 10 Jahre höher als bei MS [1, 30]. Doch es wurden auch Fälle berichtet, bei denen der Krankheitsausbruch während der Kindheit oder im Alter auftrat [1, 35–38]. Der Verlauf der NMO kann entweder wiederkehrend oder monophasisch sein, wobei die erstere Verlaufsform häufiger auftritt (in ca. 80-90% der Fälle) [1, 30]. Im Vergleich zu MS tritt die AQP4-Ak-positive NMO häufiger in Verbindung mit anderen Autoimmunkrankheiten auf. Dazu gehören Myasthenia gravis, systemischer Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Zöliakie und Sarkoidose [1, 39–52]. In bis zu 20–30 % der Fälle geht dem NMO-Anfall eine Infektion oder Impfung voraus [1, 7]. Das Alter bei Krankheitsausbruch und genetische Faktoren beeinflussen möglicherweise den klinischen Verlauf [53].

Es liegen nur wenige Berichte über den Einfluss einer Schwangerschaft auf NMO vor. Zwei Studien haben über eine Steigerung der Rückfallquote in den ersten 3 bzw. 6 Monaten nach der Geburt berichtet [54, 55].

Diagnosekriterien

Nach den von Wingerchuk et al. [28] 2006 vorgeschlagenen Kriterien kann eine NMO-Diagnose mit hoher Spezifität gestellt werden, wenn — zusätzlich zu einer Krankengeschichte, die mindestens eine Episode von ON und eine Episode von Myelitis umfasst — mindestens drei der folgenden unterstützenden Kriterien erfüllt sind:

1. Eine im MRT sichtbare, zusammenhängende Rückenmarksschädigung, die sich über drei oder mehr Wirbelkörpersegmente ausdehnt
2. Gehirn-MRT, das Patys-Diagnosekriterien für MS ¹ [56] bei Krankheitsausbruch nicht erfüllt.²
3. NMO-IgG-seropositiver Status³

¹ Mindestens vier Schädigungen der weißen Substanz oder mehr als drei Schädigungen der weißen Substanz, wenn eine von ihnen in der periventrikulären Region liegt.

² Falls bei Ausbruch der Erkrankung kein Gehirn-MRT gemacht wurde oder dessen Ergebnisse nicht bekannt sind, sollte das früheste verfügbare MRT verwendet werden [28].

³ Der Nachweis von AQP4-Ak mit Hilfe von rekombinanten Methoden kann den immunhistologischen Nachweis von NMO-IgG ersetzen [18], vorausgesetzt, es ist nachgewiesen, dass der verwendete rekombinan-

Anzumerken ist, dass die Sensitivität und Spezifität dieser Kriterien [28] unter Verwendung des Gehirn-MRT's bei Krankheitsausbruch als erste Präferenz definiert wurden. Falls die erste verfügbare Aufnahme von einem späteren Datum stammt und MS-negativ ist, wird davon ausgegangen, dass die Aufnahme bei Krankheitsausbruch ebenfalls negativ gewesen wäre. Im Gegensatz dazu geben die Autoren nicht an, ob das Kriterium des Gehirn-MRT's angewendet werden kann, wenn die erste verfügbare Aufnahme späteren Datums ist und die MS-Kriterien erfüllt. Im Allgemeinen sind wir der Ansicht, dass die von Wingerchuk et al. vorgeschlagenen Diagnosekriterien nicht dazu verwendet werden sollten, NMO auszuschließen, wenn auch nur ein beliebiges der paraklinischen Verfahren, die erforderlich sind, um die drei unterstützenden Kriterien zu bewerten, nicht durchgeführt wurde. Natürlich kann eine NMO-Diagnose gestellt werden, wenn die Indexereignisse und zwei beliebige der drei unterstützenden Kriterien zutreffen, auch wenn keine Informationen über das dritte unterstützende Kriterium vorliegen.

Allgemeiner gesprochen, sollten diese Kriterien vorrangig dazu verwendet werden eine NMO-Diagnose zu stellen und nicht um sie auszuschließen, da Hirnschädigungen und (sehr viel seltener) kurze Schädigungen des Rückenmarks — vereinzelt oder kombiniert — in der Tat bei Patienten mit anderweitig typischer NMO vorliegen können (bestätigt durch AQP4-Ak-Seropositivität und/oder Entwicklung einer längs ausgedehnten transversen Myelitis (LETM) im späteren Verlauf) [1].

"NMO-Spektrum-Erkrankungen" — abortive und atypische Erscheinungen

AQP4-Ak wurde in Patienten nachgewiesen, die an anderen Erkrankungen als der klassischen NMO litten. Dazu gehören die isolierte LETM, definiert durch über drei Segmente ausgedehnte Schädigungen, monophasische oder wiederkehrende isolierte ON und bestimmte Arten von Hirnstammzerebellitis (besonders wenn das Zwischenhirn oder die Medulla oblongata betroffen sind) [57–59]. Zu den Hirnstammereignissen gehören nicht behandelbarer Schluckauf und Erbrechen, symptomatische Narkolepsie und neuroendokrine Fehlfunktionen [58–60], die Vorläufer von ON oder Myelitis sein können [1, 61–63]. Es gibt Überlegungen, dass ein späteres reversibles Enzephalopathie-Syndrom auch im Zusammenhang mit NMO vorliegen kann [64]. Kürzlich wurden olfaktorische Fehlfunktionen bei Patienten

te Test eine gleich gute oder bessere Sensitivität und Spezifität in klinisch korrekt definierten und ausreichend großen Patienten- und Kontrollgruppen aufweist und in NMO-IgG-positiven Patientengruppen erfolgreich validiert wurde. Von den in der Literatur beschriebenen und aktuell für eine Diagnose verfügbaren Methoden erfüllen hauptsächlich zellbasierte Assays diese Voraussetzungen. Alternativ wird AQP4-Ak-Seropositivität in zwei methodisch unterschiedlichen Immunassays von einigen Forschern als gültiger Ersatz für NMO-IgG-Seropositivität angesehen (Expertenmeinung).

mit NMO beschrieben [65]. Es wird gegenwärtig untersucht, ob der AQP4-Ak auch Schäden außerhalb des ZNS verursacht (z.B. Plazenta [1–3], Magen [4], Muskeln [5, 6] oder Innenohr [7]).

Bei Kindern wurde ein noch breiteres Spektrum an enzephalitischen Erscheinungsformen beschrieben, besonders bei Anfällen [36–38]. In einer deutschen Kohorte wiesen 152 von 175 Patienten (87 %) bei Erstaufnahme keine simultane Myelitis und bilaterale ON auf, sondern isolierte (meist einseitige) ON, isolierte Myelitis oder Hirnstamm-Enzephalitis. In ähnlicher Weise lagen bei 89 von 106 Patienten (84%) einer britisch-japanischen Kohorte [1, 53] ebenfalls abortive oder atypische Symptome bei der Erstuntersuchung vor. Da bei den meisten dieser Patienten im weiteren Verlauf eine NMO auftrat, haben verschiedene Gruppen vorgeschlagen, diese Symptome — falls sie bei AQP4-Ak-Seropositivität vorkommen — als "Hochrisikofaktoren für NMO" (HRS) zu klassifizieren und die AQP4-Ak-positiven, klassische NMO und AQP4-Ak-positives HRS als "NMO-Spektrum-Erkrankung" (NMOSD, en. NMO spectrum disorder) oder "autoimmune AQP4-Kanalopathie" zu bezeichnen [74–77]. Die uneinheitliche Verwendung der Bezeichnung "NMOSD" wurde kürzlich kritisiert [8].

Klinische Einschätzung bei NMO-Verdacht

Krankengeschichte und physische Untersuchung

Die Erhebung einer detaillierten Krankengeschichte ist unerlässlich. Die neurologische und physische Untersuchung sollte sich nicht nur auf die Primärsymptome, sondern auch auf Krankheitsindikatoren konzentrieren, die auf alternative Diagnosen oder begleitende Autoimmunerkrankungen hinweisen können, die bei AQP4-Ak-positiven NMO-Patienten häufig vorkommen [1, 45, 47]. Besondere Aufmerksamkeit sollte Symptomen des Hirnstamms, neuropathischen Schmerzen und schmerzhaften tonischen Krämpfen gewidmet werden [78], für die nachgewiesen wurde, dass sie bei NMO häufiger auftreten als bei MS und die sich als offenbare Beeinträchtigung der Lebensqualität auswirken [1, 58–63, 79, 80].

Grundlegende Laboruntersuchungen

Folgende Untersuchungen sollten zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen oder zur Bestätigung NMO-verwandter Erkrankungen durchgeführt werden: Differenzialblutbild, Gerinnung, Serumanalyse, Blutsenkung, Blutzucker, Vitamin B12 [81], Folsäure, Antikörper, die in Zusammenhang mit Bindegewebsstörungen stehen (ANA/ENA, Anti-ds-DNA-Antikörper, Lupus-Anticoagulans, Antiphospholipid-Antikörper, ANCA usw. [45]), Urin- und Sedimentanalyse, Treponema pallidum Hämagglutinationstest TPHA und paraneoplastische Antikörper, (besonders, Anti-CV2/CRMP5 [82] und Anti-Hu). Auf Grundlage des kli-

nischen Bildes und der Ergebnisse der Liquoruntersuchung sollten Analysen auf Kupfermangel (Ausschluss als Ursache der Myelopathie) und Zinkvergiftung (bei Verdacht) durchgeführt werden [83]. Außerdem wurde kürzlich über Antikörper gegen Myelin-Oligodendrozyt-Glykoproteine (MOG) bei einer Untergruppe von Erwachsenen und Kindern mit (meist AQP4-Ak-negativer) NMO berichtet [84–86]; die genaue diagnostische und therapeutische Bedeutung dieses Befundes wird gegenwärtig noch untersucht [87].

Nachweis von AQP4-Antikörpern

Es sind gegenwärtig mehrere Testmethoden auf AQP4-Ak auf Gewebe-, Zell- oder Proteingrundlage verfügbar [18, 25, 88–97]. Mit diesen serologischen Untersuchungen werden AQP4-Ak bei 60–90 % der Patienten festgestellt, die die klinischen und radiologischen Kriterien für NMO erfüllen. Die Spezifität dieser Proben bewegt sich zwischen *90 und 100 %. Sogenannte zellbasierte Assays unter Verwendung von HEK293-Zellen, die mit rekombinantem, menschlichem AQP4 in voller Länge transfiziert wurden, haben eine höhere Sensitivität und Spezifität bewiesen als indirekte Immunfluoreszenz (IHC) [88, 90, 95, 98], Enzym-Immuntests (ELISA) [95] und besonders Radioimmunpräzipitationsassays (RIPA) [93]. Die Prävalenz von AQP4-Ab scheint bei weiblichen Patienten und Patienten mit wiederkehrendem Verlauf höher zu sein [1, 99]. Die AQP4-Ak-Serumtiter sind während eines Rückfalls höher als während der Remission [88, 95, 96, 98, 100, 101]. Allerdings variieren die Titer während des Rückfalls sowohl inter- als auch intraindividuell stark und es ist keine offensichtliche Schwelle erkennbar, die auf einen bevorstehenden Rückfall hinweisen könnte [100, 102]. Der AQP4-Ak bleibt in vielen Fällen während der immunsuppressiven Behandlung feststellbar (mit Ausnahme des Plasmaaustauschs), sofern ausreichend sensitive Assays verwendet werden [100]. Wann immer möglich, sollten die AQP4-Ak-Tests an Proben durchgeführt werden, die vor Beginn der Behandlung entnommen wurden [100]. Die Durchführung erneuter Tests an seronegativen Patienten nach einem akuten Anfall oder einer Behandlungspause ist ratsam [38]. Routinetests auf AQP4-IgM werden gegenwärtig nicht empfohlen [103]. Der diagnostische Wert von AQP4-Ak im Liquor bleibt umstritten [104, 105]. AQP4-IgG bleiben bei einer Raumtemperatur von 4 °C für einen Zeitraum von mindestens einer Woche relativ stabil [106]; der Versand in Trockeneis ist trotzdem bei niedrigem Titer und Liquorproben ratsam.

Während AQP4-Ak eine potentiell hohe diagnostische und therapeutische Relevanz besitzt, so muss die aktuelle klinische Praxis der AQP4-Ak-Tests jedoch auch kritisch gesehen werden, aus folgenden Gründen: (1) Durch die niedrige Inzidenz von AQP4-IgG-positiver NMO, der großen Anzahl der Patienten, die aktuell auf AQP4-Ak getestet werden [107], die beschränkte Spezifität einiger diagnostischer Assays und die unzureichende Anzahl von Kontrollen in fast allen Studien der Vergangenheit kann das Verhältnis zwischen falsch

positiven und wahren positiven Befunden höher sein als allgemein angenommen. Dieser Aspekt ist umso problematischer bei Patienten, die mit einer ersten Episode isolierter ON oder Hirnstamm-Enzephalitis vorstellig werden, da diese weniger häufig positiv auf AQP4-Ak testen. (2) Assays mit unzureichender Sensitivität wie IHC waren in der Vergangenheit verbreitet und werden teilweise immer noch benutzt. Falsche negative Befunde können zu einer Behandlung mit Beta-Interferon oder Natalizumab aufgrund einer vermuteten MS führen; diese zwei Medikamente können den Zustand von NMO-Patienten verschlimmern bzw. haben keine therapeutische Wirkung. Auf der anderen Seite können falsche positive Befunde zu einer Behandlung mit Immunsuppressiva führen, die bei MS wirkungslos sind und potentiell schwere Nebenwirkungen zeitigen können. Herstellerunabhängige, multizentrische Vergleichsstudien, die verschiedene Assays untersuchen sowie eine ausreichende Anzahl angemessener Kontrollen (C1.000) sind daher dringend erforderlich. Idealerweise sollte jeder AQP4-Ak-Testbefund durch einen zweiten, methodologisch unabhängigen Test mit hoher Sensitivität und Spezifität bestätigt werden und, im Fall konträrer Ergebnisse, durch einen dritten Test. Wiederholtes Testen ist in zweifelhaften Fällen empfohlen.

Liquordiagnostik

Zur Untersuchung des Liquors gehören Zellzahl, Zytologie, Protein- und Laktatwerte, Albumin-Liquorserum-Quotient, IgG-, IgA- und IgM-Liquorserum-Quotienten, oligoklonale Banden (OCB) und die MRZ-Reaktion (Masern, Röteln und Windpocken-Virus). Eine leichte Pleozytose (meist lymphomonozytisch) ist häufig ein Merkmal der NMO und kann deutlicher ausgeprägt sein als bei MS, ist aber meist schwächer als bei einer infektiösen Myelitis [7, 108–111]. Andererseits sind die Leukozytenzahlen bei rund 40 % der Liquorproben von AQP4-Ak-positiven Patienten während einem akuten Rückfall normal [111]. Neutrophile (manchmal auch eosinophile) Granulozyten werden häufig festgestellt und können, besonders wenn sie in Zusammenhang mit erhöhten Laktatwerten auftreten, zu einer falschen Diagnose der infektiösen Myelitis führen [111–113]. OCBs sind in rund 30% der Fälle positiv [111]. Eine Wiederholung der Liquoranalyse kann in Einzelfällen sinnvoll sein, da — anders als bei MS — die meisten Liquoralterationen bei NMO im Wesentlichen während der Akute-reignisse vorliegen und während der Remission verschwinden [111]. Außerdem ist ein OCB-positiver Erstbefund, auf den später ein OCB-negativer folgt, ein Hinweis auf NMO [104, 111, 114], aber nicht auf MS. Die Untersuchung auf eine positive MRZ-Reaktion (definiert als intrathekale IgG-Synthese gegen mindestens zwei der drei Pathogene) kann zur Differenzierung zwischen NMO und MS hilfreich sein, da der Befund bei MS oft positiv ist und bei NMO eher nicht [1, 115]. Kürzlich wurde festgestellt, dass die Konzentration von Interleukin-6 (IL-6) und des löslichen IL-6-Rezeptors (sIL-6R) im Liquor von NMO-Patienten höher ist als bei MS-Patienten. Dies kann zu einem nützlichen Marker zur Differenzierung von NMO von anderen demyelinisierenden Erkrankungen werden. [116–118]. Ob die Be-

stimmung des sauren Gliafaserproteins (GFAP) im Serum und/oder Liquor einen differenzialdiagnostischen Wert bei NMO hat, ist noch offen [119–124].

Elektrophysiologie

Visuell evozierte Potentiale, somatosensibel evozierte Potentiale am N. medialis und N. tibialis sowie motorisch evozierte Potentiale sollten durchgeführt werden. Die visuell evozierten Potentiale sind bei einer NMO häufig alteriert [125, 126]. Eine aktuelle Studie hat P100-Latenzen bei rund 40 % und eingeschränkte Amplituden oder fehlende Potentiale bei rund 25 % der Patienten festgestellt [125].

Bildgebende Verfahren

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist das wichtigste bildgebende Verfahren für die Differenzialdiagnose der NMO. Eine Aufnahme des gesamten ZNS (kraniales und spinales MRT) sollte immer durchgeführt werden, unabhängig von den klinischen Anzeichen und Symptomen bei Erstvorstellung. Kontrastmittelgaben sind Pflicht, ebenso wie Folgeuntersuchungen. Für NMO typisch sind vorwiegend zentrale, längs ausgedehnte Rückenmarksläsionen, die sich meist über drei oder mehr Wirbelkörpersegmente ausdehnen [127]. Sie zeigen oft, wenn auch nicht immer, eine Kontrastverstärkung für Wochen bis zu Monate nach dem Ausbruch der Symptome. Die Kontrastierung kann unregelmäßig und unzusammenhängend sein. Es wurde über extensive, zentral liegende Nekrose und Kavitation berichtet [128]. Durch die Behandlung ist jedoch eine deutliche Verbesserung und gelegentlich eine volle Erholung möglich. Die Schädigungen können ischämischen Läsionen im Bereich der vorderen Rückenmarkarterie [129] oder lokalen Tumoren ähneln [130]. Das zusätzliche Vorhandensein von Hirnläsionen im MRT-Befund schließt eine NMO-Diagnose nicht aus. Zerebrale T2-/FLAIR-Hyperintensitäten liegen bei bis zu 60 % der NMO-Patienten vor, sind allerdings oft klinisch stumm, weisen häufig nicht die klassische ovale Form auf (wie typisch bei MS) und sind in der Regel auf T1-gewichteten Aufnahmen nicht sichtbar [131, 132]. In zwei aktuellen Studien lagen Hirnschädigungen bei 58% bzw. 63% der BNISD-Patienten vor, davon führten 18% bzw. 27% zu einer MS-Diagnose [1, 132]. Die Hirnläsionen liegen generell in der Nähe der Ventrikel, im Zwischenhirn und im Hypothalamus. Zwei aktuelle Ultrahochfeld-MRT-Studien haben gezeigt, dass NMO-Läsionen im Gehirn — im Gegensatz zu MS-Läsionen — nicht von zentralen Venen charakterisiert sind und bei NMO keine kortikalen Läsionen vorliegen [133, 134]; trotzdem sind extensive Läsionen und MS-ähnliche Befunde möglich [57, 135–142].

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine schnelle und nicht invasive Methode zur Darstellung von unmyelinisierten ZNS-Axonon in der Netzhaut (die sogenannte retinale Nervenfaserschicht (RNFL)). Neuere technische Fortschritte haben die hochauflösende Darstellung [53, 163] von tiefer liegenden Netzhautschichten, etwa der Ganglienzellschicht, vereinfacht. Die OCT wird zu einem immer populärerem Werkzeug der neuroimmunologischen Forschung. Eine Schädigung (Verdünnung) der RNFL-Schicht bei MS-Patienten mit und ohne ON-Vorgeschichte wurde von zahlreichen Gruppen nachgewiesen. Die Eignung der OCT für die Messung der Krankheitsprogression und als Indikator für die Reaktion für neuroprotektive Therapien bei MS und anderen neurologischen Erkrankungen wird gegenwärtig untersucht [143–150].

Ein einzelner akuter ON-Anfall verursacht bei NMO schwerere Schäden am RNFL als bei MS, in Anlehnung an die schlechtere visuelle Prognose bei einer ON, die mit NMO in Zusammenhang steht [7, 151, 152]. Während MS-Patienten eine progressive Reduktion der RNFL im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erfahren, scheint der steigende RNFL-Rückgang bei NMO-Patienten in Zusammenhang mit klinischen Anfällen zu stehen [153–159]. Ob OCT zur Differenzialdiagnose von NMO beitragen, ist im Moment noch offen [160].

Behandlung

Eine Heilbehandlung für NMO ist bisher nicht bekannt. Stattdessen sind die wesentlichen Behandlungsziele:

1. Remission und Verbesserung der rückfallbedingten Symptome,
2. Langzeitstabilisierung des Krankheitsverlaufs durch Rückfallvermeidung,
3. Symptomatische Therapie der verbleibenden Symptome.

Dieser Überblick konzentriert sich auf Rückfalltherapie und intermittente Langzeittherapie. Zu Empfehlungen für die Symptombehandlung siehe die Überblicke zur MS-Behandlung von de Sa et al. [161] und Samkoff und Goodmann [162], beide aus dem Jahr 2011, da das Symptommanagement bei NMO ähnlich ist.

Die Seltenheit der NMO und ihr häufig schwerer Verlauf erschweren prospektive, randomisierte kontrollierte Studien zur Bewertung der Behandlungswirksamkeit. Die hier vorgestellten Empfehlungen gründen sich daher vor allem auf Fallstudien, retrospektive Fallserien

und einige wenige prospektive Studien, die alle nur der Nachweisklasse III-IV genügen. Daher verbleiben einige unklare Bereiche. Im Fall der seronegativen NMO, die öfter einen monophasischen Verlauf nimmt [1], bleibt unklar, ob die gleiche Behandlung angewendet werden sollte wie bei der seropositiven NMO. Daher müssen infektiöse, parainfektiöse, metabolische oder paraneoplastische Ursachen zweifelsfrei ausgeschlossen werden, bevor immunsuppressive Behandlungen für seronegative NMO-Patienten in Betracht gezogen werden. In ähnlicher Weise liegen bisher noch keine Behandlungsstudien vor, die sich auf Patienten mit eingeschränkten oder atypischen Formen von APQ4-Ak-positiver NMO konzentrieren. Trotzdem wird die frühe Einleitung einer langfristigen immunsuppressiven Therapie empfohlen, um einen zweiten Anfall hinauszuzögern, da diese Patienten ein hohes Rückfallrisiko und der Konversion zu typischer NMO haben. [53,163]. In den meisten jüngeren Fallserien und retrospektiven Studien wurde festgestellt, dass die Wirksamkeit der untersuchten Behandlungsmethoden bei Patienten mit typischer NMO und mit AQP4-Ak-positiver NMOSD ähnlich war. In Anbetracht dieser Ähnlichkeit sollte die Behandlung von Rückfällen und die intermittente Behandlung von APQ4-Ak-positiven Patienten mit eingeschränkten Formen von NMO der von Patienten mit typischer NMO folgen.

Behandlung von akuten Anfällen

Nach der neurologischen Standarduntersuchung und dem Ausschluss einer Infektion werden Corticosteroide an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht: 1 g Methylprednisolon (MP) am Tag, i.v., in Verbindung mit einem Protonenpumpenhemmer und Thromboseprophylaxe [164]. Im Fall einer bestätigten NMO-Diagnose und in Abhängigkeit von der Schwere des Anfalls sollte eine Auslaufzeit mit oralen Steroiden in Betracht gezogen werden.

Falls sich der Zustand des Patienten nicht wie erwartet bessert oder die neurologischen Symptome schlimmer werden, kann ein therapeutischer Plasmaaustausch (TPE - therapeutic plasma exchange, fünf bis sieben Zyklen) vorgenommen werden [165–169]. TPE hat sich in einigen Studien [166, 170] sowohl für seropositive als auch für seronegative Patienten mit NMOSD als wirkungsvoll erwiesen. Ein früher Beginn des Plasmaaustauschs scheint mit einem besseren klinischen Verlauf zu korrelieren [168, 171, 172]. In manchen Fällen, z.B. wenn Kontraindikationen zum TPE vorliegen, kann eine zweite Behandlung mit Steroiden mit höherer Dosierung, bis zu 5x 2 g MP angewendet werden [173, 174]. In einer retrospektiven Untersuchung von 10 Patienten, die mit i.v. Immunglobulinen (IVIg) gegen akute Rückfälle behandelt wurden, weil sie nicht auf Steroide mit/ohne TPE ansprachen, wurde eine Besserung bei rund 50% der Patienten festgestellt [175].

Falls der Patient im Verlauf früherer Anfälle gut auf TPE reagiert hat und der aktuelle Anfall schwer ist, kann TPE auch als Erstmaßnahme in Betracht gezogen werden. Die Im-

munadsorption ist eine Option für Patienten bei denen Kontraindikationen gegen TPE vorliegen, z.B. Überempfindlichkeitsreaktionen, oder falls TPE nicht verfügbar ist [176]; ob die Behandlung die gleiche therapeutische Wirksamkeit wie TPE hat, wird gegenwärtig noch untersucht.

Langzeitbehandlung der NMO

Da NMO in den meisten Fällen einen wiederkehrenden Verlauf nimmt, oft mit unvollständiger Erholung und schneller Häufung von neurologischen Defiziten, sollte die langfristige immunsuppressive Behandlung angegangen werden sobald die NMO-Diagnose bestätigt wird. Dies trifft auch auf APQ4-Ak-negative NMO-Patienten mit schwerem ersten Rückfall und unvollständiger Erholung zu. Da jedoch eine seronegative NMO häufiger einen monophasischen Verlauf nimmt, kann es gerechtfertigt sein, die immunsuppressive Therapie nach einigen Jahren stabilen Krankheitszustands nach sorgfältiger Prüfung der Risiken und Vorteile auslaufen zu lassen.

Die über eine langfristige Behandlung (5 Jahre) der NMO vorliegenden Daten sind spärlich, alle retrospektiv und betreffen vorrangig Azathioprin (AZA) und Rituximab (RX). Entsprechend sind AZA und RX gegenwärtig die am weitesten gebräuchlichen Primärtherapien für NMO. Es wurden bisher keine Studien veröffentlicht, die einen Vergleich zwischen diesen beiden Therapien unternommen haben.

Der folgende Abschnitt bespricht die aktuell verbreitetsten Behandlungsmethoden und berichtet über neue und aufkommende NMO-Therapien.

Azathioprin

Etliche Studien, einschließlich einer retrospektiven Untersuchung an 99 Patienten mit NMO/NMOSD, haben gezeigt, dass AZA die Rückfallquote bei NMO reduziert und die neurologischen Beeinträchtigungen mildert [100, 177, 178]. Es wird eine Dosierung von 2,5–3 mg/ kg Körpergewicht/Tag oral mit Kontrolle der hämatologischen Parameter und Leberenzyme empfohlen. Die Lymphozytenzahl sollte durch die AZA-Behandlung auf zwischen 600 und 1.000/ μ l sinken und das durchschnittliche Erythrozytenvolumen sollte sich um rund 5 % vom Mittelwert erhöhen [177]. Falls die Behandlung nicht anspricht oder Nebenwirkungen auftreten, ist die Dosierung entsprechend anzupassen oder- bei Bedarf- eine andere Behandlungsmethode zu wählen. Da die Behandlung eventuell erst nach 3–6 Monaten voll anschlägt, sollte sie anfänglich mit einer oralen Steroidbehandlung verbunden werden (1 mg/kg Körpergewicht/Tag), da orale Steroide nachweislich die Krankheitsaktivität bei NMO unterdrücken [14, 179]. Blutbild und die Überwachung der Leberenzymwerte sind dabei Pflicht.

Eine Untersuchung der Enzymaktivität für die Thiopurin-Methyltransferase (TMTP) kann, wenn verfügbar, vorgenommen werden, da Patienten mit niedriger Aktivität einem höheren Risiko schwerer Nebenwirkungen ausgesetzt sind [180].

Rituximab

Die Abtötung von B-Zellen durch RX wurde als wirkungsvolle Behandlung der NMO in mehreren klinischen Fallserien und retrospektiven Analysen nachgewiesen [100, 102, 181–185]. Obwohl die Teilnehmer an diesen Studien in der Regel bereits eine oder mehrere frühere Behandlungen erhalten hatten, wird RX jetzt zunehmend auch bei bisher unbehandelten NMO-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität verwendet. Daher ist RX eine weitere Option als Primärtherapie bei NMO/NMOSD und für Patienten, die auf eine vorangegangene immunsuppressive Behandlung (z.B. AZA) nicht angesprochen haben.

Die RX-Behandlung kann mit einem von zwei unterschiedlichen Programmen begonnen werden: entweder zwei 1 g-Infusionen RX im Abstand von 2 Wochen oder vier wöchentliche Anwendungen zu 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Um infusionsbedingte Nebenwirkungen zu vermeiden sollte eine Vormedikation (1 g Paracetamol, 100 g Prednisolon, 4 mg Dimetindenmaleat i.v.) verabreicht werden. Außerdem sollte die Infusion ausreichend langsam verabreicht und überwacht werden. Es liegen zunehmend Nachweise dafür vor, dass eine unvollständige Abtötung der B-Zellen und/oder eine Repopulation von B-Zellen mit einem Rückfallrisiko bei NMO in Zusammenhang steht [100, 102, 183, 186]. Da die Mehrzahl der Patienten für 6 Monate nach der RX-Behandlung keine B-Zellen aufweisen, wird eine erneute Behandlung nach 6 Monaten als angemessenes Intervall angesehen [183]. CD19/20-positive B-Zellen und/oder CD27+-Speicherzellen können als Ersatzmarker für Therapiekontrolle und Nachdosierung verwendet werden [100, 102, 183, 185]. Ob die Langzeitbehandlung mit RX in kleinerer Dosierung die Krankheitsaktivität effektiv unterdrückt, wie es Ersttherapiekohorten und neuere Studien nahelegen [185–187] bedarf der weiteren Untersuchung. Einzelne NMO-Patienten wurden bis zu 11x ohne gewichtige Nebenwirkungen mit RX behandelt und wiesen dabei ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Es wurde über Fälle progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) berichtet, die bei Patienten mit Krebs und rheumatologischen Erkrankungen aufgetreten sind, die mit RX behandelt wurden, meist in Zusammenhang mit anderen immunsuppressiven Therapien. Bisher liegen keine Berichte über progressive PML bei NMO-Patienten vor, die mit RX behandelt wurden. Nichtsdestotrotz sind mehr Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der RX-Behandlung bei NMO erforderlich.

Mycophenolat-Mofetil

In einer retrospektiven Untersuchung an 24 Patienten erzielte die Behandlung mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) (\emptyset Dosis 2.000 mg/Tag, in einer Bandbreite zwischen 750 und 3.000 mg) eine Verringerung der Rückfallquote und stabile oder geringere Behinderungen bei NMOSD-Patienten. Die Hälfte der teilnehmenden Patienten war zuvor mit AZA [188] behandelt worden. Die Wirkung der Behandlung stellt sich bei MMF schneller ein als bei AZA. Bei Patienten, die schlecht auf die AZA-Behandlung ansprechen oder unter Nebenwirkungen leiden, kommt MMF als Behandlungsalternative in Frage. PML wurde bei NMO-Patienten, die mit MMF behandelt wurden bisher nicht beobachtet, ist aber bei Transplantationsempfängern festgestellt worden [189].

Immunglobuline

Einzelfallberichte und eine Fallserie aus dem Jahr 2012 haben gezeigt, dass hochdosiertes IVIg potentiell zuträglich ist [190–192]. Eine Fallserie mit acht spanischen NMO-Patienten z.B. erzielte positive Ergebnisse mit einer IVIg-Behandlung (0,7 g/kg Körpergewicht/Tag für 3 Tage) in 2-monatigem Rhythmus und für eine Dauer von bis zu 2 Jahren [192]. Die IVIg-Behandlung wird daher als Alternative für Patienten empfohlen, bei denen die eine oder andere Therapie kontraindiziert ist und insbesondere bei Kindern.

Mitoxantron

Zwei aktuelle beobachtende Studien [193, 194] haben über einen 75–80%igen Rückgang der Rückfallquote durch die Behandlung mit Mitoxantron (Behandlungsdauer bis zu 22 Monate) und damit frühere Berichte über die Wirksamkeit von Mitoxantron bei NMO bestätigt. Eine Dosis von 12 mg/m² KOF Mitoxantron wurde i.v. für 3–6 Monate verabreicht, gefolgt von Infusionen 6–12 mg/m² alle 3 Monate. Die Höchstdosierung von Mitoxantron lag bei 100–120 mg/m² KOF. Ob andere Behandlungsschemata (z.B. nur vierteljährliche Infusionen, wie bei MS häufig angewendet) ebenso wirksam sind, ist nicht bekannt. Bedingt durch die Nebenwirkungen (Kardiotoxizität, therapiebedingte akute Leukämie [195–197]) und die beschränkte Dauer der Therapie empfehlen wir Mitoxantron als Sekundärtherapie, wenn die oben beschriebenen Behandlungsmethoden nicht anschlagen oder nicht angewendet werden können. Wie für MS empfehlen wir eine maximale kumulative Dosis von 100 mg/m² KOF nicht zu übersteigen. In Einzelfällen kann eine Behandlung mit bis zu 140 mg/m² KOF von einem mit dieser Therapie erfahrenem Arzt verabreicht werden, aber nur wenn eine stringente Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt wird und die Herzfunktion während der Behandlung überwacht wird.

Cyclophosphamid

Obwohl Anscheinsbeweise aus einer Reihe von Fallstudien (AQP4-Ak-positiv und -negativ; im Zusammenhang mit systemischem Lupus erythemathodes und Sjögren-Syndrom; tägliche orale Dosierung bei einer, IV-Stoßtherapie bei sechs, immunablative bei einer; in Kombination mit Steroiden, IVIg oder AZA in allen) eine mögliche positive Wirkung von Cyclophosphamid (CYC) nahegelegt haben [100, 198–201], wurde in einer aktuellen retrospektiven Analyse mit sieben brasilianischen NMO-Fällen (Stoßtherapie-IV CYC) keine solche Wirkung festgestellt [202]. In einer anderen Studie mussten drei von vier mit Stoßtherapie-IV CYC behandelten Patienten wegen Therapieversagens später auf Methotrexat umgestellt werden [203]. CYC wird daher nur empfohlen, wenn andere immunsuppressive Therapien versagen oder nicht verfügbar sind. Die Behandlung kann in immunablativer Dosierung (2.000 mg/Tag für 4 Tage) oder mit einer Dosierung von 600 mg/m² KOF pro Verabreichung (zusammen mit Uromitexan) erfolgen. Die Dosis ist der Veränderung der gesamten Leukozytenzahl anzupassen und CYC sollte nur unter der Supervision eines erfahrenen Arztes angewendet werden.

Interferon-beta/Glatirameracetat

Interferon (INF)-beta sollte bei NMO-Patienten nicht angewendet werden, da mehrere retrospektive Studien gezeigt haben, dass die Behandlung mit INF-beta häufig zu einer Verschärfung der NMO führt [100, 204–208]. Für Glatirameracetat wurde bisher von keinen schädlichen Auswirkungen auf NMO-Patienten berichtet; aber die Berichte betreffen lediglich 3 Fälle und die Daten über die Anwendung von Glatirameracetat bei NMO sind daher unzureichend [100, 209, 210].

Methotrexat

In einer retrospektiven Studie an 14 AQP4-Ak-positiven Patienten stand die Behandlung mit Methotrexat, das hauptsächlich als Sekundärmedikation angewendet wurde, im Zusammenhang mit einer signifikanten Abnahme der durchschnittlichen jährlichen Rückfallquote (ARR - annualized relapse rate) und wurde relativ gut toleriert. Nach Ausschluss der Rückfälle, die sich während der ersten 3 Monate der Behandlung oder bei subtherapeutischer Dosierung ereigneten, lag der Anteil der rückfallfreien Patienten bei 64 %. Beeinträchtigungen stabilisierten oder verbesserten sich bei 79 % [211]. In 13 von 14 Fällen wurde jedoch gleichzeitig Immunsuppression mit oralem Prednisolon (n = 11), Rituximab (n = 1) oder Tacrolimus (n = 1) angewendet und die Auswirkungen bleiben daher unklar. Die Behandlung mit Methotrexat und Prednison führte ebenfalls zu einer Stabilisierung in einer kleineren und weniger gut dokumentierten Fallserie (n = 7) [203] sowie bei einem Patient im Kindesalter, bei dem eine

Methotrexat-Monotherapie angewendet wurde [37].

Natalizumab

Die Behandlung von NMO mit Natalizumab sollte vermieden werden; eine aktuelle retrospektive Studie berichtet über eine Verschlechterung des klinischen Befundes in Folge einer Behandlung mit Natalizumab bei fünf NMO-Patienten, für die ursprünglich eine MS-Diagnose gestellt worden war [212]. In Übereinstimmung dazu beschreiben Barnett et al. [213] und Jacob et al. [214] ebenfalls eine Behandlung mit Natalizumab als Ursache einer Verschlechterung des Zustands von NMO-Patienten.

Fingolimod

Min et al. [215] berichten über einen Patienten, für den wegen einem MS-typischen Hirn-MRT (das den Kriterien von Barkhof et al. entsprach) eine MS-Diagnose gestellt worden war, aber ohne oligoklonale Banden und mit einem normalen IgG-Index. Der Patient wurde in einen klinischen Versuch mit Fingolimod aufgenommen, nachdem er während einer 2-jährigen INF-Beta-Behandlung Rückfälle erlitten hatte. Eine Verschlechterung des klinischen Befundes und eine gestiegene Aktivität im MRT wurden 2 Wochen nach Beginn der Fingolimod-Behandlung festgestellt. Bei der Überprüfung der Diagnose wurden anti-AQP4-Antikörper gefunden, die auf NMOSD hinweisen und festgestellt, dass der Patient die Kriterien des American–European Consensus Group (US-EU-Kriterien) für das Sjögren-Syndrom erfüllt, auf Grundlage des Vorliegens von anti-SSA-Antikörpern, einem positiven Schirmer-Test und einer Lippenbiopsie mit fokaler lymphozytischer Sialadenitis (Speicheldrüsenentzündung).

Kombinationstherapien

Eine Kombinationstherapie ist eine potentielle Option für NMO-Patienten, die einen therapierefraktären Verlauf haben. Orale Steroide in Verbindung mit AZA führte zu einer Senkung der ARR-Rückfallquote in zwei neueren Studien [177, 178]. Auf ähnliche Weise, führte Methotrexat in Kombination mit oralen Steroiden in zwei Studien zu einer Stabilisierung [203, 211]. Eine weitere aktuelle Studie zeigte, dass Ciclosporin A in Verbindung mit niedrig dosierten oralen Steroiden bei NMO-Patienten wirksam ist [216]. Methotrexat kann auch mit einer RX-Therapie kombiniert werden, wie bei rheumatoider Arthritis. Berichte über einzelne Fälle haben auch gezeigt, dass intermittenter Plasmaaustausch in Verbindung mit immunsuppressiver Behandlung die Häufigkeit von NMO-Anfällen reduziert [217].

Anti-IL-6-Therapie und andere neue Behandlungsmethoden

Neue Untersuchungen legen nahe, dass Interleukin-6 (IL-6) bei NMO eine Rolle spielt und zum Fortbestand der NMO-IgG-produzierenden Plasmablasten bei NMO-Patienten beiträgt [218]. Der Hypothese wurde Gewicht verliehen durch Studien, die einen positiven Effekt des IL-6-Rezeptor-blockierenden Antikörpers Tocilizumab, der bereits zur Behandlung von rheumatoider Arthritis zugelassen ist, auch bei NMO-Patienten nachwies, die auf andere Therapien nicht angesprochen hatten [219–221]. Tocilizumab kann daher eine weitere therapeutische Option für diese Patienten sein.

Der monoklonale Antikörper Eculizumab, der sich gegen die Komplementkomponente 5 richtet, bewies in einer kleinen offenen Studie mit 14 NMO-/NMOSD-Patienten mit Krankheitsaktivität eine deutliche Wirksamkeit [222, 223]. Von den 14 behandelten Patienten erlitten 12 keine Rückfälle und bei zweien trat Krankheitsaktivität auf. Abgesehen von einer Meningokokken-Sepsis und steriler Meningitis bei einem Patienten ungefähr 2 Monate nach der ersten Eculizumab-Infusion ist über keine arzneimittelbezogenen ernststen Zwischenfälle berichtet worden. Die Bestätigung durch größer angelegte Phase III-Studien ist nötig. Außerdem steht der breiten Anwendung von Eculizumab der gegenwärtig außerordentlich hohe Preis im Weg.

Zu den aktuellen Experimentalmethoden, die positive Ergebnisse bei Tiermodellen *in vitro* und *in vivo* erzielt haben, gehören die Verwendung von kompetitiven, nicht pathogenen AQP4-spezifischen Antikörpern (z.B. Aquaporumab) [224, 225], Inhibitoren der Neutrophil-Elastase [226], Antihistamine mit Eosinophil-stabilisierender Wirkung [227] und enzymatische AQP4-IgG-Deglycosiation oder Spaltung [228, 229].

Ein isolierter Fallbericht über das Versagen einer autologen hämatopoetischen Stammzellentransplantation (AHSCT), Rückfälle bei einem NMO-Patienten zu verhindern, warf Fragen über die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode bei NMO auf. In der Zwischenzeit werden von einem laufenden AHSCT-Versuch, an dem 10 NMO-Patienten teilnehmen, Antworten auf die Fragen erwartet, ob manche Patienten aus dieser Therapie Nutzen ziehen können [230]. Alemtuzumab, ein T-Zellen abtötender Antikörper, der bisher in MS-Versuchen mit vielversprechenden Ergebnissen eingesetzt wurde, erzielte in der Anwendung bei einzelnen NMO-Patienten keine Nutzwirkung [220, 231].

Trebst C., et al.

Aktualisierung zum Stand der Diagnostik und Behandlung der Neuromyelitis optica:

Empfehlungen der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Sekundärbehandlung

Azathioprin ↔ Rituximab

Zusammenfassung der Behandlungsempfehlungen

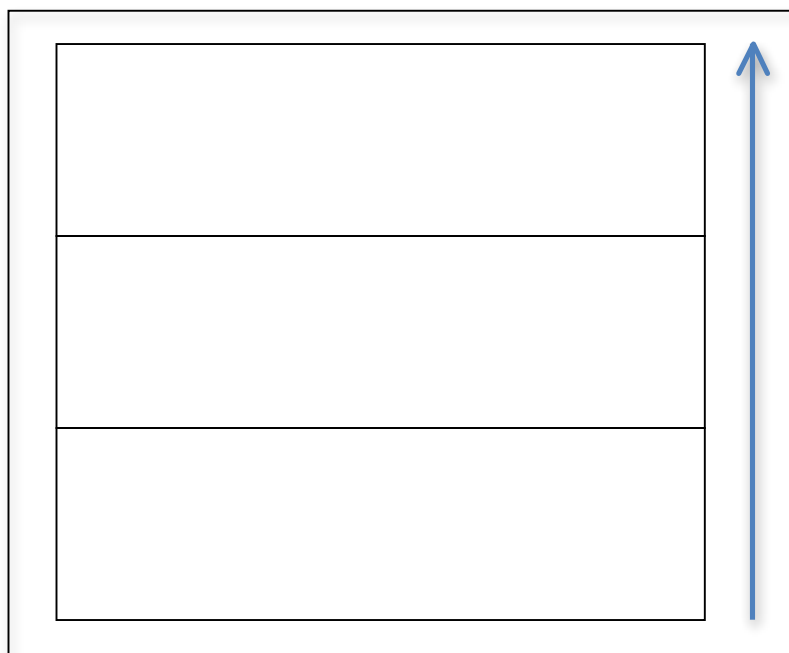
Primärbehandlung

Auf Grundlage der gegenwärtig vorliegenden und oben zusammengefassten Nachweise spricht die NEMOS-Gruppe folgende Behandlungsempfehlungen aus:

Der häufig schwere Verlauf der NMO erfordert einen schnellen Beginn der immunsuppressiven Behandlung sobald die Diagnose der NMO oder AQP4-Ak-positiven NMOSD bestätigt ist, wobei Azathioprin oder Rituximab als Primärtherapien gelten (s. Abb. 1). Bei Kindern oder Patienten mit Kontraindikationen gegen immunsuppressive Therapien kann IVIg als Primärtherapie verwendet werden. Bei NMOSD-Patienten, die AQP4-Ak-negativ sind, ist der Behandlungsbeginn abhängig von der Schwere und der Remission des ersten Rückfalls sowie vom klinischen Verlauf.

Abb. 1:

Langzeitbehandlung der NMO



*Schließt mit ein: a) Kombination von Steroiden plus Ciclosporin A oder Methotrexat oder Azathioprin b) Kombination von Immunsuppression plus intermittierendem Plasmaaustausch c) Kombination von Rituximab mit Methotrexat oder intravenöse Immunglobuline (IVIg)

°IVIg bei Patienten mit Kontraindikation gegen Immunsuppression, besonders bei Kindern

Bei Nebenwirkungen oder schlechtem Ansprechen kann die Behandlung von Azathioprin zu Rituximab oder umgekehrt gewechselt werden, oder zu Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat oder Mitoxantron. Falls die Erkrankung fortschreitet und die genannten Behandlungen versagen, kann eine Kombinationstherapie oder ein neuerer Wirkstoff wie Tocilizumab angewendet werden. Die Behandlung mit Interferon-beta, Natalizumab und Fingolimod ist zu vermeiden. Ob und wie die kürzlich für MS zugelassenen Therapien Teriflunomid und Fumarsäure den Verlauf einer NMO beeinflussen, muss noch festgestellt werden.

Im Allgemeinen muss der Arzt den Patienten über Risiken und Nebenwirkungen aufklären, darunter bösartige Tumore, Unfruchtbarkeit, Zytotoxizität und Myelotoxizität, Infektionen einschließlich PML, Impffragen und die Notwendigkeit der Schwangerschaftsverhütung bevor immunsuppressive Therapien begonnen werden. Ein Schwangerschaftstest und Untersuchungen auf chronische Infektionen (HIV, Hepatitis B und C) werden vor dem Beginn der Behandlung empfohlen.

Ausblick

Die Pathogenese, Diagnose und Behandlung von NMO sind schnell wachsende Forschungsbereiche, die sich in der raschen Zunahme der Publikationen über NMO widerspiegeln, die veröffentlicht wurden seit AQP4-Antikörper erstmals beschrieben wurden. Daher sind in den nächsten Jahren größere Fortschritte in allen drei Bereichen zu erwarten. Die Erforschung der Pathogenese untersucht die Rolle von T-Zellen, Neutrophilen, Eosinophilen und anderen Zellbestandteilen des Immunsystems [27, 227, 232–234]. Mehrere neue potentielle Therapieansätze haben sich aus den aktuellen Erkenntnissen über die Pathogenese der NMO ergeben, darunter die Inhibition von Komplement- und Neutrophil-Elastase [226] (Eculizumab, Sivelestat [235]), und die Blockierung von Antikörpern zu AQP4 durch monoklonale Antikörper (Aquaporinmab) und andere. Die Schwierigkeit bei der Identifikation von neuen und besseren Arzneimitteln gegen NMO ist bedingt durch die Seltenheit der Erkrankung und die schlechte Prognose bei vielen Fällen, die klinische Studien mit Placebo-Gruppen schwierig machen. Doch auch wenn der Entwurf sinnvoller und klinisch relevanter Studien über die Behandlung von NMO mühselig ist, werden Studien dieser Art früher oder später unsere Optionen zur Behandlung der NMO erweitern.

Interessenskonflikte

Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte vorliegen.

Open Access Dieser Beitrag wird zu den Bedingungen der "Creative Commons Attribution License" veröffentlicht, der, vorbehaltlich der Nennung der ursprünglichen Autoren und Quellen, jegliche Verwendung, Verbreitung und Vervielfältigung erlaubt.

Mitglieder der Neuromyelitis Optica Study Group (in alphabetischer Reihenfolge)

P. Albrecht, Universität Düsseldorf; O. Aktas, Universität Düsseldorf; K. Angstwurm, Universität Regensburg; A. Berthele, Technische Universität München; F. Bischof, Zentrum für Neurologie Tübingen; N. Borisow, Charité Berlin; T. Böttcher, Bonhoeffer Klinikum Neubrandenburg; J. Brettschneider, Universität Ulm; M. Buttmann, Universitätsklinik Würzburg; B. Ettrich, Universität Leipzig; J. Faiss, Asklepios Klinik Teupitz; A. Gass, Universitätsklinikum Mannheim; C. Geis, Universitätsklinikum Jena; K. Guthke, Klinikum Görlitz; J. Havla, Institut für Klinische Neuroimmunologie LMU-München; H-P. Hartung, Universität Düsseldorf, K. Hellwig, Ruhr-Universität Bochum; B. Hemmer, Technische Universität München; F. Hoffmann, Krankenhaus Martha-Maria Halle; U. Hofstadt-vanOy, Klinikum Bayreuth; S. Jarius, Universität Heidelberg; P. Kern, Asklepios Klinik Teupitz; C. Kleinschnitz, Universitätsklinik Würzburg; I. Kleiter, Ruhr-Universität Bochum; W. Köhler, Fachkrankenhaus Hubertusburg; E. Kolesilova, Asklepios Klinik Teupitz; M. Krumbholz, Institut für Klinische Neuroimmunologie LMU-München; T. Kümpfel, Institut für Klinische Neuroimmunologie LMU-München; S. Langel, Landeskrankenhaus Rheinhessen; F. Lauda, Universität Ulm; M. Liebetau, Agaplesion Ev. Bathildiskrankenhaus Bad Pyrmont; R. Linker, Universität Erlangen; W. Marouf, Heliosklinik Stralsund; M. Marziniak, Isar-Amper Klinik Ost München; I. Metz, Universität Göttingen; C. Mayer, Universität Frankfurt; A. Melms, Universität Erlangen; C. Münch, Charité Berlin; O. Neuhaus, Kreiskrankenhaus Sigmaringen; S. Niehaus, Klinikum Dortmund; F. Pache, Charité Berlin; F. Paul, Charité Berlin, H. Pellkofer, Universität Göttingen; R. Reuss, Bezirkskrankenhaus Bayreuth; A. Riedlinger, Asklepios Klinik Teupitz; M. Ringelstein, Universität Düsseldorf; S.P. Rommer, Universität Rostock; K. Ruprecht, Charité Berlin; S. Schippling, Universität Zürich (Schweiz); M. Schwab, Universität Jena; M. Stangel, Medizinische Hochschule Hannover; J. Stellmann, Universität Hamburg; F. Then-Bergh, Universität Leipzig; C. Trebst, Medizinische Hochschule Hannover; H. Tumani, Universität Ulm; C. Veauthier, Heliosklinik Stralsund; KP. Wandinger, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; R. Weissert, Universität Regensburg; B. Wildemann, Universität Heidelberg; C. Wilke, Nervenzentrum Potsdam; A. Winkelmann, Universität Rostock; L. Zeltner, Universität Tübingen; C. Zentner, Krankenhaus Martha Maria, Halle; U. Zettl, Universität Rostock; U. Ziemann, Universität Tübingen.

References

1. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al (2012) Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 9:14
2. Trebst C, Berthele A, Jarius S, Kümpfel T, Schippling S, Wildemann B, Wilke C (2011) Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. Consensus recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group. *Nervenarzt* 82:768–777
3. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A et al (2012) Treatment of neuromyelitis optica: review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 1:180–187

-
4. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, Du Pasquier RA, Polman CH, Sorensen PS, Hemmer B (2010) EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 17:1019–1032
 5. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG (2011) Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 77:2128–2134
 6. Jarius S, Wildemann B (2007) Neuromyelitis optica. *Nervenarzt* 78:1365–1377
 7. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG (1999) The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53:1107–1114
 8. Jarius S, Wildemann B (2013) The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 10:8
 9. Jarius S, Wildemann B (2012) The case of the Marquis de Causan (1804): an early account of visual loss associated with spinal cord inflammation. *J Neurol* 259:1354–1357
 10. Jarius S, Wildemann B (2012) „Noteomielite“ accompanied by acute amaurosis (1844). An early case of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci* 313:182–184
 11. Jarius S, Wildemann B (2012) An early British case of neuromyelitis optica (1850). *BMJ* 345:e6430
 12. Jarius S, Wildemann B (2011) An early case of neuromyelitis optica: on a forgotten report by Jacob Lockhart Clarke, FRS. *Mult Scler* 17:1384–1386
 13. Jarius S, Wildemann B (2013) On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, F.R.S., to the early history of neuromyelitis optica. *J Neurol* 260:100–104
 14. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M (1993) Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 34:162–168
 15. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D et al (2002) A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125:1450–1461
 16. Lee D-H, Metz I, Berthele A, Stadelmann C, Brück W, Linker RA, Gold R, Schroeder A (2010) Supraspinal demyelinating lesions in neuromyelitis optica display a typical astrocyte pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 36:685–687
 17. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR (2005) IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202:473–477
 18. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106–2112

-
19. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, Vincent A, Wildemann B (2008) Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 4:202–214
 20. Jarius S, Wildemann B (2010) AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 6:383–392
 21. Graber DJ, Levy M, Kerr D, Wade WF (2008) Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J Neuroinflammation* 5:22
 22. Bennett JL, Lam C, Kalluri SR et al (2009) Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 66:617–629
 23. Bradl M, Misu T, Takahashi T et al (2009) Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* 66:630–643
 24. Ratelade J, Bennett JL, Verkman AS (2011) Intravenous neuromyelitis optica autoantibody in mice targets aquaporin-4 in peripheral organs and area postrema. *PLoS One* 6:e27412
 25. Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F et al (2010) Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *PLoS One* 5:e10455
 26. Nelson PA, Khodadoust M, Prodhomme T, Spencer C, Patarroyo JC, Varrin-Doyer M, Ho JD, Stroud RM, Zamvil SS (2010) Immunodominant T cell determinants of aquaporin-4, the autoantigen associated with neuromyelitis optica. *PLoS One* 5:e15050
 27. Kalluri SR, Rothhammer V, Staszewski O, Srivastava R, Petermann F, Prinz M, Hemmer B, Korn T (2011) Functional characterization of aquaporin-4 specific T cells: towards a model for neuromyelitis optica. *PLoS One* 6:e16083
 28. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG (2006) Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66:1485–1489
 29. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M et al (2008) Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 14:1157–1174
 30. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG (2007) The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6:805–815
 31. Bizzoco E, Lolli F, Repice AM et al (2009) Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 256:1891–1898
 32. Jacob A, Panicker J, Lythgoe D, Elson L, Mutch K, Wilson M, Das K, Boggild M (2013) The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol* 260:2134–2137
 33. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO (2011) A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology* 76:1589–1595

-
34. Wingerchuk DM (2009) Neuromyelitis optica: effect of gender. *J Neurol Sci* 286:18–23
 35. Barbieri F, Buscaino GA (1989) Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurol (Napoli)* 11:247–251
 36. Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, Ursell E, Kennedy J, Bar-Or A, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Pittock SJ (2008) Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* 70:344–352
 37. McKeon A, Lennon VA, Lotze T et al (2008) CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 71:93–100
 38. Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, Ross B, Schiffman JS, Hunter JV (2008) Spectrum of pediatric neuromyelitis optica. *Pediatrics* 122:e1039–e1047
 39. Bergamaschi R, Jarius S, Robotti M, Pichiecchio A, Wildemann B, Meola G (2009) Two cases of benign neuromyelitis optica in patients with celiac disease. *J Neurol* 256:2097–2099
 40. Jarius S, Jacob S, Waters P, Jacob A, Littleton E, Vincent A (2008) Neuromyelitis optica in patients with gluten sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 79:1084
 41. Kay CSK, Scola RH, Lorenzoni PJ, Jarius S, Arruda WO, Werneck LC (2008) NMO-IgG positive neuromyelitis optica in a patient with myasthenia gravis but no thymectomy. *J Neurol Sci* 275:148–150
 42. McKeon A, Lennon VA, Jacob A et al (2009) Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 39:87–90
 43. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Zéphir H, Moder K, Weinshenker BG (2008) Neuromyelitis optica and non organspecific autoimmunity. *Arch Neurol* 65:78–83
 44. Wandinger K-P, Stangel M, Witte T, Venables P, Charles P, Jarius S, Wildemann B, Probst C, Iking-Konert C, Schneider M (2010) Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren’s syndrome. *Arthritis Rheum* 62:1198–1200
 45. Jarius S, Jacobi C, de Seze J et al (2011) Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler* 17:1067–1073
 46. Závada J, Nytrová P, Wandinger KP, Jarius S, Svobodová R, Probst C, Peterová V, Tegzová D, Pavelka K, Vencovsky J (2013) Seroprevalence and specificity of NMO-IgG (anti-aquaporin 4 antibodies) in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 33:259–263
 47. Jarius S, Paul F, Franciotta D et al (2012) Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature. *Mult Scler* 18:1135–1143

-
48. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, Nishizawa M, Sakimura K, Tanaka K (2011) Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 82:1360–1364
 49. Kister I, Gulati S, Boz C, Bergamaschi R, Piccolo G, Piccolo G, Oger J, Swerdlow ML (2006) Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* 63:851–856
 50. Gotkine M, Fellig Y, Abramsky O (2006) Occurrence of CNS demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 67:881–883
 51. Vaknin-Dembinsky A, Abramsky O, Petrou P, Ben-Hur T, Gotkine M, Brill L, Brenner T, Argov Z, Karussis D (2011) Myasthenia gravis-associated neuromyelitis optica-like disease: an immunological link between the central nervous system and muscle? *Arch Neurol* 68:1557–1561
 52. Wingerchuk DM, Weinshenker BG (2012) The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler* 18:5–10
 53. Kitley J, Leite MI, Nakashima I et al (2012) Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 135:1834–1849
 54. Fragoso YD, Adoni T, Bichuetti DB, Brooks JBB, Ferreira MLB, Oliveira EML, Oliveira CLS, Ribeiro SBF, Silva AE, Siquineli F (2013) Neuromyelitis optica and pregnancy. *J Neurol* 260:2614–2619
 55. Bourre B, Marignier R, Zéphir H et al (2012) Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology* 78:875–879
 56. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V (1988) MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 38:180–185
 57. LuZ, ZhangB, QiuW, KangZ, ShenL, LongY, HuangJ, HuX (2011) Comparative brain stem lesions on MRI of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *PLoS One* 6:e22766
 58. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, McKeon A, Carpenter AF, Miller GM, Pittock SJ (2010) Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 68:757–761
 59. Popescu BFG, Lennon VA, Parisi JE et al (2011) Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology* 76:1229–1237
 60. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y (2005) Intractable hiccups and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 65:1479–1482

-
61. Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, Tobita M, Itoyama Y (2008) Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 79:1075–1078
 62. Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, Nishizawa M, Shimizu T, Nishino S (2009) Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol* 66:1563–1566
 63. Suzuki K, Nakamura T, Hashimoto K, Miyamoto M, Komagamine T, Nagashima T, Izawa N, Kanbayashi T, Takahashi T, Hirata K (2012) Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review. *Arch Neurol* 69:1355–1359
 64. Magaña SM, Matiello M, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, Shuster E, Kantarci OH, Lucchinetti CF, Weinshenker BG (2009) Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 72:712–717
 65. Schmidt F, Önder G, Jarius S, Wildemann B, Ruprecht K, Paul F, Harms L (2013) Olfactory dysfunction in patients with neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis International*: ID 654501
 66. Saadoun S, Waters P, Leite MI, Bennett JL, Vincent A, Papadopoulos MC (2013) Neuromyelitis optica IgG causes placental inflammation and fetal death. *J Immunol* 191:2999–3005
 67. Reuss R, Rommer PS, Brück W et al (2009) A woman with acute myelopathy in pregnancy: case outcome. *BMJ* 339:b4026
 68. Reuss R, Rommer P, Brück W, Jarius S, Bolz M, Zettl UK (2010) Anti-AQP4 ab might be relevant in pregnancy. *BMJ* reply
 69. Cosgrove J, Alli S, Ramadan H, Ford HL (2013) Myocarditis and diffuse skeletal muscle oedema: new features of neuromyelitis optica spectrum disorder? A case report. *Mult Scler*. doi:[10.1177/1352458513495939](https://doi.org/10.1177/1352458513495939)
 70. Deguchi S, Deguchi K, Sato K et al (2012) HyperCKemia related to the initial and recurrent attacks of neuromyelitis optica. *Intern Med* 51:2617–2620
 71. Di Filippo M, Franciotta D, Massa R et al (2012) Recurrent hyperCKemia with normal muscle biopsy in a pediatric patient with neuromyelitis optica. *Neurology* 79:1182–1184
 72. Suzuki N, Takahashi T, Aoki M et al (2010) Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia episode. *Neurology* 74:1543–1545
 73. Jarius S, Lauda F, Wildemann B, Tumani H (2013) Steroidresponsive hearing impairment in NMO-IgG/aquaporin-4-antibody-positive neuromyelitis optica. *J Neurol* 260:663–664
 74. Jarius S, Frederikson J, Waters P et al (2010) Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci* 298:158–162

-
75. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker BG (2008) NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 70:2197–2200
 76. Petzold A, Pittock S, Lennon V, Maggiore C, Weinshenker BG, Plant GT (2010) Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 81:109–111
 77. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA (2006) Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 59:566–569
 78. Kim S-M, Go MJ, Sung J-J, Park KS, Lee K-W (2012) Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch Neurol* 69:1026–1031
 79. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Kanaoka-Suzuki C, Misu T, Fujihara K, Itoyama Y (2011) Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology* 77:652–658
 80. Qian P, Lancia S, Alvarez E, Klawiter EC, Cross AH, Naismith RT (2012) Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch Neurol* 69:1482–1487
 81. Jarius S, Paul F, Ruprecht K, Wildemann B (2012) Low vitamin B12 levels and gastric parietal cell antibodies in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol* 259:2743–2745
 82. Jarius S, Wandinger KP, Borowski K, Stoecker W, Wildemann B (2012) Antibodies to CV2/CRMP5 in neuromyelitis opticalike disease: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 114:331–335
 83. Jaisr SR, Winston GP (2010) Copper deficiency myelopathy. *J Neurol* 257:869–881
 84. Mader S, Gredler V, Schanda K et al (2011) Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* 8:184
 85. Rostasy K, Mader S, Schanda K et al (2012) Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol* 69:752–756
 86. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, Palace J, Vincent A (2012) Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 79:1273–1277
 87. Reindl M, Di Pauli F, Rostasy K, Berger T (2013) The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 9:455–461
 88. Waters P, Jarius S, Littleton E et al (2008) Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol* 65:913–919

-
89. Hayakawa S, Mori M, Okuta A et al (2008) Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzymelinked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol* 196:181–187
 90. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wright H, Littleton E, Palace J, Hohlfeld R, Vincent A (2007) NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology* 68:1076–1077
 91. Jarius S, Probst C, Borowski K, Franciotta D, Wildemann B, Stoecker W, Wandinger KP (2010) Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci* 291:52–56
 92. Kalluri SR, Illes Z, Srivastava R, Cree B, Menge T, Bennett JL, Berthele A, Hemmer B (2010) Quantification and functional characterization of antibodies to native aquaporin 4 in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 67:1201–1208
 93. Paul F, Jarius S, Aktas O et al (2007) Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med* 4:e133
 94. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Ishii N, Itoyama Y (2006) Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med* 210:307–313
 95. Jarius S, Franciotta D, Paul F, Bergamaschi R, Rommer PS, Ruprecht K, Ringelstein M, Aktas O, Kristoferitsch W, Wildemann B (2012) Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry. *J Neurol Sci* 320:32–37
 96. Kim W, Lee J-E, Li XF, Kim S-H, Han B-G, Lee BI, Kim JK, Choi K, Kim HJ (2012) Quantitative measurement of anti-aquaporin-4 antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using purified recombinant human aquaporin-4. *Mult Scler* 18:578–586
 97. Jarius S, Wildemann B (2013) Aquaporin-4 antibodies (NMOIgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol* 23:661–683
 98. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al (2007) Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 130:1235–1243
 99. Ketelslegers IA, Modderman PW, Vennegoor A, Killestein J, Hamann D, Hintzen RQ (2011) Antibodies against aquaporin-4 in neuromyelitis optica: distinction between recurrent and monophasic patients. *Mult Scler* 17:1527–1530
 100. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, Lang W, Reindl M, Vincent A, Kristoferitsch W (2008) Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 131:3072–3080
 101. Heerlein K, Jarius S, Jacobi C, Rohde S, Storch-Hagenlocher B, Wildemann B (2009) Aquaporin-4 antibody positive longitudinally extensive transverse myelitis following varicella zoster infection. *J Neurol Sci* 276:184–186

-
102. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A et al (2011) Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 76:1310–1315
 103. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wildemann B, Wandinger K-P (2010) Immunoglobulin M antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders. *Clin Chem Lab Med* 48:659–663
 104. Jarius S, Franciotta D, Paul F et al (2010) Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation* 7:52
 105. Klawiter EC, Alvarez E 3rd, Xu J, Paciorkowski AR, Zhu L, Parks BJ, Cross AH, Naismith RT (2009) NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology* 72:1101–1103
 106. Jarius S, Wildemann B (2011) Effect of storage conditions and freeze/thaw cycles on aquaporin-4 antibody (NMO-IgG) serum levels. *Clin Chem Lab Med* 49:2121–2122
 107. Waters PJ, McKeon A, Leite MI et al (2012) Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 78:665–671 discussion 669
 108. De Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, Gauvrit J-Y, Montagne C, Mounier-Vehier F, Verier A, Pruvo J-P, Hache J-C, Vermersch P (2002) Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci* 197:57–61
 109. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V et al (2004) Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 251:47–52
 110. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, McDonald WI, Miller DH (1996) Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 60:382–387
 111. Jarius S, Paul F, Franciotta D et al (2011) Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 306:82–90
 112. Lepur D, Peterkovic V, Kalabric-Lepur N (2009) Neuromyelitis optica with CSF examination mimicking bacterial meningomyelitis. *Neurol Sci* 30:51–54
 113. Jarius S, Wildemann B (2013) Aquaporin-4 antibodies, CNS acidosis and neuromyelitis optica: A potential link. *Med Hypotheses*. doi:[10.1016/j.mehy.2013.10.011](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.10.011)
 114. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, Piccolo G, Romani A, Cosi V (2004) Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler* 10:2–4
 115. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R et al (2008) Polyspecific, antiviral immune response distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 79:1134–1136
 116. Uzawa A, Mori M, Arai K, Sato Y, Hayakawa S, Masuda S, Taniguchi J, Kuwabara S (2010) Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler* 16:1443–1452

-
117. İçöz S, Tüzün E, Kürtüncü M, Durmus H, Mutlu M, Eraksoy M, Akman-Demir G (2010) Enhanced IL-6 production in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica patients. *Int J Neurosci* 120:71–75
 118. Wang H, Wang K, Zhong X, Dai Y, Qiu W, Wu A, Hu X (2012) Notable increased cerebrospinal fluid levels of soluble interleukin-6 receptors in neuromyelitis optica. *Neuroimmunomodulation* 19:304–308
 119. Storoni M, Petzold A, Plant GT (2011) The use of serum glial fibrillary acidic protein measurements in the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum optic neuritis. *PLoS One* 6:e23489
 120. Petzold A, Eikelenboom MJ, Gveric D et al (2002) Markers for different glial cell responses in multiple sclerosis: clinical and pathological correlations. *Brain* 125:1462–1473
 121. Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y (2009) Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillary acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 80:575–577
 122. Takano R, Misu T, Takahashi T, Izumiyama M, Fujihara K, Itoyama Y (2008) A prominent elevation of glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid during relapse in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med* 215:55–59
 123. Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y (2010) Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 75:208–216
 124. Uzawa A, Mori M, Sawai S, Masuda S, Muto M, Uchida T, Ito S, Nomura F, Kuwabara S (2013) Cerebrospinal fluid interleukin-6 and glial fibrillary acidic protein levels are increased during initial neuromyelitis optica attacks. *Clin Chim Acta* 421:181–183
 125. Ringelstein M, Kleiter I, Ayzenberg I et al (2013) Visual evoked potentials in neuromyelitis optica and its spectrum disorders. *Mult Scler*. doi:[10.1177/1352458513503053](https://doi.org/10.1177/1352458513503053)
 126. Neto SP, Alvarenga RMP, Vasconcelos CCF, Alvarenga MP, Pinto LC, Pinto VLR (2013) Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 19:173–178
 127. Filippi M, Rocca MA (2004) MR imaging of Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci* 25(Suppl 4):S371–S373
 128. Lim BC, Hwang H, Kim KJ, Hwang YS, Cheon J-E, Kim I-O, Kim HJ, Chae J-H (2011) Relapsing demyelinating CNS disease in a Korean pediatric population: multiple sclerosis versus neuromyelitis optica. *Mult Scler* 17:67–73
 129. Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J, Lang W, Fertl E, Hruby W, Kristoferitsch W (2009) Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol* 19:2535–2543
 130. Ringelstein M, Metz I, Ruprecht K, Koch A, Rappold J, Ingwersen J, Mathys C, Jarius S, Bruck W,

-
- Hartung HP, Paul F, Aktas O (2013) Contribution of spinal cord biopsy to diagnosis of aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. doi:[10.1177/1352458513510981](https://doi.org/10.1177/1352458513510981)
131. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG (2006) Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 63:390–396
 132. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M et al (2013) Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology* 80:1330–1337
 133. Sinnecker T, Dörr J, Pfueller CF, Harms L, Ruprecht K, Jarius S, Brück W, Niendorf T, Wuerfel J, Paul F (2012) Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology* 79:708–714
 134. Kister I, Herbert J, Zhou Y, Ge Y (2013) Ultrahigh-Field MR (7 T) Imaging of brain lesions in Neuromyelitis Optica. *Mult Scler Int* 2013:398259
 135. Nakamura M, Misu T, Fujihara K, Miyazawa I, Nakashima I, Takahashi T, Watanabe S, Itoyama Y (2009) Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 15:695–700
 136. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA (2006) Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 63:964–968
 137. Nakajima H, Fujiki Y, Ito T, Kitaoka H, Takahashi T (2011) Anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica presenting with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion as an initial manifestation. *Case Rep Neurol* 3:263–267
 138. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I et al (2006) Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 77:1073–1075
 139. Poppe AY, Lapierre Y, Melançon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton LM, Bar-Or A (2005) Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 11:617–621
 140. Banker P, Sonni S, Kister I, Loh JP, Lui YW (2012) Pencil-thin ependymal enhancement in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 18:1050–1053
 141. Kim W, Park MS, Lee SH, Kim S-H, Jung IJ, Takahashi T, Misu T, Fujihara K, Kim HJ (2010) Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler* 16:1229–1236
 142. Kim W, Kim S-H, Huh S-Y, Kim HJ (2012) Brain abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Int* 2012:735486
 143. Bock M, Brandt AU, Dörr J, Pfueller CF, Ohlraun S, Zipp F, Paul F (2010) Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler* 16:893–896

-
144. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M et al (2012) Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int* 2012:530305
 145. Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Young KL, Tiede M, Hartung HP, Martin R, Aktas O, Paul F, Schippling S (2011) Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 134:e193 author reply e194
 146. Stricker S, Oberwahrenbrock T, Zimmermann H, Schroeter J, Endres M, Brandt AU, Paul F (2011) Temporal retinal nerve fiber loss in patients with spinocerebellar ataxia type 1. *PLoS One* 6:e23024
 147. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F et al (2013) Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Mult Scler* 19:443–450
 148. Dörr J, Wernecke KD, Bock M, Gaede G, Wuerfel JT, Pfueller CF, Bellmann-Strobl J, Freing A, Brandt AU, Friedemann P (2011) Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One* 6:e18132
 149. Albrecht P, Müller A-K, Südmeyer M et al (2012) Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PLoS One* 7:e34891
 150. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S et al (2013) Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. doi:[10.1177/ 1352458513489757](https://doi.org/10.1177/1352458513489757)
 151. Pfueller CF, Paul F (2011) Imaging the visual pathway in neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2011:869814
 152. Bichuetti DB, de Camargo AS, Falcão AB, Gonçalves FF, Tavares IM, de Oliveira EML (2013) The retinal nerve fiber layer of patients with neuromyelitis optica and chronic relapsing optic neuritis is more severely damaged than patients with multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 33:220–224
 153. De Seze J, Blanc F, Jeanjean L et al (2008) Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 65:920–923
 154. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, Song S-K, Cross AH (2009) Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 72:1077–1082
 155. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, Calabresi PA, Kerr DA (2009) Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 73:302–308
 156. Green AJ, Cree BAC (2009) Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 80:1002–1005
 157. Gelfand JM, Cree BA, Nolan R, Arnow S, Green AJ (2013) Microcystic inner nuclear layer abnormalities and neuromyelitis optica. *JAMA Neurol* pp 1–5

-
158. Sotirchos ES, Saidha S, Byraiah G et al (2013) In vivo identification of morphologic retinal abnormalities in neuromyelitis optica. *Neurology* 80:1406–1414
 159. Bouyon M, Collongues N, Zéphir H et al (2013) Longitudinal follow-up of vision in a neuromyelitis optica cohort. *Mult Scler* 19:1320–1322
 160. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T et al (2013) Optical coherence tomography reveals distinct patterns of retinal damage in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *PLoS One* p e66151
 161. De Sa JCC, Airas L, Bartholome E et al (2011) Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 4:139–168
 162. Samkoff LM, Goodman AD (2011) Symptomatic management in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 29:449–463
 163. Chang K-H, Lyu R-K, Chen C-M, Wu Y-R, Chang H-S, Huang C-C, Kuo H-C, Chu C-C, Hsu W-C, Ro L-S (2013) Distinct features between longitudinally extensive transverse myelitis presenting with and without anti-aquaporin 4 antibodies. *Mult Scler* 19:299–307
 164. Wingerchuk DM, Weinshenker BG (2008) Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 10:55–66
 165. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG (2002) Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 58:143–146
 166. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P (2009) Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 15:487–492
 167. Roesner S, Appel R, Gbadamosi J, Martin R, Heesen C (2012) Treatment of steroid-unresponsive optic neuritis with plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 126:103–108
 168. Bonnan M, Cabre P (2012) Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2012:787630
 169. Merle H, Olindo S, Jeannin S et al (2012) Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 130:858–862
 170. Magaña SM, Keegan BM, Weinshenker BG et al (2011) Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 68:870–878
 171. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M (1999) A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46:878–886
 172. Nakashima I, Takahashi T, Nishiyama S, Kasahara S, Suzuki C, Misu T, Itoyama Y, Fujihara K (2009) Plasma Exchange for Neuromyelitis Optica with Aquaporin-4 Antibody. *Neurology* 72:A187

-
173. Llufriu S, Castillo J, Blanco Y et al (2009) Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 73:949–953
 174. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y (2007) Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 13:128–132
 175. Elson L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A (2013) Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler*. doi:[10.1177/1352458513495938](https://doi.org/10.1177/1352458513495938)
 176. Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, Kaplin AI, Calabresi PA, Kerr DA (2007) Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. *Neurology* 68:1614–1617
 177. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, Thapa P, McKeon A (2011) Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 77:659–666
 178. Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, Amorin de Souza N, Gabbai AA (2010) Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol* 67:1131–1136
 179. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y (2007) Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 13:968–974
 180. Higgs JE, Payne K, Roberts C, Newman WG (2010) Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications? *Pharmacogenomics* 11:177–188
 181. Cree BAC, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C (2005) An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 64:1270–1272
 182. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I et al (2008) Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 65:1443–1448
 183. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ (2011) Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol* 68:1412–1420
 184. Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA (2011) Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 17:1225–1230
 185. Kim S-H, Huh S-Y, Lee SJ, Joung A, Kim HJ (2013) A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*. doi:[10.1001/jamaneurol.2013.3071](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.3071)
 186. Greenberg BM, Graves D, Remington G, Hardeman P, Mann M, Karandikar N, Stuve O, Monson N, Frohman E (2012) Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success. *Mult Scler* 18:1022–1026

-
187. Yang C-S, Yang L, Li T et al (2013) Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neurology* 81:710–713
 188. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ (2009) Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 66:1128–1133
 189. Neff RT, Hurst FP, Falta EM, Bohlen EM, Lentine KL, Dharnidharka VR, Agodoa LY, Jindal RM, Yuan CM, Abbott KC (2008) Progressive multifocal leukoencephalopathy and use of mycophenolate mofetil after kidney transplantation. *Transplantation* 86:1474–1478
 190. Bakker J, Metz L (2004) Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIg). *Can J Neurol Sci* 31:265–267
 191. Okada K, Tsuji S, Tanaka K (2007) Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med* 46:1671–1672
 192. Magraner MJ, Coret F, Casanova B (2012) The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica. *Neurologia* 28:65–72
 193. Kim S-H, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ (2011) Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 68:473–479
 194. Cabre P, Olindo S, Marignier R, Jeannin S, Merle H, Smadja D, Aegis of French National Observatory of Multiple Sclerosis (2013) Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 84:511–516
 195. Dörr J, Bitsch A, Schmailzl KJG et al (2009) Severe cardiac failure in a patient with multiple sclerosis following low-dose mitoxantrone treatment. *Neurology* 73:991–993
 196. Stroet A, Hemmelmann C, Starck M et al (2012) Incidence of therapy-related acute leukaemia in mitoxantrone-treated multiple sclerosis patients in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 5:75–79
 197. Martinelli V, Cocco E, Capra R et al (2011) Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology* 77:1887–1895
 198. Bonnet F, Mercié P, Morlat P et al (1999) Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 8:244–247
 199. Jacobi C, Stingle K, Kretz R, Hartmann M, Storch-Hagenlocher B, Breitbart A, Wildemann B (2006) Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) as first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 15:107–109
 200. Mok CC, To CH, Mak A, Poon WL (2008) Immunoablative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol* 35:172–174

-
201. Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I et al (2013) Efficacy of intravenous cyclophosphamide therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Intern Med* 52:969–972
 202. Bichuetti DB, Oliveira EML, Boulos F de C, Gabbai AA (2012) Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients. *Arch Neurol* 69:938–939
 203. Minagar A, Sheremara W (2000) Treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisone. *Int J MS Care* 2:39–43
 204. Papeix C, Vidal J-S, de Seze J et al (2007) Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 13:256–259
 205. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M et al (2010) IFN β -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology* 75:1423–1427
 206. Palace J, Leite MI, Nairne A, Vincent A (2010) Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 67:1016–1017
 207. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ (2012) Does interferon beta treatment exacerbate neuromyelitis optica spectrum disorder? *Mult Scler* 18:1480–1483
 208. Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, Masuda S, Kuwabara S (2010) Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 17:672–676
 209. Gartzon K, Limmroth V, Putzki N (2007) Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol* 14:e12–e13
 210. Bergamaschi R, Uggetti C, Toniatti S, Egitto MG, Cosi V (2003) A case of relapsing neuromyelitis optica treated with glatiramer acetate. *J Neurol* 250:359–361
 211. Kitley J, Elson L, George J, Waters P, Woodhall M, Vincent A, Jacob A, Leite MI, Palace J (2013) Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:918–921
 212. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kämpfel T, Linker RA, Hartung H-P, Paul F, Aktas O (2012) Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 69:239–245
 213. Barnett MH, Prineas JW, Buckland ME, Parratt JDE, Pollard JD (2012) Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler* 18:108–112
 214. Jacob A, Hutchinson M, Elson L, Kelly S, Ali R, Saukans I, Tubridy N, Boggild M (2012) Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? *Neurology* 79:1065–1066
 215. Min J-H, Kim BJ, Lee KH (2012) Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 18:113–115

-
216. Kageyama T, Komori M, Miyamoto K, Ozaki A, Suenaga T, Takahashi R, Kusunoki S, Matsumoto S, Kondo T (2013) Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol* 260:627–634
 217. Miyamoto K, Kusunoki S (2009) Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 13:505–508
 218. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T (2011) Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:3701–3706
 219. Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T (2013) Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheumatol* 23:827–831
 220. Kieseier BC, Stüve O, Dehmel T et al (2012) Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol* 70:390–393
 221. Ayzenberg I, Kleiter I, Schröder A, Hellwig K, Chan A, Yamamura T, Gold R (2013) Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol* 70:394–397
 222. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, O’Toole O, Wingerchuk DM (2013) Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 12:554–562
 223. Paul F (2013) Hope for a rare disease: eculizumab in neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 12:529–531
 224. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan P-W, Lam C, Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS (2012) Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 71:314–322
 225. Miyazaki K, Abe Y, Iwanari H et al (2013) Establishment of monoclonal antibodies against the extracellular domain that block binding of NMO-IgG to AQP4. *J Neuroimmunol* 260:107–116
 226. Saadoun S, Waters P, MacDonald C, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC (2012) Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol* 71:323–333
 227. Zhang H, Verkman AS (2013) Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica. *J Clin Invest* 123:2306–2316
 228. Tradtrantip L, Asavapanumas N, Verkman AS (2013) Therapeutic cleavage of anti-aquaporin-4 autoantibody in neuromyelitis optica by an IgG-selective proteinase. *Mol Pharmacol* 83:1268–1275

229. Tradtrantip L, Ratelade J, Zhang H, Verkman AS (2013) Enzymatic deglycosylation converts pathogenic neuromyelitis optica anti-aquaporin-4 immunoglobulin G into therapeutic antibody. *Ann Neurol* 73:77–85
230. Matiello M, Pittock SJ, Porrata L, Weinshenker BG (2011) Failure of autologous hematopoietic stem cell transplantation to prevent relapse of neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 68:953–955
231. Qian P, Cross AH, Naismith RT (2011) Lack of response to monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 68:1207–1209
232. Vaknin-Dembinsky A, Brill L, Kassis I, Petrou P, Ovadia H, Ben-Hur T, Abramsky O, Karussis D (2012) T-cell reactivity against AQP4 in neuromyelitis optica. *Neurology* 79:945–946
233. Weiner HL (2012) Role of T cells in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 72:6–8
234. Herges K, de Jong BA, Kolkowitz I et al (2012) Protective effect of an elastase inhibitor in a neuromyelitis optica-like disease driven by a peptide of myelin oligodendroglial glycoprotein. *Mult Scler* 18:398–408
235. Papadopoulos MC, Verkman AS (2012) Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 11:535–544