

## **Neuromyelitis optica (Devic's-Syndrom bzw. Devic-Krankheit)**

Dean M. Wingerchuk MD, FRCP(C)  
Mayo Clinic College of Medicine

Neuromyelitis optica (NMO) ist eine entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die schwere Optikusneuritis und Anfälle von Myelitis verursacht. Sie neigt dazu, das Hirn im frühen Krankheitsverlauf zu verschonen.

Die traditionelle Vorstellung von NMO war die einer monophasischen Erkrankung, bestehend aus beidseitiger Optikusneuritis und schwerer „transverser“ Myelitis, die simultan oder in rascher Folge (innerhalb von 2 Wochen) auftreten. Die Definitionen im späten 20. Jahrhundert waren umfassender und berücksichtigten auch einseitige Optikusneuritis, einen längeren Zeitraum zwischen den Episoden (Monate oder Jahre) und einen wiederkehrenden Verlauf.<sup>1-3</sup> Die Diagnosekriterien wurden kürzlich überarbeitet.<sup>4</sup>

Kennzeichnende Eigenschaften der NMO, die helfen, sie von der klassischen MS zu unterscheiden:

- schwerere Anfälle von Optikusneuritis und Myelitis
- auffällige Liquor-Pleozytose (über 50 Leukozyten), die von polymorphkernigen Zellen dominiert werden kann<sup>1-3</sup>
- geringere Häufigkeit oligoklonaler Banden im Liquor (15-30% im Vergleich zu 85% bei MS)<sup>1-3</sup>
- bei Einsetzen der Krankheit ist das Hirn-MRT normal oder weist un-spezifische Läsionen der weißen Substanz auf, die den MRT-Diagnosekriterien für MS nicht genügen
- während der akuten Myelitisattacken weist das Rückenmarks-MRT eine längs ausgedehnte Läsion auf, die zentral im Rückenmark liegt und sich über drei oder mehr Wirbelsegmente erstreckt. MS-typische Läsionen liegen peripherer im Rückenmark und sind weniger als 1 bis 2 Segmente lang.

## **Klinische Merkmale der NMO**

### Optikusneuritis

Die Optikusneuritisattacken bei NMO sind in der Regel viel schwerer als die bei MS. Vollständiger Sehverlust, Schmerzen bei Augenbewegungen und unvollständige Genesung sind typisch. Simultane beidseitige Optikusneuritis ist ein Kennzeichen der NMO und selten bei MS.

### Myelitis

Rückenmarksanfälle verursachen schnell voranschreitende Paraparese oder Tetraparese, Empfindungsverlust unterhalb des Entzündungsortes sowie Funktionsstörungen von Darm und Blase. Nacken- oder Rückenschmerzen an oder unter der Läsion und Lhermitte-Zeichen (Parästhesien entlang der Wirbelsäule und in Gliedmaßen, hervorgerufen durch Nackenbeugung) sind häufig. Fast die Hälfte der Patienten leidet auch unter wiederholten schmerzhaften Krämpfen in einem oder mehreren Gliedern. Diese „paroxysmalen tonischen Krämpfe“ dauern 30-45 Sekunden und erfolgen Dutzende Male am Tag.<sup>3</sup> Rückenmarksläsionen, die bis in den Hirnstamm reichen, können neurogenes Atemversagen verursachen.

### Andere Symptome

Es ist mittlerweile anerkannt, dass die neurologischen Symptome der NMO dadurch entstehen können, dass Strukturen im Gehirn außerhalb der Optikusnerven oder des Rückenmarks in Mitleidenschaft gezogen sind.<sup>5</sup> Die Ausdehnung einer zervikalen Rückenmarksläsion kann, zusätzlich zum Atemversagen, Schluckauf, Erbrechen, Schwindelgefühl, Doppelbilder und Ataxie (Störung der Koordination von Bewegungsabläufen) verursachen.<sup>3, 6, 7</sup> Zerebrale Läsionen sind selten symptomatisch, schließen aber eine NMO-Diagnose nicht aus, wenn sie auftreten.

### **Entdeckung des NMO-IgG**

Der Zusammenhang zwischen NMO und dem Serum-Antikörper-Marker NMO-IgG wurde 2004 veröffentlicht.<sup>8</sup> NMO-IgG ist zu 73% sensibel und 91% spezifisch für die Differenzierung der NMO von den optisch-spinalen Präsentationen klassischer MS. Im Jahr 2006 wurde NMO-IgG in die neuen Diagnosekriterien für NMO (Tabelle 1)<sup>4</sup> aufgenommen. Die neu vorgeschlagenen Kriterien sind zu 99% sensibel und zu 90% spezifisch bei Patienten, die optisch-spinale Formen demyelinisierender Erkrankungen des ZNS aufweisen. Obwohl der NMO-IgG-Bluttest ein sehr nützliches diagnostisches Hilfsmittel ist, kann eine NMO-Diagnose auch unter Verwendung der neuen Kriterien ohne den NMO-IgG-Test gestellt werden, sowie bei Patienten, deren NMO-IgG-Test negativ ist.

Das Ziel-Antigen des NMO-IgG ist Aquaporin-4 (AQP4).<sup>9</sup> AQP4 ist der mengenmäßig stärkste ZNS-Wasserkanal. Es erleichtert den Transport von Wasser, insbesondere in „Stresssituationen“ wie einer Hirnverletzung. Es ist nicht bekannt, ob NMO-IgG NMO verursacht oder einfach ein Marker für die Krankheit ist. Zu den geplanten Experimenten gehören Versuche, ein tierisches NMO-Modell zu etablieren und die pathogene Rolle des NMO-IgG zu klären.

### **Klinisches Spektrum der NMO**

Die Spezifität des NMO-IgG hat das klinische Spektrum der NMO erweitert. Es hat bestätigt, dass bei einer NMO auch Hirnläsionen beteiligt sein können, und zwar nach einem recht spezifischen Muster, das Hypothalamus und die an den dritten und vierten

Ventrikeln anliegenden Regionen umfasst.<sup>5,10</sup> Die Seropositivitätsquoten von NMO-IgG liegen bei rund 50% bei Patienten mit wiederkehrender längs ausgedehnter transverser Myelitis (LETM - *Longitudinally Extensive Transverse Myelitis*) und bei rund 25% bei Patienten mit simultaner oder wiederkehrender Optikusneuritis und negativem Hirn-MRT.<sup>8</sup> Bei Patienten mit erster LETM-Episode, die auf NMO-IgG seropositiv reagieren, besteht ein 56%-iges Risiko eines LETM-Rückfalls oder des Auftretens einer Optikusneuritis (Konversion zu NMO) in den folgenden 12 Monaten.<sup>11</sup> Diese Ergebnisse legen nahe, dass einzelne oder wiederkehrende LETM-Episoden, beidseitige simultane Optikusneuritis und wiederkehrende Optikusneuritis zumindest in einigen Fällen nichts anderes sind als begrenzte oder unvollständig entwickelte Formen einer NMO. Darüber hinaus scheint NMO-IgG ein höchst spezifischer Marker für die asiatische optisch-spinale MS zu sein. In einer japanischen Untersuchungsgruppe reagierten 58% der Patienten mit optisch-spinaler MS seropositiv auf NMO-IgG, im Vergleich zu keinem des „konventionellen“ oder „westlichen“ MS-Musters.

NMO-IgG hat die wissenschaftlichen Debatten auf die Beziehung zwischen systemischen Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischem Lupus erythematoses (SLE) oder Sjögren-Syndrom (SS)) zur transversen Myelitis und NMO aufmerksam gemacht. Manche Forscher sind der Ansicht, dass bei Koexistenz von klinisch offensichtlichem SLE oder SS, oder positiven Autoantikörpern, die mit diesen Erkrankungen in Zusammenhang stehen (antinukleäre Faktoren, Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene) mit NMO-Symptomen und -Anzeichen, der neurologische Prozess eine vaskulitische Komplikation der systemischen Erkrankung ist. Neuere Untersuchungen<sup>12, 13</sup> hingegen haben gezeigt, dass

- 1) NMO-IgG nicht bei Individuen vorkommt, die klinisch definierte SLE oder SS haben, aber keine Symptome oder Anzeichen einer Erkrankung des NMO-Spektrums aufweisen;
- 2) NMO-IgG häufiger bei Patienten entdeckt wird, deren NMO-Symptome auf klinische oder serologische SLE- oder SS-Anzeichen hinweisen, als bei Patienten, bei denen dies nicht der Fall ist.

Das gleichzeitige Auftreten von NMO mit SLE oder SS stellt daher, zumindest bei NMO-IgG seropositiven Patienten, eher die Koexistenz zweier Autoimmunerkrankungen dar als einen Hinweis, dass die Patienten eine sekundäre vaskulitische Komplikation der Systemerkrankung ausgebildet haben. Zusammengefasst hat die hohe Spezifität von NMO-IgG Einsichten in ein erweitertes klinische Spektrum von Erkrankungen ermöglicht, zu dem auch das NMO-Spektrum gehört (Tabelle 2).

## **Diagnostischer Ansatz**

NMO sollte bei jedem Patienten in Betracht gezogen werden, der simultane beidseitige Optikusneuritis oder sequenziell wiederkehrende Optikusneuritis mit einem negativen Hirn-MRT aufweist sowie auch bei einzelner oder wiederholter LETM-Anfall („transverse

Myelitis“ mit einer durchgehenden  $\geq 3$  Segmente langen Läsion des Rückenmarks).

Bei allen Patienten sollte ein Schädel-MRT mit intravenösem Gadolinium durchgeführt werden. Die Hirnaufnahme ist ausschlaggebend für das Vorhandensein und das Muster evtl. Schädigungen. Zu Beginn (erster Anfall) der Krankheit erfüllt ein normales Hirn-MRT, also eines, das Läsionen aufzeigt, denen die MRT-Kriterien für MS nicht genügen, eines der drei wichtigen unterstützenden Diagnosekriterien für NMO. Wenn die NMO-Diagnose Monate oder Jahre nach dem Einsetzen der Krankheit in Betracht gezogen wird, kann es erforderlich sein, das erste MRT anzufordern (falls es noch vorhanden ist) um dieses Kriterium bewerten zu können. Das Vorhandensein von Hirnläsionen im MRT-Befund schließt eine NMO-Diagnose nicht aus. Ein Muster von T2-gewichteten Anomalien in AQP4-reichen Stellen, etwa dem Hypothalamus oder um den dritten oder vierten Ventrikel, kann für NMO spezifisch sein. Während der Anfälle von Optikusneuritis kann ein orbitales MRT die Hervorhebung der Optikusnerven durch Gadolinium erkennbar machen und dadurch einen deutlichen Hinweis auf eine entzündliche Ätiologie geben.

Bei Myelitispatienten sollte eine MRT-Aufnahme des zervikalen und thorakalen Rückenmarks mit Gadolinium als Kontrastmittel durchgeführt werden, um das Vorhandensein einer längs ausgedehnten Rückenmarksläsion zu prüfen, die das zweite wesentliche Diagnosekriterium darstellt. Das Vorhandensein von verstreuten, nicht aneinander grenzenden kurzen Läsionen im Kontext einer akuten Myelitis weist eher auf MS als auf NMO hin. Eine Einschränkung besteht allerdings darin, dass eine längs ausgedehnte Läsion über Monate und Jahre in mehrere nicht aneinander grenzende Segmente „auseinanderbrechen“ kann. Auch in diesem Fall, wie schon für die MRT-Aufnahmen des Gehirns, kann es erforderlich sein, alte MRT-Aufnahmen des Patienten, die während dem akuten Myelitisanfall gemacht wurden, anzufordern und auszuwerten.

Bei allen Patienten sollten Bluttests auf das Vorhandensein von NMO-IgG durchgeführt werden, was als drittes wesentliches Diagnosekriterium gilt. Ein negativer Test schließt NMO nicht aus (der Test ist zu ungefähr 70-75% sensibel) aber ein positives Ergebnis „bestätigt“ im Wesentlichen die Diagnose. Der Test kann bei den Mayo Medical Laboratories angefordert werden:

(<http://www.mayoreferenceservices.org/mrs/mml/index.asp>)

Wenn auch nicht mehr Teil der formalen Diagnosekriterien, so ist eine Lumbalpunktion zur Liquoranalyse doch nützlich, weil die Entdeckung einer unüblichen Pleozytose ( $>50$  Leukocyten) oder polymorphkerniger Zellen eine höhere Wahrscheinlichkeit einer NMO als einer MS nahe legt. Bei Patienten mit einmaliger oder wiederkehrender LETM, deren Krankheitsgeschichte keinen Sehverlust aufweist, decken visuell evozierte Potentiale gelegentlich eine Beeinträchtigung asymptomatischer visueller Signalpfade auf, die das optisch-spinale Muster einer demyelinisierenden Erkrankung stützt. Der Bedarf nach zusätzlichen Diagnostiktests zum Ausschließen ähnlicher Erkrankungen in der Differentialdiagnose des NMO-Syndroms (z.B. Sarkoidose, Pararaneoplasie, Infektionen) hängt vom individuellen Szenario ab.

## Behandlung

### Akute Optikusneuritis oder Myelitis:

- 1.) Kortikosteroide: i.v. Methylprednisolon 1000 mg/d (oder Äquivalent) für 5 oder mehr Tage
- 2.) Plasmapherese bei Anfällen, die fortschreiten oder nicht auf Kortikosteroide ansprechen<sup>14-16</sup>

### Anfallsprävention:

Es gibt keine Präventivtherapien, deren Wirksamkeit bei NMO in kontrollierten Untersuchungen nachgewiesen ist. Die meisten Ärzte sind sich einig, dass langfristige Immunsuppression bei einer etablierten NMO erforderlich ist.<sup>17</sup> Sie wurde auch für NMO-IgG seropositive Patienten mit einmaligen LETM-Episoden wegen des hohen Rückfallrisikos empfohlen. Zu den aktuellen Optionen gehören:

- 1.) Azathioprin (2,5-3,0 mg/kg/d) plus Prednison (~1mg/kg/d, das man auslaufen lässt, wenn das Azathioprin voll wirksam ist)<sup>18</sup>
- 2.) Mycophenolat-Mofetil 1000 mg BID plus Prednison wie unter P. 1.)
- 3.) Rituximab (Anti-CD20, monoklonaler Antikörper)<sup>19</sup>
- 4.) Mitoxantron<sup>20</sup>
- 5) Intravenös Immunglobuline (IVIG)<sup>21</sup>
- 6.) Cyclophosphamid

Die absolute und relative Wirksamkeit dieser Therapien ist nicht nachgewiesen.

### Tabelle 1: Vorgeschlagene Diagnosekriterien für Neuromyelitis optica (2006)<sup>4</sup>

Eine Diagnose erfordert absolute Kriterien PLUS mindestens zwei der drei unterstützenden Kriterien:

#### Absolute Kriterien:

1. Optikusneuritis
2. akute Myelitis

#### Unterstützende Kriterien:

1. negatives Hirn-MRT zu Beginn
2. Rückenmarks-MRT mit aneinander grenzender T2-gewichteter Signalanomalie, über 3 oder mehr Wirbelkörper ausgedehnt
3. NMO-IgG seropositiver Status

### Tabelle 2: Erkrankungen des NMO-Spektrums

- Neuromyelitis optica (Definition 2006)

- eingeschränkte Formen der NMO
  - o „idiopathische“ einmalige oder wiederkehrende Anfälle längs ausgedehnter Myelitis (im Rückenmarks-MRT ersichtliche Läsionen von  $\geq 3$  Wirbelkörpern Länge)
  - o beidseitige simultane oder wiederkehrende Optikusneuritis
- asiatische optisch-spinale MS
- Optikusneuritis oder längs ausgedehnte Myelitis im Zusammenhang mit systemischer Autoimmunerkrankung
- Optikusneuritis oder Myelitis im Zusammenhang mit „NMO-spezifischen“ Hirnläsionen (hypothalamisch, periventriculär, Hirnstamm)

**Literaturangaben:**

1. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993;34(2):162-8.
2. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60(4):382-7.
3. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53(5):1107-14.
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66(10):1485-9.
5. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63(3):390-6.
6. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65(9):1479-82.
7. Pittock SJ, Weinshenker BG, Wijdicks EF. Mechanical ventilation and tracheostomy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(9):1331-3.
8. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364(9451):2106-12.
9. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202(4):473-7.
10. Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 2005;11(5):617-21.

11. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59(3):566-9.
12. Pittock SJ, Lennon VA, Wingerchuk DM, Homberger HA, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. The prevalence of non-organ-specific autoantibodies and NMO-IgG in neuromyelitis optica (NMO) and related disorders. *Neurology* 2006;66(Suppl2):A307.
13. Weinshenker BG, De Seze J, Vermersch P, Pittock S, Lennon V. The relationship between neuromyelitis optica and systemic autoimmune disease. *Neurology* 2006;66(Suppl2):A380-A1.
14. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58(1):143-6.
15. Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004;63(6):1081-3.
16. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46(6):878-86.
17. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis Optica. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7(3):173-82.
18. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51(4):1219-20.
19. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64(7):1270-2.
20. Weinstock-Guttman B, Feichter J, Lincoff N, Bakshi R. Mitoxantrone (Novantrone) for treatment of relapsing neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2004;56(Suppl8):S58.
21. Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). *Can J Neurol Sci* 2004;31(2):265-7.