

Demyelinisierungserkrankungen - ZNS

Dr. Csilla Rózsa PhD

Jahn Ferenc Krankenhaus, Neurologische Abteilung

Multiple Sklerose
MS

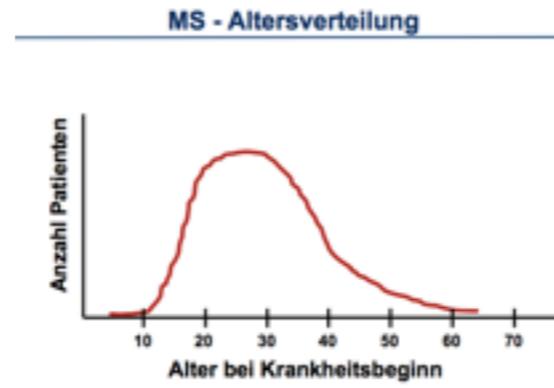
Enzephalomyelitis Disseminata Chronica

Multiple Sklerose (MS)

- Chronisch
- Entzündlich/immun-vermittelt und degenerativ
- Geht mit Demyelinisierung und Axon-Schädigung einher
- Häufigster nicht-traumatischer Grund körperlicher Behinderung bei jungen Erwachsenen

Epidemiologie

- Auftritt typisch bei jungen erwachsenen Patienten
- 🧑 : 🧑 = 2 : 1



Multiple Sklerose

Die häufigste, junge Erwachsenen betreffende chronisch entzündliche Erkrankung des ZNS

~ 50%	klinisch signifikante Progression der Krankheit innerhalb 2-3 Jahren
~ 65%	Kognitive Störungen bei Patienten
~ 45%	Kann nicht länger Arbeiten binnen 10 Jahren
~ 50%	Progression zu SPMS binnen 10 Jahren
~ 50%	Verminderte Mobilität nach 15 Jahren
~ 50%	Rollstuhlbedürftig nach 25 Jahren

Hauser SL et al. in Harrison's Principles of Internal Medicine McGraw Hill 1994
Weinshenker BG et al. Brain 1989; 112:133-146
Weinshenker BG. Neurol Clin 1995; 13:119-46
Munschauer F et al. Clin Ther 1997;19:868-882

MS Epidemiologie

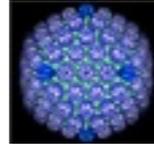


- \approx 2.3 Millionen Menschen mit MS
- Entscheidend für die Krankheitsempfänglichkeit: genetische und Umwelt-Faktoren
- Gewisse Abhängigkeit zur Entfernung vom Äquator - Häufigkeit nimmt zu mit der Entfernung (Vitamin-D Mangel)
- Nord-Amerika 140/100 000
- In Europa häufig: 108/100 000 Personen (Ungarn 65/100 000, Österreich 148/100 000, Deutschland 100-120/100 000)
- Am häufigsten treten die ersten MS Symptome zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf
- Frauen sind 1.7-3-mal häufiger betroffen als Männer

Umweltfaktoren bei MS

- Hinweise für den Einfluss von Umweltfaktoren auf MS:

- geografische Verteilung der Erkrankung (im Norden häufiger als im Süden)
- Migrationsstudien
 - Menschen die von Ländern mit einer hohen MS-Prävalenz in Länder mit einer niedrigen MS-Prävalenz übersiedeln behalten das Krankheitsrisiko ihres Ursprungslandes, ihre Nachfahren haben das Krankheitsrisiko des neuen Landes (vor dem 15. Lebensjahr)



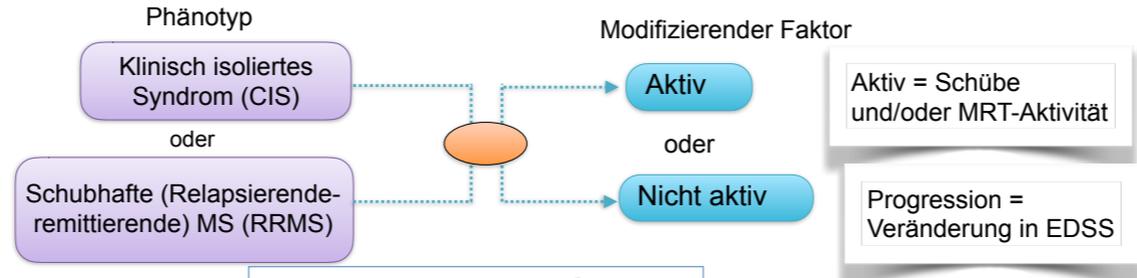
- Virale Infektionen (?) - viele Daten, kein richtiger Hinweis
 - EBV (seronegative Menschen haben ein geringeres Risiko)
 - möglicherweise kann auch den Krankheitsverlauf beeinflussen
- Sonnenlichtexposition 
 - Vitamin-D -Spiegel von 50nmol/l und darüber - geringeres Risiko
 - keine sichere Hinweise
- Rauchen 
 - erhöhtes Risiko
 - man muss nach der Dg dringlich raten, mit dem Rauchen aufzuhören!
- Stress (??)
 - AAN: kein eindeutiger Faktor der den Verlauf der MS beeinflusst (pro/kontra Daten)

Genetik

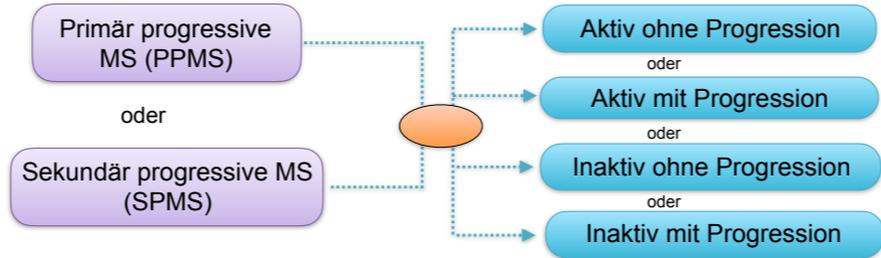
- Erhöhtes Risiko bei 1° Verwandten
 - Eineiige Zwillingsgeschwister 20%iges Lebenszeitrisiko
 - Zweieiige Zwillingsgeschwister ein 5%iges
 - normale Geschwister ein ca. 3%iges
 - Kinder/Eltern von Betroffenen ca. 1-2%
- Assoziation mit HLA Allelen (HLA-DRB1* 15:01)
- Vererbungsmodell: ein Genlocus mit moderatem/starkem Effekt und viele Genloci mit geringem Effekt

Klinische Phänotypen der MS, modifizierende Faktoren

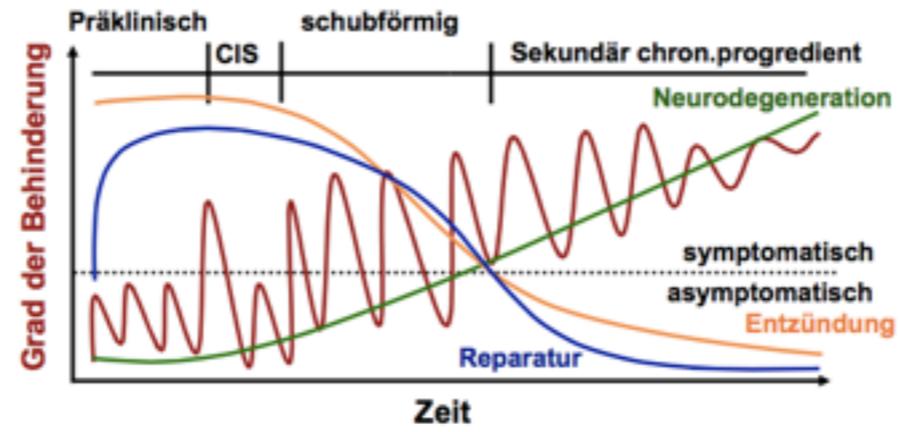
Relapsierende/schubhafte Multiple Sklerose



Progressive multiple Sklerose



Typischer Verlauf mit Pathogenese



MS - EDSS score

„erweiterte Skala zur Beurteilung des Behinderungsgrades“

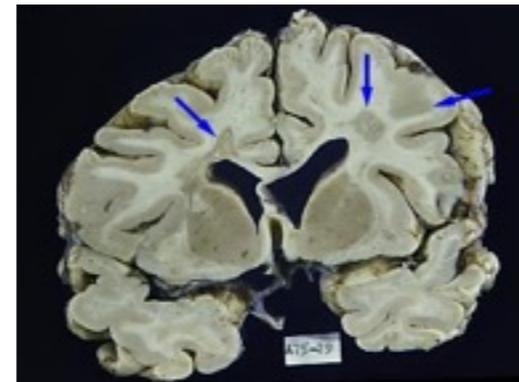
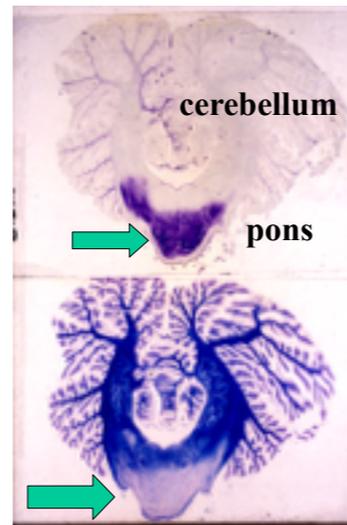
Funktionssysteme:

- Sehfunktion
- Motorik (Kraft, Tonus, Muskeleigenreflexe + Pyr.Zeichen)
- Kleinhirn Funktion
- Hirnstamm Funktion
- Sensibilität
- Veget.:Blasen- Mastdarmfunktion
- „zerebrale“ Sympt - Stimmung, Fatigue, Aufmerksamkeit, Orientierung
- Gehstrecke

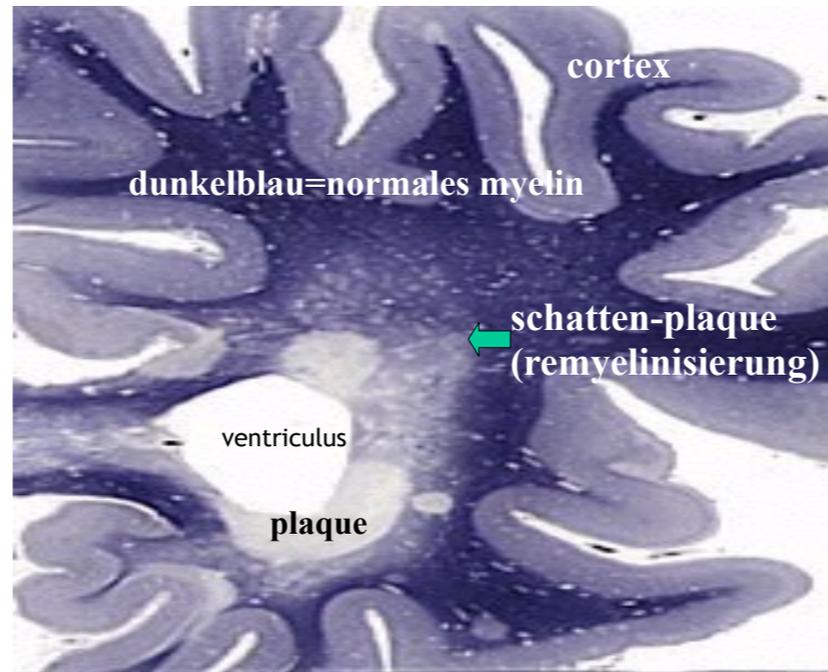


Punktbewertungssystem
Meilensteine
Hilfsmittel

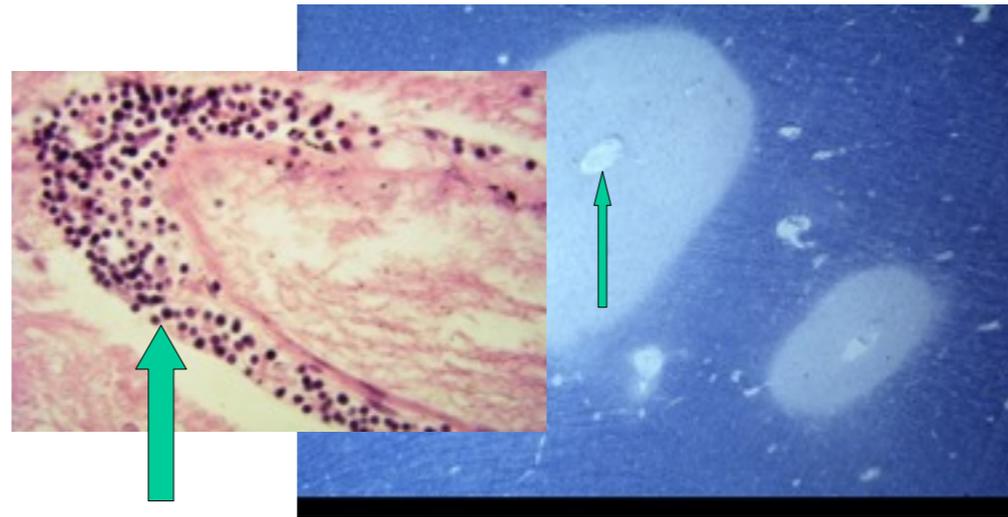
MS Pathologie



mehrfache Glia „Narben“
(„multiple sklerose“),
Entmarkung =
Demyelinisierung



**Multiple Sklerose:
encephalomyelitis disseminata chronica**

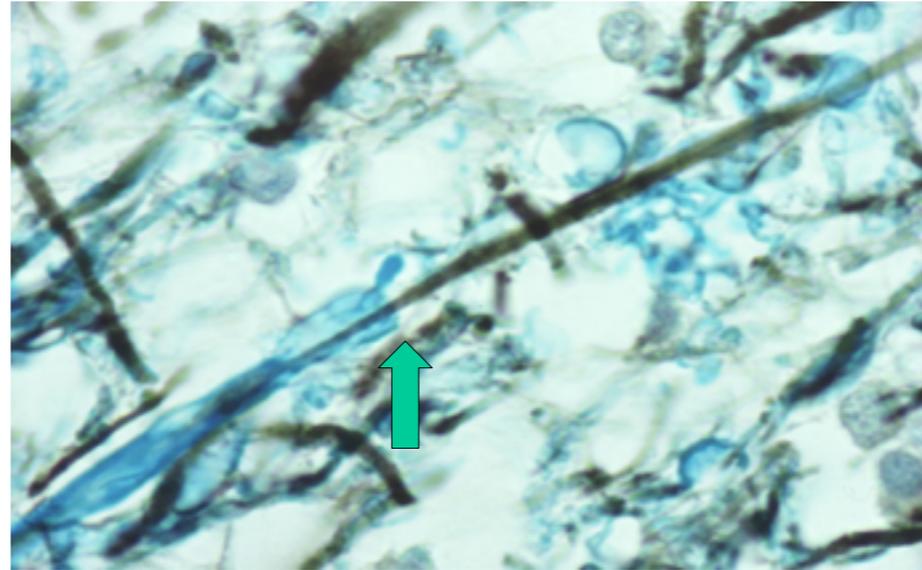


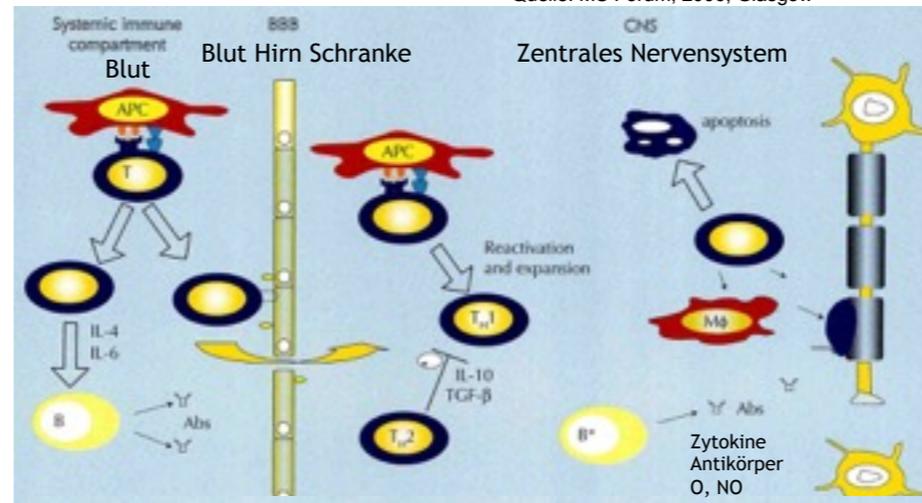
**Perivaskuläre Infiltration
Lymphocyten, Plasmazellen**



Intrathekale IgG Synthese (OGP)

primäre demyelinisierung (Luxol-neurofilament)

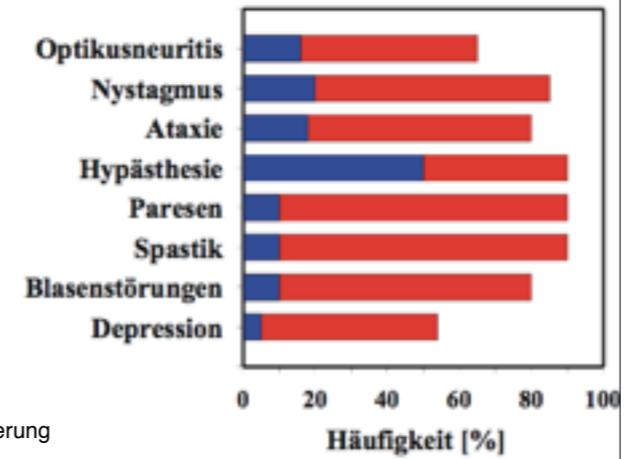




T- und B-Lymphozyten (Lym.) werden im peripheren Immunsystem aktiviert und können dadurch in das ZNS eindringen. Das ist mit einer Störung der Funktion der Blut-Hirn-Schranke verbunden. Im ZNS erkennen die Lym. ihr spezifisches Antigen und werden weiter aktiviert. Sie produzieren Zytokine und zytotoxische Entzündungsmediatoren, die die Myelinscheiden und in geringerem Ausmaß die Axone angreifen und zerstören.

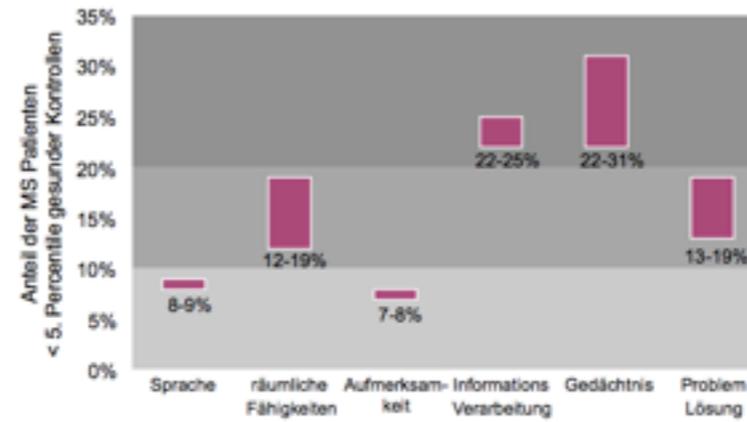
MS - Charakteristische Symptome

- **Sensibilitätsstörung** (häufig das erste Symptom!)
 - Parästhesien, Dysästhesien
 - Bandagengefühl, Lhermitte Zeichen
 - Schmerz (paroxismaler, chronisch-neurogener Schmerz)
- **Opticusneuritis**
- Schädigung der Pyramidenbahn - **Paresen**
 - Häufig ist eine spastische Paraparese
- **Hirnstamm-Symptome**
 - Augenmotilitäts-Problem, Gesichtslähmung, Trigminusneuralgie,
- **Zerebellare Symptome**
 - Koordinationsstörungen sind oft Hauptursache körperlicher Behinderung
- **Vegetative Symptome**
 - Im Frühstadium selten, mit fortschreitender Krankheit immer häufiger
 - Störung der Urin-Speicherung, kennzeichnend: detrusor-sphincter Dyssinergie



MS - Symptome

- Hitzeempfindlichkeit
- Psychische und kognitive Störungen:
 - **Fatigue** (körperliche und mentale Ermüdbarkeit)
 - Depression (häufig, auch im Frühstadium)
 - Frontale Symptome (erst im fortgeschrittenen Stadium)
 - **Kognitive Störungen**
- Paroxysmale Symptome
 - Lhermitte-Zeichen
 - Trigeminusneuralgie
 - Paroxysmale Dystonie
 - In der Regel spricht gut auf Carbamazepin an



Rao et al. Neurology 1991;41:685-691.

Kognitive Störungen in MS

Diagnosekriterien

- Fundament der Diagnose ist die klinische Erscheinung
 - Örtliche Dissemination
 - Zeitliche Dissemination
 - Keine andere Ätiologie – „mangels besserer Erklärung“
- McDonald Kriterien 2017
 - Hilft bei einer frühen Diagnose
 - Eine MRT-Untersuchung kann örtliche und zeitliche Dissemination bestätigen

2017 | McDonald-Kriterien

Klinisch	Zusatzdiagnostik
2 Läsionen 2 Schübe	-
2 Läsionen 1 Schub	Nachweis der zeitlichen Dissemination (zD) im MRT durch <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gleichzeitige Anwesenheit von KM-affinen und nicht-affinen Herden ▪ Neue T2-Läsion zu irgendeinem Zeitpunkt - OGP
1 Läsion 2 Schübe	Nachweis der örtlichen Dissemination (öD) im MRT <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 T2-Läsion in ≥ 2 der folgenden Lokalisationen: periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal
1 Läsion 1 Schub = CIS	Nachweis der zeitlichen <u>und</u> örtlichen Dissemination im MRT
Primär progrediente Symptome über ≥ 1 Monate	Mindestens 2 der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachweis der öD im MRT (≥ 1 T2-Läsion pv, jc, it oder spinal) ▪ Nachweis der öD im MRT (≥ 2 spinale T2-Läsion) ▪ Positiver Liquor (Banden und/oder intrathekale IgG-Synthese)

Diagnostische Mittel – MRT

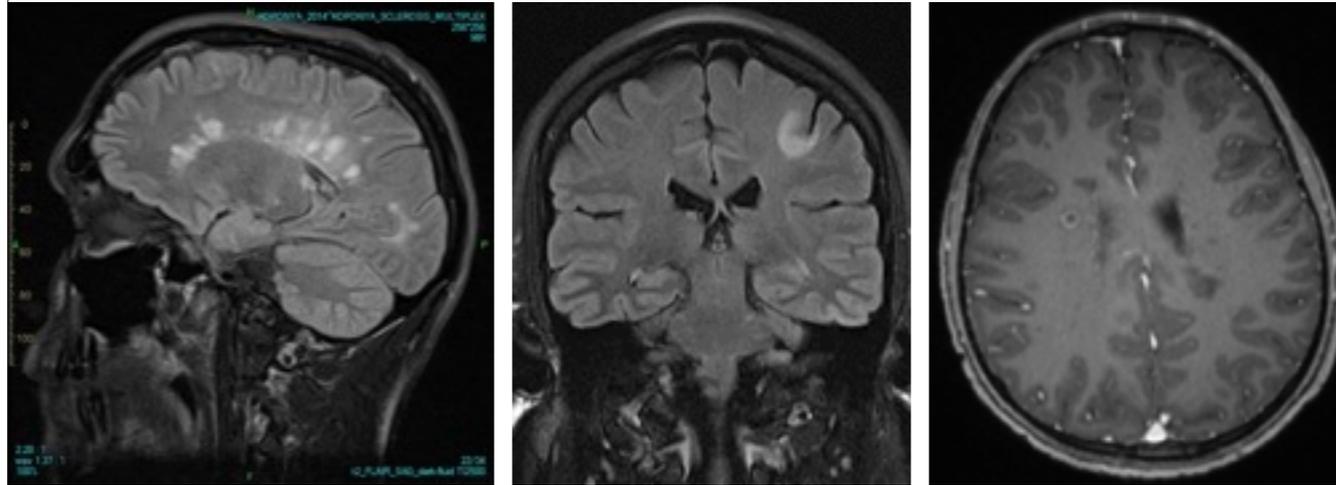
- Sensitiv doch nicht spezifisch
- Nachweis von T2, FLAIR hyperintenser Läsionen in typischer Lokalisation
 - Periventrikulär, juxtakortikal, corpus callosum, infratentorial, spinal
- T1 Gadolinium-affine Läsionen
- T1-Gewichtung: „black hole“, Atrophie - kann auf Axon-Schädigung hinweisen
- Rolle: Diagnose, Beurteilung der Progression

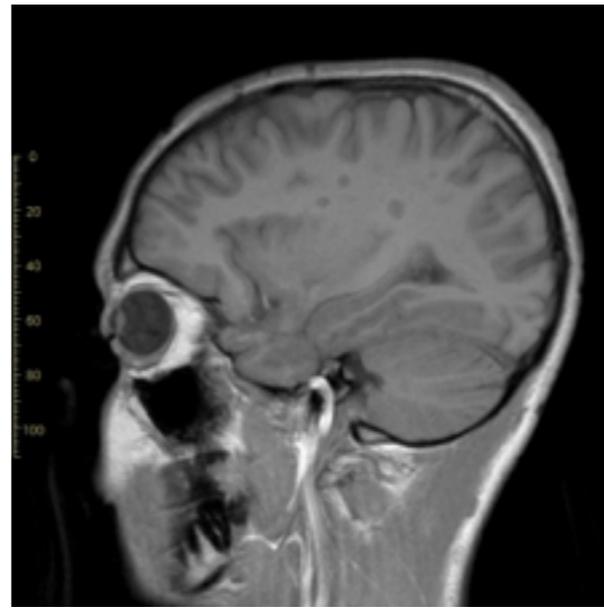
Barkhof-Tintoré MRT-Kriterien - MS spezifisch

Drei der Folgenden muss erfüllt sein:

- **Eine** Kontrastmittel-anreichernde Läsion oder **9** signalintensive T2 Läsionen (≥ 3 mm)
- Mindestens **eine** infratentoriale Läsion
- Mindestens **eine** iuxtacorticale Läsion
- Mindestens **3** paraventriculäre Läsionen
- **Eine** spinale Läsion entspricht **einer** infratentorialen Läsion

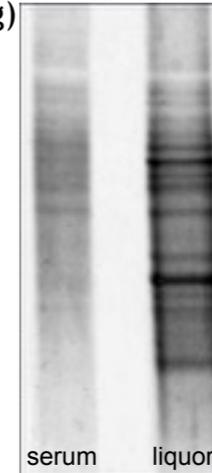
Charakteristisches MRT-Bild der MS





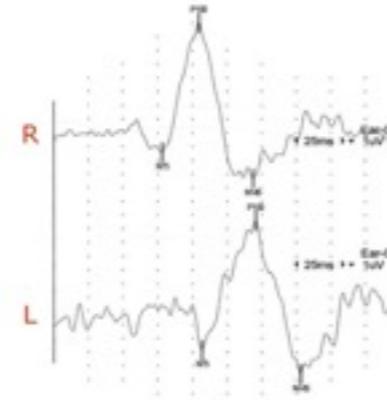
Diagnostische Mittel – Liquor

- Sensitiv, aber nicht spezifisch
- Unterstützt oder schwächt die Diagnose (zur Diagnose nicht nötig)
- Nachweis einer intrathekalen Antikörperantwort
 - Präsenz von Immunglobulinen oligoklonalen Ursprungs
 - Quantitativ: IgG Index (lokal produziertes Ig)
 - Qualitativ: oligoklonale γ Streifen
- Typischer Liquor in MS:
 - Klar, farblos, Gesamteiweiß normal, Zellzahl $\leq 50/\mu\text{l}$
 - Erhöhter IgG Index
 - Elfo: oligoklonale Gammopathie



Diagnostische Mittel – Visuelle evozierte Potenziale (VEP)

- Zeigt sensitiv die Schädigung des n. opticus
- Objektiv, reproduzierbar
- Bedeutung:
 - Nachweis einer subklinischen Läsion
 - Paraklinischer Beweis der Dissemination
- Typisch für MS: verlängerte P100 Latenz, erhaltene Wellenmorphologie
- Positives VEP zählt als objektiver Herd



Diagnostik der *schubförmig remittierenden MS*

- Grundlegend ist die klinische Erscheinung (!)
- Schub (Rückfall): ein länger als 24 Stunden andauerndes neurologisches Krankheitszeichen, das infolge eines (oder mehreren) neuen entzündlichen Herdes auftritt und nicht von Fieber bzw. Infekten begleitet ist

Klinisch isoliertes Syndrom – „CIS“

- Ein einziger, für Entmarkung kennzeichnender Schub
- MRT erfüllt die McDonald Kriterien nicht
- Prognostische Faktoren für ein nächster Schub (1047 CIS Fälle, Kuhle et al):
 - 45% aller CIS geht innerhalb zwei Jahren in definitiver MS über
 - In vier Jahren 60% der Patienten entwickelte eine klinisch definitive Krankheit
 - Geht mit erhöhtes Risiko einher:
 - Höhere Zahl der T2 Läsionen
 - Oligoklonale Gammopathie
 - Jüngerer Alter
 - Niedrigerer Vitamin D Spiegel

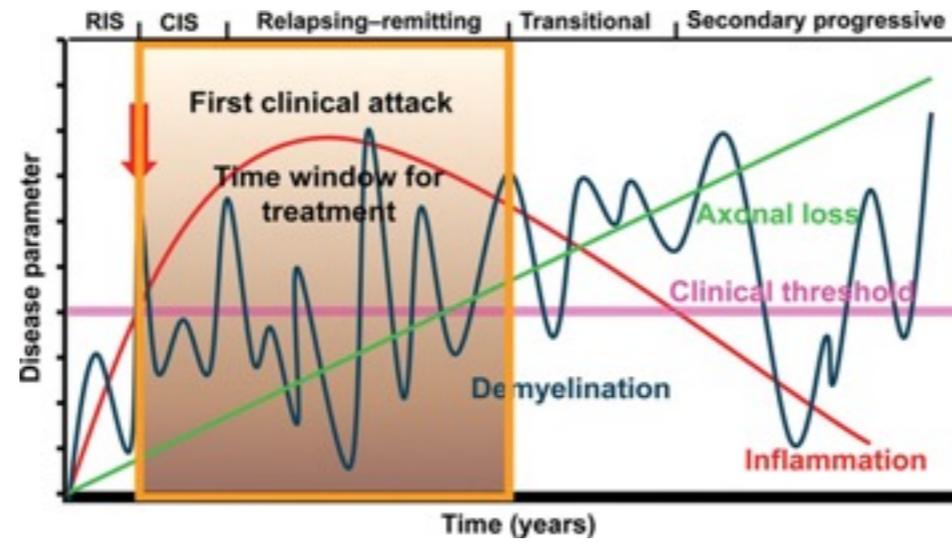
Radiologisch isoliertes Syndrom – RIS

- Zufällig entdeckte, für MS typische MRT-Läsionen
 - Ovale, gut abgrenzbare, mit Blutversorgungsgebiete nicht korrelierende Läsionen
 - Eine häufende Läsion oder
 - 9 T2 Läsionen (Periventrikulär, juxtakortikal, infratentorial)
 - Können nicht mit den klinischen Symptomen verbunden werden
- Das klinische Bild lässt nicht auf MS schließen
- RIS Konversion in einem, für die erste MS kennzeichnenden klinischen Ereignis (Okuda et al 2014):
 - innerhalb 4,4 Jahren bei 35% der Patienten
 - Erhöhen das Risiko:
 - junges Alter
 - männliches Geschlecht
 - spinale Läsion

MS - Behandlungsmöglichkeiten

- **Schübe:**
 - Iv Steroid 3-5x1000mg Solu-Medrol, (PLEX)
- **Immunmodulierende/suppressive Behandlung:** Schubprophylaxe, krankheitsmodifizierende Therapie, „disease modifying treatment“
- **Symptomatische Behandlung** für:
 - Schmerzhafte Muskelspasmen, neuropathischer Schmerz, sexuelle und Miktionsstörungen, Depression, „Fatigue“

Wann zu behandeln mit krankheitsmodifizierenden Therapien?



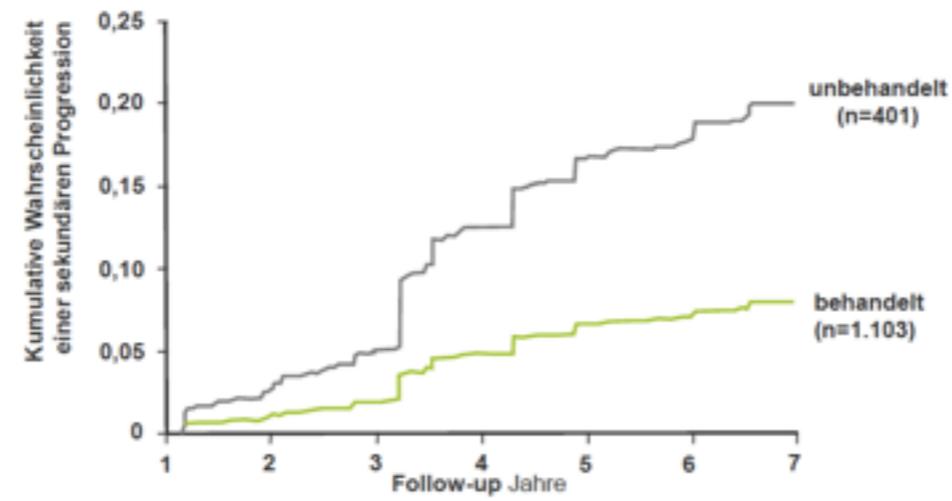
Scalfarici A et al: Brain. 2010 Jul;133(Pt 7):1914-29. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability

- Heute steht eine frühe aktive Behandlung und der frühe Therapiewechsel im Vordergrund:
 - Mehrere Schübe während der ersten zwei Jahre sprechen für eine früher eintretende schwere körperliche Behinderung
 - Es besteht ein Zusammenhang zwischen Wachstum der T2 Läsionen in den ersten fünf Jahren und das Auftreten der sekundär progredienten Phase
 - Frühe (während des ersten Jahres) Hirnvolumen-Verlust weist auf schnellere Progression hin und sagt eine schwerere körperliche Behinderung voraus

Gabelic. Prevalence of radiologically isolated syndrome and white matter signal abnormalities in healthy relatives of patients with multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2014 Jan;35(1):106-12
Scalfari A et al: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability Brain. 2010 Jul;133(Pt 7):1914-29
Da Stefano: Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes, Neurology 2010;74: 1868-1876

Effekte der Langzeittherapie

Interferone reduzieren signifikant den Eintritt in die sekundär-progrediente Phase



Existing and Emerging MS Therapies

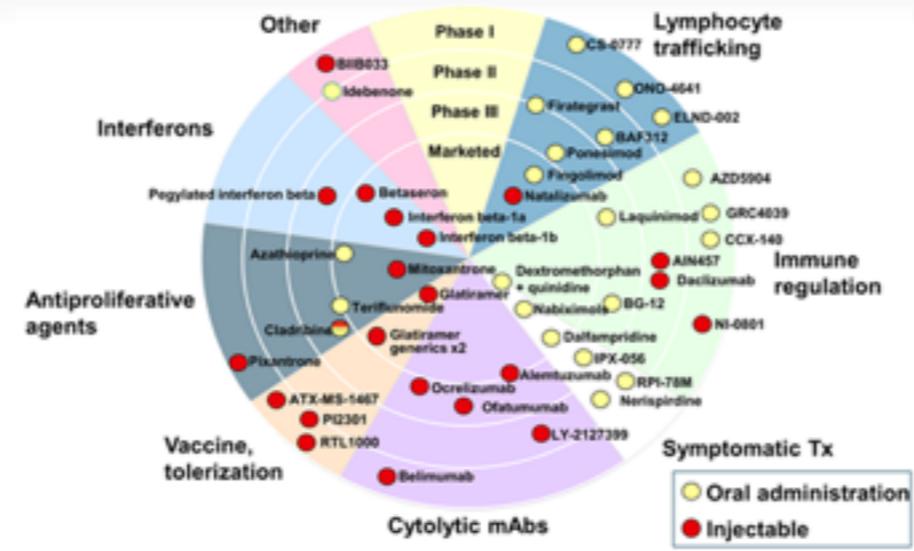
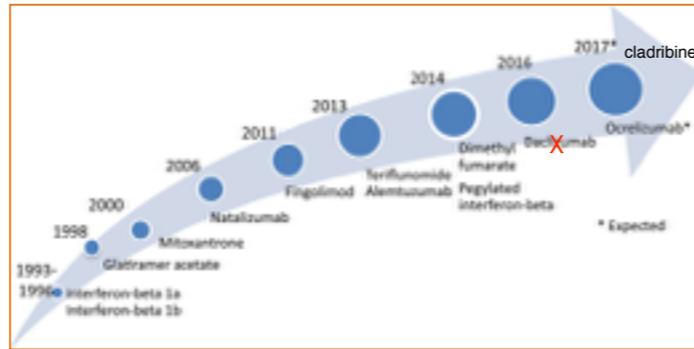
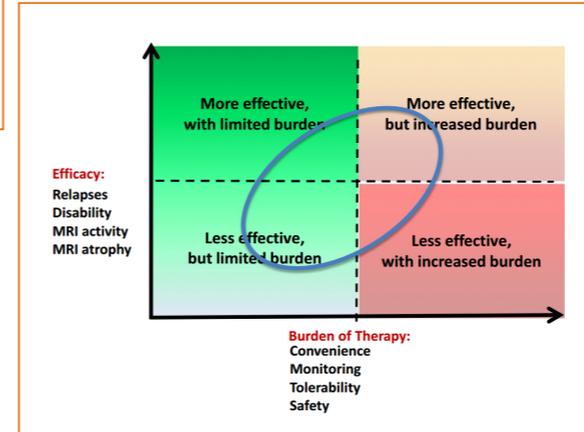
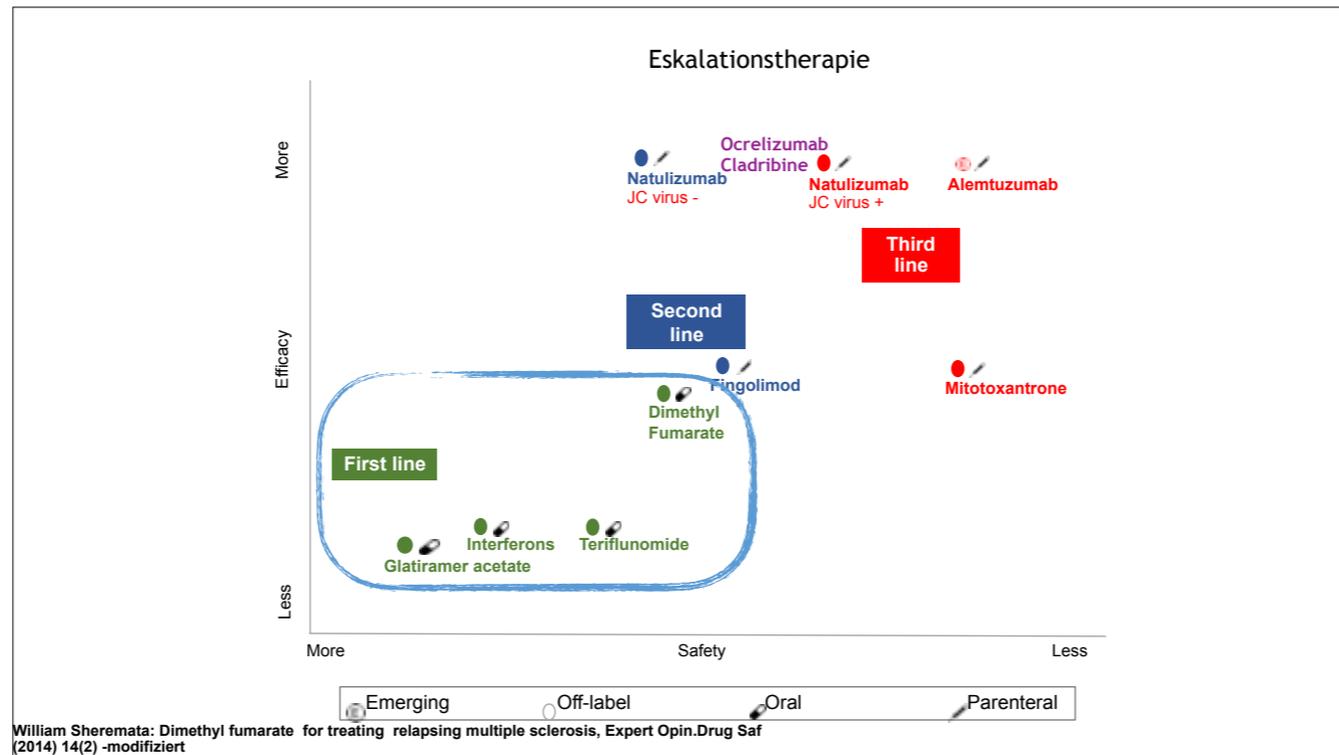


Figure courtesy of Mark S. Freedman, MD.



Erhältliche Medikamente





Behandlung erster Wahl – injizierbare Präparate *β -Interferon (Betaferon, Rebif, Avonex)*

- Seit 1993-1996 auf dem Markt
- Anwendung: „aktives“ CIS, RRMS, (sekundär progrediente MS mit Schübe)
- Häufigkeit der Schübe wird um ~30% verringert
- Langfristiger positiver Einfluss auf die Progression nicht bewiesen
- Applikation: jede zwei Tage bzw. wöchentlich s.c./im
- Langfristige Verabreichung ist sicher, wird meistens gut toleriert
- Nebenwirkungen:
 - Grippeähnliche Symptome (in den ersten 6 Monaten)
 - Lokale Hautreaktionen
 - HUS, Lymphopenie (selten)

Behandlung erster Wahl – injizierbare Präparate *Glatiramer Acetat*

- Anwendung: „aktives“ CIS, RRSM
- Häufigkeit der Schübe wird um ~30% verringert
- Langfristiger positiver Einfluss auf die Progression nicht bewiesen
- Applikation: täglich s.c.
- Langfristige Verabreichung ist sicher, wird meistens gut toleriert
- Prinzipiell auch während Schwangerschaft anwendbar
- Nebenwirkung: lokale Hautreaktionen, Lipoatrophie

Wirkung von β -Interferon und Glatiramer Acetat

- Keine echte Immunsuppressiva - weniger gravierende Nebenwirkungen
- B-Interferon:
 - T-Zellen-Einwanderung ins ZNS ↓
 - M ϕ -Aktivierung ↓
 - Verändert die Lymphozyten-Proliferation
 - Spiegel entzündlicher Zytokine (IL-12) ↓
 - Spiegel antiinflammatorischer Zytokine (IL-10, IL-4) ↑
 - Antigen-Präsentation ↓
- Glatiramer Acetat: Synthetische Peptide die Eiweiße der Markscheide nachahmen (hindern autoreaktive T-Zellen)

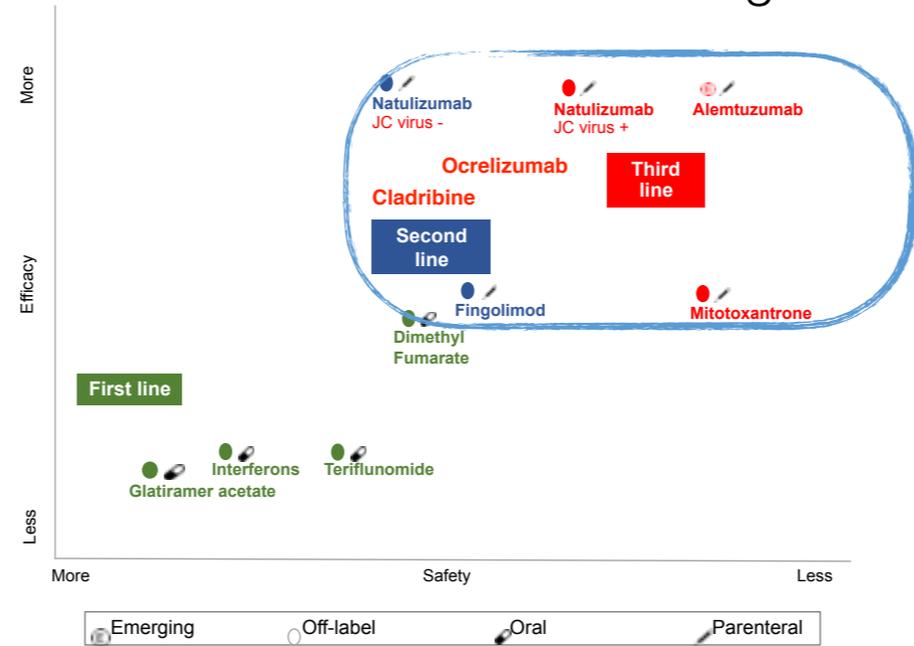
Teriflunomid – Aubagio - orale Therapie

- Behandlung erster Wahl
- Wirksam in CIS und RRSM
- Effizienz gleicht der injizierbaren Präparate
- Vorteil: wird **per os** Appliziert
- Nachteil: Nebenwirkungen
 - Haarausfall (vorübergehend), (Durchfälle)
 - Selten hepatotoxisch (halbes Jahr lang jede zwei Wochen laborchemische Kontrolle der Leberfunktion)
 - Lympho- und Thrombozytopenie
 - Teratogen in Tiermodellen - Empfängnisverhütung wichtig!
 - Lange Plasma-Eliminierungszeit (von 8 Monaten bis 2 Jahre)
 - Cholestiramine beschleunigt die Elimination

Dimethyl fumarate – Tecfidera

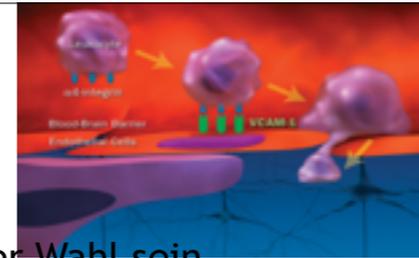
- Orales Präparat, 2x240 mg/Tag
- Wirksamer als die Injektionspräparate erster Wahl
- ~50% weniger Schübe
- Nebenwirkungen (überwiegend in den ersten 6 Monaten der Behandlung):
 - Rötungen
 - GIT Symptome
 - Leberenzyme ↑
- Verringert die Lymphozytenzahl: wenn die Lymphozytenzahl ein halbes Jahr lang unterhalb 0,5 G/l liegt, muss die Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen werden
- Sicherheit:
 - 6 PML-Fälle bei dermatologischer Anwendung (Fumaderm)
 - 4 PML-Fälle auch unter behandelten MS-Patienten bekannt

Erhältliche Medikamente zur Behandlung der RR-MS



William Sheremata: Dimethyl fumarate for treating relapsing multiple sclerosis, Expert Opin. Drug Saf (2014) 14(2)

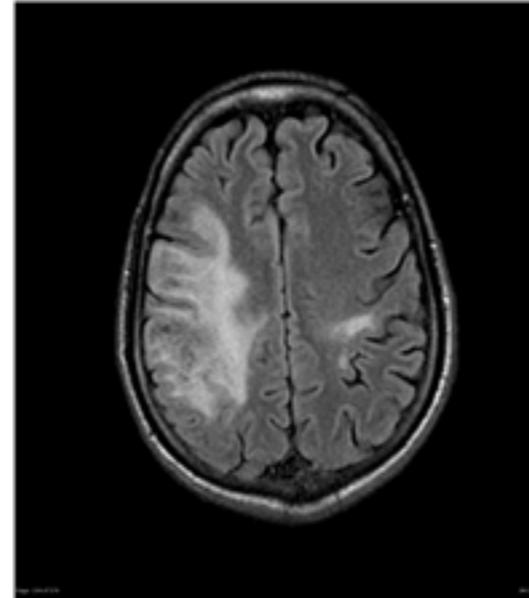
Behandlungen zweiter Wahl
Natalizumab – Tysabri



- In aktiv beginnender MS kann auch Therapie erster Wahl sein
- Ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper (gegen $\alpha 4\beta 1$ Integrin)
- Verhindert die Einwanderung von T-Zellen ins ZNS
- Applikation: monatlich i.v.
- Wirksamkeit: **eine der effektivsten Medikamente in RR MS**
- Häufigkeit der Schübe wird um ~70% reduziert
- Kurzfristig kann in manchen Patienten sogar jedes Zeichen einer aktiven Krankheit verschwinden
- Sicherheit: PML-Risiko ↑

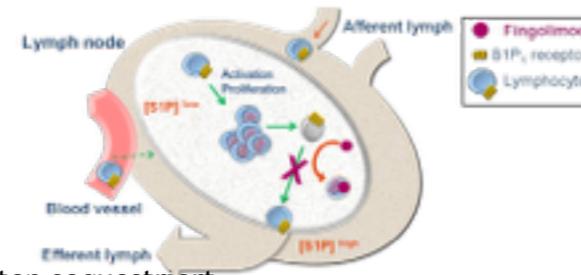
PML Risiko bei Behandlung mit Natalizumab

- Wird durch das JC Virus verursacht
- Ungefähr 60% der Population ist infiziert
- PML entwickelt sich nur in Immungeschwächten
- Abschätzung des Behandlungsrisikos
 - JC Virus Positivität/Antikörper-Titer
 - Frühere immunosuppressive Behandlung
 - Dauer der Behandlung



Behandlungen zweiter Wahl *Fingolimod – Gilenya*

- Erste orale Behandlung für RR MS-Patienten (2010)
 - Modulator der Sphingosin-1-phosphat-Rezeptoren
 - Eine Subpopulation der T-Zellen wird in Lymphknoten sequestriert
 - Surveillance bleibt erhalten
 - Wirksamkeit: Schübe verringern sich um ~50%
 - Hemmt die Aktivität der Krankheit
 - Nebenwirkungen:
 - Kardiale (vorübergehend bei der Einstellung der Medikation)
 - Anstieg der Leberenzyme
 - Lymphozytenzahl wird dauerhaft und bedeutend gesenkt (Wichtigkeit?)
 - Macula-Ödem
- (PML-Fall bei Behandlung im Literatur bekannt)



Behandlungen zweiter Wahl *Alemtuzumab – Lemtrada*

- Monoklonaler Antikörper gegen CD52 (T- und B-Zell Marker)
 - Schnelle und dauerhafte Lymphozyten-Depletion
 - Lymphozyten-„pool“ bleibt erhalten: „Neustart“ des Immunsystems
 - Angeborene Immunantwort ist nicht betroffen
- Eine Infusion pro Jahr
- „Head to head“ klinische Untersuchung mit β -IFN
 - Schubhäufigkeit $\sim 0,2$ /Jahr
 - 70% der Patienten waren zwei Jahre lang frei von Schüben
 - 35% der Patienten waren zwei Jahre lang frei von Krankheitsaktivität

Behandlungen zweiter Wahl
Alemtuzumab – Lemtrada

- Sicherheit - Nebenwirkungen
- Sekundäre Autoimmunität
 - Schilddrüse (36%, 1% ernsthaft)
 - ITP (1% ernsthaft)
 - Goodpasture Syndrom (0.3%)
- Erhöhtes Tumor-Risiko (?)
 - Schilddrüse
 - Melanom
 - Maligne Lymphoproliferation
- Infekte (RTI, UTI, Herpes, Grippe)
 - Prophylaktische Acyclovir-Behandlung empfohlen

Ocrelizumab - Ocrevus

- Anti-CD20 (B-Zell!)
- Infusion
- 2/Jahr
- Effektiv
- Sicherheitsprofil gut (bis jetzt)
- NPL, Infektionen?!

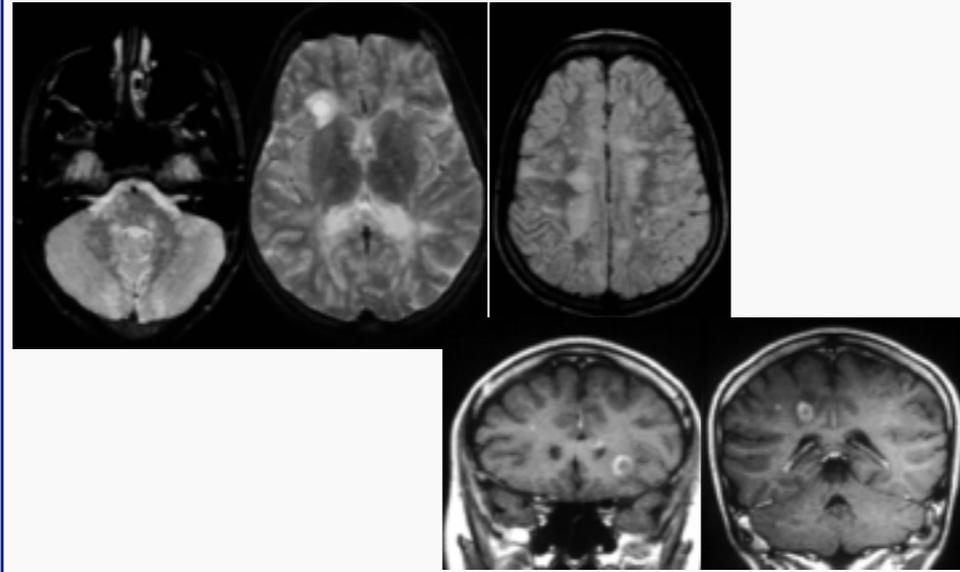
Cladribin - Mavenclad

- Cladribin ist eine selektive Immunrekonstitutionstherapie (SIRT) - ein chloriertes Analogon des DNA-Bausteins Desoxyadenosins
- Es soll in maximal 2 aufeinander folgenden Jahren an bis zu 20 Tagen oral verabreicht werden
- Die Wirkung halte insgesamt laut Studien über 3-4 Jahre an
- Nebenwirkungen: Lymphopenie und Herpes Zoster
- Die Lymphozytenzahl müsse vor und während der Behandlung mit Mavenclad® bestimmt werden

Entmarkungskrankheiten: ADEM
Akute Disseminierende Enzephalomyelitis

- Monophasischer Verlauf
- Auftreten Tage/wenige Wochen nach Infektionen/Impfungen
- Meistens bei Kindern
- Fieber, Kopfschmerzen, Vigilanzstörung, psychische Störungen, rasch progrediente neurologische Defizite
- Th: iv methylprednisolone

ADEM 15 jähriges Mädchen



Neuromyelitis Optica NMO

Geschichte in Stichwörter - Devic Syndrom - Neuromyelitis Optica NMO

- Am Anfang des XIX. Jh. beschrieben mehrere Ärzte ein gemeinsames Vorkommen von **Opticusneuritis + Myelitis**
- 1894. Devic + Fernand Gault fassen die bekannten Fälle zusammen - daher der Name
- Neuromyelitis optica 2016:
 - ◆ Neuritis n. optici
 - ◆ Myelitis
 - ◆ area postrema Syndrom (Schluckanfälle, Brechreiz, Erbrechen)
 - ◆ Aquaporin-4 AK +
 - ◆ Typischer neuroimaging-Befund



Eugène Devic 1858-1930

NMO – MS

Multiple Sklerose

Symptome weisen auf Läsionen in der Weißen Substanz hin
Klinisch/MRT belegte räumliche u. zeitliche Dissemination
„mangels besserer Erklärung“

85% RR
15% PP
niemals monophasisch

Durchschnittliches Alter um Krankheitsbeginn: 29 Jahre
♀ : ♂ = 2:1

SP häufig
Schädel-MRT: periventrikuläre Läsionen
Rückenmark-MRT: kurze, segmentale, periphere Läsionen
Leichte pleozytose im Liquor
mononukleäre Zellen
OGP 85%

Neuromyelitis optica

Klinisch Neuritis n. optici, Myelitis u. area postrema-Syndrom,
Schädel-MRT anfangs neg. o. aspezifische Läsionen, spinale
LETM, AQP-4 IgG pos.

Fängt mit Schübe an
80-90% schubförmig
10-20% monophasisch

Durchschnittliches Alter um Krankheitsbeginn: 39 Jahre
♀ : ♂ = 9:1

SP Verlauf untypisch
Zerebrale-MRT: negativ/aspezifische Läsionen, selten
charakteristische periventrikuläre, hypothalamische,
Hirnstamm- u. corpus callosum-Läsionen
Rückenmark-MRT: LETM ≥ 3 Segmente
Pleozytose im Liquor
polimorpho- u. mononukleäre Zellen
OGP 15-30%

Symptome, Verlauf, Prognose

- **Schwere**, mit entzündlicher Entmarkung einhergehende ZNS-Erkrankung
- rezurrenente neuritis n. optici (uni/bilateral) + Episode von myelitis
- In 60% Schub innerhalb einem Jahr, innerhalb drei Jahren in 90%
- Schübe entwickeln sich binnen Tagen und verbessern sich erst nach Wochen bzw. Monate
- Verbesserung oft nur partial
- Ziel der Behandlung: Schübe zu vermeiden!
- **Unbehandelt** ist die Prognose wesentlich schlimmer als in MS – 50% der Patienten erblindet binnen 5 Jahren (auf ein o. beide Augen) oder wird wegen Paraparese an Rollstuhl gebunden; 30% stirbt (wegen respiratorischer Insuffizienz)
- Häufige Schübe zur Krankheitsbeginn = ungünstige Prognose



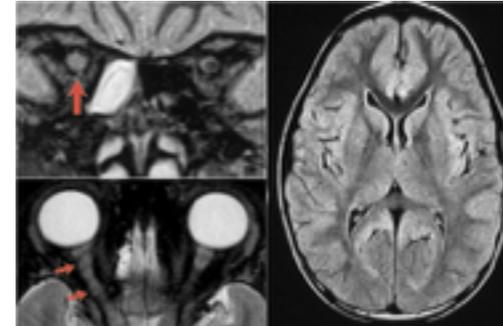
Neuroimaging - Rückenmark

- „Longitudinally extensive transverse myelitis“ = LETM
- Kontinuierliche Läsion die sich über mindestens 3 Segmente erstreckt (T2 hyperintens, T1 Gad Anreicherung)
- T2-Signalintensitätserhöhung: 98% Sensitivität, 83% Spezifität im Falle von akuter Myelitis
- Zentral, oft ist das ganze Rückenmark ödematös
- Wann? Weder zu früh noch zu spät!
- Im chronischen Fall: Atrophie, T2 Signalstörung ±



Neuroimaging - Gehirn, n. opticus

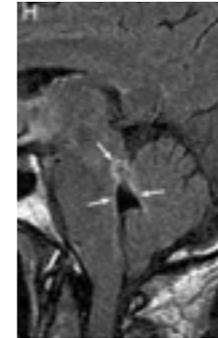
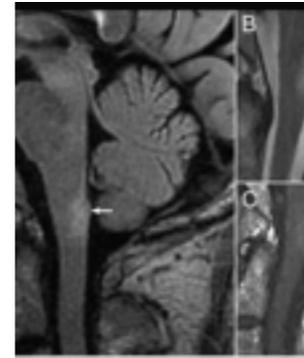
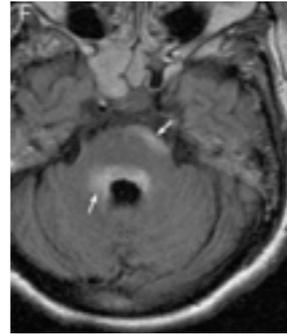
- N. opticus - uni/bilaterale T2 Signalintensitäts-Erhöhung
- Auf lange Abschnitte $>1/2$
- Chiasma ist ebenfalls betroffen, am post. Abschnitt
- Hirnläsion in 60% der Fälle, meistens aspezifisch, 10% „MS-ähnlich“ (Pittock, Arch Neur 2006)



Neuroimaging - Gehirn spezifische Läsionen

(International Consensus Criteria 2015)

- T2 meistens hyperintens
- Dorsaler Teil des verlängerten Marks (area postrema), kleine, gut abgrenzbare, o. als Ansatz einer zervikalen Läsion, oft bilateral
- Im periependymalen Bereich des IV. Ventrikels



International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

[OPEN](#) 

Neurology, 2015

Dean M. Wingerchuk, MD, FRCPC
 Brenda Banwell, MD, FRCPC
 Jeffrey L. Bennett, MD, PhD
 Philippe Cabre, MD
 William Carroll, MD
 Tamas Chitnis, MD
 Jérôme de Seze, MD
 Kazuo Fujihara, MD
 Benjamin Greenberg, MD
 Arie Jacob, MD
 Sven Jarius, MD
 Marco Lana-Polano, MD
 Michael Levy, MD, PhD
 Jack H. Simon, MD
 Silvia Tenenbaum, MD
 Anthony L. Traboulser, MD, FRCPC

ABSTRACT

Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory CNS syndrome distinct from multiple sclerosis (MS) that is associated with serum aquaporin-4 immunoglobulin G antibodies (AQP4-IgG). Prior NMO diagnostic criteria required optic nerve and spinal cord involvement but more restricted or more extensive CNS involvement may occur. The International Panel for NMO Diagnosis (IPND) was convened to develop revised diagnostic criteria using systematic literature reviews and electronic surveys to facilitate consensus. The new nomenclature defines the unifying term NMO spectrum disorders (NMOSD), which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG). The core clinical characteristics required for patients with NMOSD with AQP4-IgG include clinical syndromes or MRI findings related to optic nerve, spinal cord, area postrema, other brainstem, diencephalic, or cerebral presentations. More stringent clinical criteria, with additional neuroimaging findings, are required for diagnosis of NMOSD without AQP4-IgG or when serologic testing is unavailable. The IPND also proposed validation strategies and achieved consensus on pediatric NMOSD diagnosis and the concepts of monophasic NMOSD and opticospinal MS. *Neurology*® 2015;85:177-189

GLOSSARY

ADEM = acute disseminated encephalomyelitis; **AQP4** = aquaporin-4; **IgG** = immunoglobulin G; **IPND** = International Panel for NMO Diagnosis; **LETM** = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; **MOG** = myelin oligodendrocyte glycoprotein; **MS** = multiple sclerosis; **NMO** = neuromyelitis optica; **NMOSD** = neuromyelitis optica spectrum disorders; **SLE** = systemic lupus erythematosus; **SS** = Sjögren syndrome.

NMOSD Behandlung

Langfristige IM/IS
Behandlung unabdingbar
indiziert in jedem
seropositiven Fall und in den
seronegativen
rezidivierenden Fällen!

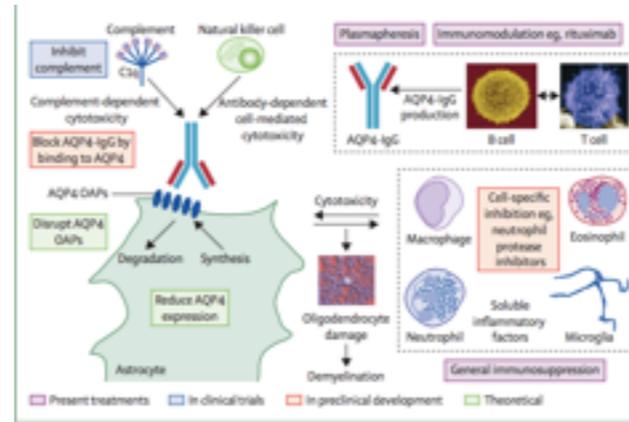


Figure 3: Potential targets for treatment
GAP=orthogonal array of particles.

Anfangs mild erscheinende AQP-4 IgG positive Fälle - eine
später schwere Krankheitsphänotyp kann nicht
ausgeschlossen werden!

NMO Behandlung **Schub**

- Schädigung ist durch die Schübe bedingt – darum Behandlung unerlässlich!
- SCHNELL: hochdosiertes **iv. Methylprednisolone** (3-5-7 g), dann mit hochdosiertem Steroid **per os fortfahren**
- PLEX: wenn auf Steroide nicht angesprochen wird o. als erste Wahl wenn eine Behandlung mit Steroide sich früher als unwirksam erwiesen hat
- Steroid + PLEX - study läuft noch
- PLEX nicht vorhanden - IVIG



NMO Schübe vorbeugen

- **Steroid:**
 - AQP-4 IgG pos. besonders Steroid-Abhängig!
 - eine dauerhafte Behandlung für 6 Monaten kann empfohlen werden (mindestens 20 mg/Tag)
 - danach 5-15 mg/Tag
 - Anwendung auch während der Schwangerschaft sicher bei Dosen über 20 mg/Tag bei Laktation nach der Einnahme 4 Stunden warten
- **Azathioprin:** 2.5-3.0 mg/kg
 - TPMT! Arzneimittelwechselwirkungen (Allopurinol – Milurit)
 - regelmäßige Labor-Kontrolle
 - Wirkung faltet sich langsam aus (erste Zeichen nach 6 Monaten)
 - In 39-66% gibt es (hauptsächlich initial) Schübe
- **Mycophenolat mofetil**
 - 60-65% bleibt frei von Schübe, in 77-87% verringert sich die ARR
 - 2x1000-1500 mg/Tag (Lym < 1500/μl)
 - Blutbild kontrollieren, GI Nebenwirkungen
 - teratogen, in Schwangerschaft u. während Laktation sollte abgesetzt werden

If any of the following are present:

(4)	progressive anaemia
(5)	total WBC < $3.0 \times 10^9/L$
(6)	neutrophils < $1.5 \times 10^9/L$
(8)	platelets < $130 \times 10^9/L$
(9)	progressive liver function abnormality

THEN:

(1) withdraw immunosuppressive treatment (not including steroids)
(2) repeat blood tests at weekly intervals and when normal re-start immunosuppressant at reduced dose (see below)

Dose reduction:

Azathioprine	Original dose minus 50 mg (daily)
Mycophenolate mofetil	Original dose minus 250 mg (bid)
Methotrexate	Original dose minus 2.5mg (weekly)

NMO Schübe vorbeugen

- **Rituximab** – anti-CD20 (hauptsächlich auf B-Zellen exprimiert)

- ◆ meistens „off-label“
- ◆ 85% - ARR nimmt ab, 60-84% ist frei von Schüben
- ◆ Bei AZA/MM-refraktären Patienten 50% RR-verringernung!
- ◆ halbjährlich wird 2x1 g mit 2 Wochen Abstand aufeinander folgend verabreicht
- ◆ Wirkung zeigt sich nach 1 Monat (Plasmazellen exprimieren kein CD20)



Folgende Behandlungen sollte man vermeiden:

- β -Interferon
- Natalizumab
- Fingolimod
- Alemtuzumab



Danke für die Aufmerksamkeit!