

C. Trebst¹ · A. Berthele² · S. Jarius³ · T. Kümpfel⁴ · S. Schippling⁵ · B. Wildemann³
 C. Wilke⁶ · Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

¹Neurologische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

²Technische Universität München, München

³Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

⁴LMU München, München

⁵Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

⁶HELIOS Vogtland-Klinikum Plauen, Plauen

Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica

Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica Studiengruppe

Die Neuromyelitis optica (NMO) ist eine immunvermittelte, chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems [33, 62, 83]. Das klinische Bild ist durch Optikusneuritiden und Myelitiden gekennzeichnet, die sich häufig durch eine schlechte bzw. fehlende Rückbildungstendenz auszeichnen. Aufgrund der systematischen Beschreibung der Assoziation einer Optikusneuritis mit einer Myelitis durch Eugène Devic 1894 wird die NMO häufig auch Devic-Syndrom genannt. Die Erstbeschreibung geht allerdings auf Clifford Albutt im Jahre 1870 zurück. Bildmorphologisch zeigen sich charakteristischerweise langstreckige Myelonläsionen, die sich über 3 oder mehr Rückenmarksegmente erstrecken. Histopathologisch finden sich neben Demyelinisierung auch ausgeprägte Nekrosen und eine neuronale und astrozytäre Schädigung [41, 47, 50].

Historisch ist die NMO lange Zeit als Subtyp der Multiplen Sklerose (MS) klassifiziert worden. Die Entdeckung spezifischer Autoantikörper (Aquaporin-4-Antikörper, AQP4-Ak) im Serum von NMO-Patienten stützt die Annahme einer Beteiligung des humoralen Immunsystems bei der Erkrankung und erlaubt eine Abgrenzung der NMO von der MS als eigenständige Krankheitsentität [31, 34, 42, 43]. Der

serologische Nachweis von AQP4-Ak hat zudem als Zusatzkriterium Eingang in die aktuellen Diagnosekriterien gefunden [85]. Die NMO verläuft schubförmig oder monophasisch, wobei schubförmige Verläufe überwiegen (ca. 80–90% der Fälle) [84]. Der häufig schwere Verlauf der NMO rechtfertigt bei sicherer Diagnose einer NMO eine rasche Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, in erster Linie mit Azathioprin. Alternativ kann auch eine Therapie mit Rituximab begonnen werden.

Ziel des Konsensus ist die Formulierung von Handlungsempfehlungen für Diagnose und Therapie der Neuromyelitis optica. Ergänzend wird auf die Empfehlungen der European Federation of Neurological Societies (EFNS) hingewiesen [69].

Epidemiologie

Solide Daten zur Inzidenz oder Prävalenz der NMO liegen nicht vor. Ihr Anteil an Fällen nicht erregerbedingter ent-

Mitglieder der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS, in alphabetischer Reihenfolge)

O. Aktas, Universität Düsseldorf; A. Berthele, Technische Universität München; J. Brettschneider, Universität Ulm; J. Faiss, Asklepios Klinik Teupitz; A. Gass, Universität Basel; C. Geis, Universität Würzburg; B. Hemmer, Technische Universität München; F. Hoffmann, Krankenhaus Martha-Maria Halle; U. Hofstadt-van Oy, Klinikum Bayreuth; G. Japp, OOP Privatärztliches Zentrum Frankfurt; S. Jarius, Universitätsklinikum Heidelberg; P. Kern, Asklepios Klinik Teupitz; C. Kleinschnitz, Universität Würzburg; I. Kleiter, Universität Regensburg; W. Köhler, Fachkrankenhaus Hubertusburg; M. Krumbholz, Institut für klinische Neuroimmunologie LMU-München; T. Kümpfel, Institut für klinische Neuroimmunologie LMU-München; R. Linker, Ruhr-Universität Bochum/Universität Erlangen; M. Marziniak, Universität Münster; A. Melms, Universität Tübingen; I. Metz, Universität Göttingen; O. Neuhaus, Kreiskrankenhaus Sigmaringen; F. Paul, Charité Berlin, R. Reuss, Bezirkskrankenhaus Bayreuth; M. Ringelstein, Universität Düsseldorf; S.P. Rommer, Universität Rostock; K. Ruprecht, Charité Berlin; S. Schippling, Universität Hamburg; M. Stangel, Medizinische Hochschule Hannover, C. Trebst, Medizinische Hochschule Hannover; H. Tumani, Universität Ulm; B. Wildemann, Universitätsklinikum Heidelberg; C. Wilke, Helios Vogtland-Klinikum Plauen; A. Winkelmann, Universität Rostock; U. Zettl, Universität Rostock; U. Ziemann, Universität Frankfurt.

Weitere Informationen zur NEMOS unter <http://www.nemos-net.de>.

zündlicher Erkrankungen des ZNS in der westlichen Welt wird mit unter 1% angenommen [10, 70]. Bemerkenswert ist das Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei der NMO, das mit einem Verhältnis von bis zu 9:1 deutlich größer als bei der Multiplen Sklerose (2:1) ist. Der Altersgipfel liegt mit 39 Jahren etwa 10 Jahre über dem mittleren Erkrankungsalter bei der MS [84]. Allerdings sind auch Fälle mit Erstmanifestation im Kindes- bzw. höheren Erwachsenenalter beschrieben [4, 13]. NMO und NMO-Spektrum-Erkrankungen zeigen eine gegenüber der MS höhere Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen (z. B. Myasthenia gravis, systemischer Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Zöliakie, Sarkoidose und andere) [7, 30, 36, 52, 65, 76].

NMO-Spektrum-Erkrankungen

Neben der klassischen NMO gibt es weitere Erkrankungen, bei denen AQP4-Ak nachgewiesen werden können. Diese werden unter dem Begriff „NMO-Spektrum-Erkrankungen“ zusammengefasst [1]. Zu diesen gehört u. a. die isolierte longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM), deren Läsionen sich über mehr als 3 Segmente ausdehnen, sowie die monophasische oder rekurrende isolierte Optikusneuritis (ON). Dabei hat der Nachweis von AQP4-Ak prognostischen Wert, da Patienten mit Antikörpernachweis ein höheres Rezidivrisiko und ein höheres Risiko für den Übergang in eine NMO aufweisen [29, 51, 63, 81]. Zu den NMO-Spektrum-Erkrankungen gehören außerdem bestimmte Formen der Hirnstammenzephalitis (v. a. bei Beteiligung des Dienzephalons sowie der Medulla oblongata).

Diagnose

Die Diagnosestellung und Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen können schwierig sein. Wichtig ist daher, dass bei typischen klinischen Symptomen und hinweisenden Befunden in der Bildgebung an eine Neuromyelitis optica gedacht wird und eine entsprechende differenzialdiagnostische Einordnung erfolgt.

Nach den von Wingerchuk et al. 2006 vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien für eine NMO sollten neben den Leitsym-

ptomen einer Optikusneuritis *und* einer Myelitis, 2 der 3 folgenden Nebenkriterien erfüllt sein, um die Diagnose einer NMO stellen zu können [85]:

- spinales MRT mit langstreckiger Myelonläsion (≥ 3 Wirbelkörpersegmente);
- für eine MS nicht typisches kraniales MRT nach den Kriterien von Paty et al.¹ [60] bei Erkrankungsbeginn bzw. Erstvorstellung²;
- Nachweis von NMO-IgG-Antikörpern im Serum³.

Leitsymptom Optikusneuritis

Eine Optikusneuritis (ON) kann bei der NMO entweder uni- oder bilateral auftreten. An eine NMO sollte insbesondere gedacht werden bei:

- bereits initial oder in kurzem zeitlichem Abstand beidseitiger Manifestation;
- ungewöhnlich schwerer Visusstörung mit schlechter Remission oder Hinweisen auf eine axonale Schädigung (Amplitudenminderung in den visuell evozierten Potenzialen, VEP);
- wiederholte Optikusneuritiden, insbesondere mit ausgeprägter bleibender Visusminderung;
- Optikusneuritis mit begleitenden oder anamnestischen klinischen oder bildgebenden Zeichen einer Myelitis.

Leitsymptom Myelitis

Klinische Zeichen der Myelonläsion können von milden Beschwerden bis hin zum

¹ Keine oder weniger als 4 Marklagerläsionen bzw. weniger als 3 Marklagerläsionen, wenn hiervon eine periventrikulär liegt.

² Wurde zu Erkrankungsbeginn kein kraniales MRT angefertigt oder ist der Befund unbekannt, sollte das früheste verfügbare MRT herangezogen werden [85].

³ Der Nachweis von NMO-IgG mittels Immunhistochemie [43] kann durch den Nachweis von AQP4-Ak mittels rekombinanter Verfahren ersetzt werden. Voraussetzung ist, dass das gewählte rekombinante Testverfahren anhand eines NMO-IgG-positiven Kollektivs erfolgreich validiert wurde. Unter den bislang (Stand: Oktober 2010) in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen und gegenwärtig für diagnostische Zwecke zur Verfügung stehenden Testsystemen erfüllen lediglich die sog. zellbasierten Assays diese Voraussetzung [29, 35, 79].

kompletten Querschnittssyndrom mit Para- oder Tetraparese reichen, wobei auch ein einseitiger Beginn und seitenbetonter Verlauf vorkommen. Apoplektiformes Auftreten der Beschwerden spricht nicht gegen eine NMO, da beginnende entzündliche Läsionen klinisch relativ akut dekomensieren können. In der Regel ist eine subakute Manifestation zu erwarten, die Symptomatik ist oft schwergradig.

Nebenkriterium spinales MRT

Charakteristisch ist der Nachweis von langstreckigen (typischerweise ≥ 3 Wirbelkörpersegmente) T₂-Hyperintensitäten im Myelon, oft mit begleitender Schwellung, zentral betont, ggf. mit eher flauer und inhomogener Kontrastmittelaufnahme. Auch eine fehlende Kontrastmittelaufnahme ist möglich; Nekrosen bzw. liquorisointense Höhlenbildung bei schweren Verläufen, unter Umständen nur umschrieben, werden ebenfalls beobachtet, sollten allerdings eine erweiterte differenzialdiagnostische Abklärung nach sich ziehen.

Nebenkriterium kraniales MRT

Kraniale MRT-Läsionen finden sich im Verlauf bei bis zu 60% der NMO-Patienten, wobei MS-typische Befunde, die die MRT-Kriterien nach Barkhof et al. [5] erfüllen, selten sind (10%). In bis zu 50% können unspezifische oder MS-atypische Befunde (konfluierende Läsionen >3 cm, diencephale Läsionen) bereits im initialen MRT nachweisbar sein und schließen eine NMO, anders als früher vermutet, nicht aus [56, 67]. Hirnstammläsionen sind typischerweise an Orten hoher Aquaporin-4-Expression (z. B. hypothalamisch, periaquäduktal, Medulla oblongata) nachweisbar.

Nebenkriterium Nachweis von Aquaporin-4-Antikörpern

Als NMO-spezifischer Befund gilt der Nachweis von AQP4-Ak im Serum. AQP4-Ak finden sich mit den derzeit verfügbaren Nachweisverfahren bei 60–90% der Patienten mit der klinischen Diagnose einer NMO, sodass ein fehlender Antikörpernachweis eine NMO nicht ausschließt.

Der Nachweis von AQP4-Ak ist hochspezifisch (91–100%) für die NMO [34].

Extraoptikospinale Symptome

Eine bulbäre Klinik mit z. B. anhaltendem Singultus, Übelkeit und Erbrechen kann Ausdruck einer Hirnstammeteiligung sein, die im Rahmen einer NMO möglich ist und auch einer Optikusneuritis oder einer Myelitis vorausgehen kann [68, 74].

Vorgehen bei Verdacht auf NMO

Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine ausführliche Anamnese, die u. a. der Abgrenzung gegenüber der MS, anderen systemischen Autoimmunerkrankungen und der Erfassung früherer Ereignissen dienen soll, ist unerlässlich. In der neurologischen und internistischen Untersuchung sollte nicht nur auf die Leitsymptome fokussiert, sondern auch auf subtile Krankheitszeichen geachtet werden, die den Verdacht auf eine der unten genannten Differenzialdiagnosen lenken könnten.

Basislabor

Differenzialblutbild, Gerinnung, Serumchemie, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutzucker, Vitamin B₁₂, Folsäure, ANA, Anti-ds-DNA-Ak, Lupus-Antikoagulans, cANCA und pANCA, Anti-Phospholipid-Ak, Urinstatus und Urinsediment, TPHA.

Bestimmung von AQP4-Antikörpern

Derzeit stehen mehrere Verfahren zum Nachweis von AQP4-Ak zur Verfügung. Es werden gewebebasierte, zellbasierte und proteinbasierte Verfahren unterschieden [19, 27, 32, 35, 43, 48, 61, 73, 79].

Mit den verfügbaren serologischen Tests lassen sich bei 60–90% der Patienten, die die klinischen Diagnosekriterien einer NMO erfüllen, AQP4-Ak nachweisen. Die Spezifität von AQP4-Ak für die NMO liegt bei 91–100%. Detaillierte Vergleichsstudien zu den einzelnen Testverfahren fehlen bislang weitgehend – aus

diesem Grund sollte zurzeit bei Patienten mit dringendem Verdacht auf das Vorliegen einer NMO, aber initial negativem oder grenzwertigem Befund, immer eine zusätzliche Untersuchung in einem alternativen Test erfolgen. Der fehlende Nachweis von AQP4-Ak schließt eine NMO nicht aus [34].

Bei Verwendung hinreichend sensitiver Assays sind AQP4-Ak in der großen Mehrzahl der Fälle auch unter immunsuppressiver Behandlung noch nachweisbar, idealerweise sollte die Messung aber aus Material erfolgen, welches vor Beginn einer Therapie gewonnen wurde [24]. In Einzelfällen kann eine erneute Testung zunächst seronegativer Proben im Schub oder im therapiefreien Intervall sinnvoll sein [46].

Die Bestimmung von IgM-Antikörpern gegen AQP4 ist bislang ebenso wie die Bestimmung von AQP4-Ak im Liquor ohne gesicherte diagnostische Bedeutung [26, 28, 39].

Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist das wichtigste bildgebende und diagnostische Verfahren. Neben der Darstellung von klassischen spinalen NMO-Läsionen dient es vor allem der differenzialdiagnostischen Abgrenzung. Unabhängig von der klinischen Primärpräsentation sollte immer eine Darstellung des gesamten Zentralnervensystems (kraniales plus spinales MRT) angestrebt werden. Eine Kontrastmittelgabe ist obligat und sollte auch bei Kontrolluntersuchungen erfolgen.

Typisch für die NMO sind langstreckige, sich meist über 3 oder mehr Segmente erstreckende spinale Läsionen [15]. Diese nehmen häufig, aber nicht zwingend in unregelmäßiger Ausprägung Kontrastmittel auf, z. T. über Wochen bis Monate nach Beginn der Symptomatik. Ausgedehnte zentrale Nekrosen und Höhlenbildungen sind häufig [44]. Unter Therapie können sich die Herde aber auch in der Bildgebung weitgehend zurückbilden. Sie können außerdem das Bild von Infarkten im Versorgungsgebiet der Arteria spinalis anterior simulieren [40].

Zerebrale Herdläsionen sprechen nicht gegen die Diagnose einer NMO. Zerebrale T₂-/FLAIR-hyperintense NMO-Herde

sind klinisch häufig stumm, oft nicht klassisch ovalär und in den T₁-Wichtungen üblicherweise nicht sichtbar [66]. Lokalisiert sind sie bevorzugt ventrikelnah, diencephal und hypothalamisch. Charakteristischerweise werden die von Barkhof et al. etablierten radiologischen Kriterien für die Diagnose einer MS nicht erfüllt [5]. Es kommen aber auch große Herde und MS-typische Befunde vor [38, 56, 67].

Liquordiagnostik

Zur Liquordiagnostik gehören Zellzahl, Zytologie, Protein, Laktat, Albuminquotient und IgG-, IgA- und IgM-Quotienten, oligoklonale Banden (OKB), Masern-, Röteln- und Varizellenantikörperindizes („MRZ-Reaktion“).

Bei der NMO liegt oft eine mäßige Pleozytose vor, die ausgeprägter sein kann als bei der MS, aber geringer ist als bei infektiösen Myelitiden [14, 17, 57, 83]. In der Liquorzytologie finden sich neben lymphomonozytären Zellen öfters auch neutrophile (z. T. auch eosinophile) Granulozyten. Oligoklonale Banden sind in etwa 30% der Fälle positiv. Eine Wiederholung der Liquordiagnostik kann im Einzelfall sinnvoll sein, auch im stabilen Intervall nach einem Schub, da initial positive und im Verlauf nicht mehr nachweisbare oligoklonale Banden den Verdacht auf eine NMO erhärten [8, 28]. Die Bestimmung der MRZ-Reaktion kann zur Differenzierung gegenüber einer MS hilfreich sein, da in einer Studie bei Patienten mit NMO die MRZ-Reaktion (definiert durch den Nachweis einer intrathekalen Synthese von IgG gegen mindestens 2 der Erreger) im Gegensatz zu Patienten mit MS deutlich seltener positiv war [25].

Differenzialdiagnose

Die MS ist die wichtigste Differenzialdiagnose der NMO. Darüber hinaus müssen infektiöse, autoimmune, metabolische, neoplastische, ischämische und hereditäre Ursachen ausgeschlossen werden.

Abgrenzung gegenüber der Multiplen Sklerose

Bei klassischer, rein optikospinaler Manifestation und Nachweis von AQP4-Ak ist

Tab. 1 Charakteristika der Multiplen Sklerose und der Neuromyelitis optica im Vergleich. (Mod. nach [84])

Multiple Sklerose	Neuromyelitis optica	
Kraniales MRT	Vor allem periventrikuläre Läsionen	Oft normal oder unspezifische Läsionen ~10% MS-typisch nach Barkhof et al. [5]
Spinales MRT	Kurzstreckige lateral oder exzentrisch gelegene Läsionen	Meist langstreckige (≥ 3 Segmente) zentrale Läsionen, oft mit Schwellung, bisweilen Höhlenbildung
Liquor	Zellzahl bis 50/ μ l lymphomonozytär OKB in ~95% MRZ-Reaktion ^a in ~90%	Zellzahl auch >50/ μ l häufig mit granulozytärem (auch eosinophilem) und/oder monozytärem Anteil OKB ca. 30% MRZ-Reaktion ^a ~5%
Labor	Kein spezifischer Marker	Nachweis von AQP4-Ak

^aMindestens 2 positive Indizes [25].

OKB oligoklonale Banden, AQP4-Ak Aquaporin-4-Antikörper, MRZ-Reaktion Masern-, Röteln- und Varizellen-antikörperindizes.

die Abgrenzung gegenüber der MS offensichtlich, schwieriger ist die Differenzierung bei fehlendem Nachweis von AQP4-Ak und/oder bereits initialer zerebraler Beteiligung. Die in **Tab. 1** aufgeführten weiteren Unterscheidungsmerkmale können helfen, beide Entitäten zu unterscheiden.

Nicht selten wird eine NMO initial als MS (fehl-)diagnostiziert und behandelt. Daher sind regelmäßige Verlaufuntersuchungen unerlässlich, inklusive MRT-Verlaufsbildgebung sowie im Verdachtsfall auch erneuter AQP4-Ak-Bestimmung und Liquordiagnostik (OKB im Verlauf wieder oder persistierend negativ?).

Differenzialdiagnose Optikusneuritis

Bei der Differenzialdiagnose einer Optikusneuritis sollten bedacht werden [3]:

- entzündliche ZNS-Erkrankungen (Optikusneuritis im Rahmen von MS, Kollagenosen, Sarkoidose, paraneoplastische neurologische Syndrome),
- ischämische Erkrankungen (vordere und hintere ischämische Optikusneuropathie) und im Rahmen von Vasculitiden (v. a. Arteriitis temporalis),
- toxische Ursachen (Alkohol), Hypovitaminose (Vitamin B1 und B12), Hypervitaminose (Vitamin A und D) und Medikamente,
- metabolische Ursachen (Diabetes mellitus, Urämie, Anämie),
- infektiöse Ursachen (Herpesviridae, Hepatitis A, Enteroviren, Borrelien,

Treponemen, Streptokokken, Meningokokken, Mykobakterien und andere),

- hereditäre Erkrankungen (v. a. Leber-Optikusatrophie),
- Raumforderungen mit Druck auf den Nervus opticus,
- Pseudotumor cerebri,
- selten traumatische Ursachen.

Bei rezidivierenden Optikusneuritiden, insbesondere bei Wiederauftreten nach Absetzen einer Steroidtherapie sollte differenzialdiagnostisch an eine CRION („chronic relapsing inflammatory optic neuropathy“) gedacht werden [37].

Differenzialdiagnose Myelitis

Die Differenzialdiagnose einer akuten (transversen) Myelitis neben der NMO umfasst [22]:

- demyelinisierende Erkrankungen (MS, ADEM),
- idiopathische transverse Myelitis,
- post/parainfektiöse Myelitis,
- andere entzündliche Ursachen, z. B. im Rahmen anderer systemischer entzündlicher Erkrankungen wie Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, Sharp-Syndrom) oder einer Sarkoidose,
- infektiöse Ursachen (Herpesviridae, Coxsackie, Enteroviren, HIV, HTLV-1, Staphylokokken, Streptokokken, Mykobakterien, Borrelien, Treponemen, Listerien, Leptospiren, Aspergillen und andere),

- ischämische/vaskuläre Ursachen (v. a. spinale Ischämie, arteriovenöse Malformation),
- metabolische Ursachen (z. B. Vitamin-B12-Hypovitaminose),
- hereditäre Ursachen (v. a. Adrenomyeloneuropathie, andere Leukodystrophien),
- neoplastische Ursachen, z. B. spinale Manifestation eines (primären ZNS-) Lymphoms oder ZNS-eigene Tumoren,
- paraneoplastische Ursachen (insbesondere Anti-Hu- und Anti-CRMP5/CV2-Syndrom und andere),
- traumatische Ursachen (z. B. Syringomyelie).

Somit ergeben sich aus differenzialdiagnostischen Überlegungen folgende fakultative Untersuchungen:

- *Fakultative Laborbestimmungen*
 - ENA-Profil bei positivem ANA-Nachweis,
 - paraneoplastische (antineuronale) Antikörper [64],
 - infektiologische Diagnostik (z. B. HIV, HTLV-1, VZV, HSV, Mykobakterien etc.),
 - überlangkettige Fettsäuren (VLCFA bei DD Adrenomyeloneuropathie) und andere Leukodystrophiemarker,
 - Holo-Transkobalamin im Serum und ggf. zusätzlich Methylmalonsäure im Serum/Urin bei grenzwertigen B12-Werten [20],
 - löslicher IL-2-Rezeptor bei Verdacht auf Sarkoidose,
 - bei vaskulärer Differenzialdiagnose Lipidstatus, oraler Glukosetoleranztest, HbA1c, Thrombophilieparameter.
- *Fakultative Zusatzdiagnostik*
 - Elektrophysiologie (VEP, Medianus- und Tibialis-SSEP [somatosensorisch evozierte Potenziale], MEP [motorisch evozierte Potenziale],
 - Thoraxröntgen (Ausschluss eines Tumors und sarkoidosetypischer Veränderungen),
 - Abdomensonographie (orientierender Tumorausschluss, Lymphknotenschwellungen?, Hinweise auf entzündliche Darmerkrankung?,

Veränderungen von Nieren und Nebennieren?)

- bei suspektem, tumorverdächtigem Befund oder anderweitigem Verdacht (Sarkoidose) Thorax/Abdomen-CT, ggf. Ganzkörper FDG-PET, ggf. bronchioalveoläre Lavage bis hin zu Biopsie suspekter Läsionen oder Lymphknoten,
- Saxon-, Schirmer-Test zum Ausschluss einer Sicca-Symptomatik im Rahmen eines Sjögren-Syndroms und anderer autoimmuner Erkrankungen, ggf. Lippen- (Speicheldrüsen-)Biopsie,
- wegen gehäufter Assoziationen von NMO-Fällen mit anderen Autoimmunerkrankungen kann bei suspekten Befunden ggf. eine weitere (v. a. rheumatologische) Diagnostik sinnvoll sein mit erweiterter Ak-Diagnostik und Echokardiographie [76],
- Biopsie eines Myelonherdes bei Verdacht auf Neoplasie (strenge Indikationsstellung! Nach Ausschluss von AQP4-Ak mittels mindestens 2 unabhängiger Nachweismethoden. Vorherige Rücksprache mit spezialisiertem Zentrum empfohlen),
- optische Kohärenztomographie („optical coherence tomography“, OCT) zur Darstellung vaskulärer Schäden und des retinalen Axonverlustes.

Therapie

Bislang gibt es keine kurative Therapie der NMO.

Hauptziele der Behandlung sind:

1. Rückbildung und Besserung schubassoziierter Symptome und
2. langfristige verlaufsstabilisierende Therapie.

Aufgrund der Seltenheit und des häufig schweren Verlaufs der Erkrankung existieren keine prospektiven randomisierten placebokontrollierten Therapiestudien zur NMO. Die Empfehlungen zur Behandlung der NMO basieren daher auf wenigen prospektiven und retrospektiven Fallserien sowie Fallberichten, die lediglich Evidenzklasse IV aufweisen (■ **Tab. 2**). NMO-Spektrum-Erkrankun-

gen werden im nachfolgenden Therapieabschnitt nicht berücksichtigt.

Behandlung des akuten Erkrankungsschubes

Nach standardisierter neurologischer Untersuchung und Ausschluss eines Infektes sowie Beachtung möglicher Kontraindikationen wird intravenös mit Steroiden (an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 g Methylprednisolon/Tag i.v. unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe) behandelt [86]. Je nach Schweregrad des Erkrankungsschubes kann eine orale Ausschleichphase mit Steroiden erfolgen.

Bei nicht ausreichender Besserung oder Verschlechterung der neurologischen Symptomatik sollte eine Plasmapherese (5 bis 7 Zyklen) durchgeführt werden. Der frühe Beginn einer Plasmapherese ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert [80]. Eine 2. Steroidbehandlung, z. B. bei Kontraindikation gegen eine Plasmapherese, kann mit erhöhter Dosis bis zu 5-mal 2g Methylprednisolon durchgeführt werden [45, 78].

Bei bekannt gutem Ansprechen auf eine Plasmapherese bei früheren Erkrankungsschüben kann die Plasmapherese auch als Ersttherapie eines schweren Erkrankungsschubes erwogen werden. Ob eine Immunadsorption der Plasmapherese gleichwertig ist, konnte bislang nicht sicher gezeigt werden.

Intervalltherapie der NMO

Da die NMO häufig schwer und rezidivierend verläuft und monophasische Verläufe eher selten sind, sollte bei sicherer Diagnosestellung einer NMO eine immun-suppressive Dauertherapie erfolgen. Langzeittherapiedaten zur NMO existieren bislang zu keiner der möglichen Therapien.

Azathioprin

Abhängig von möglichen Vorerkrankungen und dem Alter des Patienten sowie unter Berücksichtigung der Risiken und Nebenwirkungen kann initial eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin (2–3 mg/kg Körpergewicht/Tag per os) begonnen werden. Bis zum vollen Wirkungseintritt können 3 bis 6 Monate

vergehen. Daher sollte die Azathioprintherapie ggf. am Anfang in Kombination mit einer oralen Steroidtherapie (1 mg/kg Körpergewicht/Tag) erfolgen [49]. Während der Azathioprintherapie sollten regelmäßig Blutbildkontrollen sowie Kontrollen der Leberwerte durchgeführt werden. Die Lymphozytenzahl sollte unter Azathioprintherapie auf 600 bis 1000/µl sinken und das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) um ca. 10% ansteigen.

Bei Nebenwirkungen oder fehlendem Therapieeffekt muss eine Dosisanpassung oder ggf. eine Therapieumstellung erfolgen.

Mycophenolat-Mofetil

Für Mycophenolat-Mofetil (MMF) konnte in einer aktuellen retrospektiven Analyse bei 24 Patienten ein günstiger Effekt auf den Erkrankungsverlauf der NMO gezeigt werden. In dieser Studie war die Hälfte der Patienten zuvor mit Azathioprin behandelt worden [21]. Falls ein schneller Wirkungseintritt erwünscht wird oder eine Unverträglichkeit/Nebenwirkungen gegenüber Azathioprin bestehen, kann eine Therapie mit MMF (mittlere Dosis 2 g/Tag per os auf 2 Einzeldosen verteilt) erwogen werden.

Rituximab

In mehreren Fallserien und einer größeren retrospektiven Analyse konnte eine Wirksamkeit für Rituximab bei Patienten mit NMO belegt werden [12, 23]. Dabei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um Patienten, die bereits mit einer oder mehreren Vortherapien behandelt waren. Ausreichend Daten zu therapie-naiven NMO-Patienten gibt es ebenso wenig wie Langzeittherapiedaten mit Rituximab.

Vor Beginn einer Therapie mit Rituximab sollte der Patient ausreichend über mögliche Risiken und Nebenwirkungen, insbesondere das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) aufgeklärt werden. Die Immunkompetenz des Patienten sollte in Anlehnung an die Empfehlungen des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) zur Therapie mit monoklonalen Antikörpern vor Therapiebeginn überprüft werden (Blut-

Tab. 2 Studien und Einzelfallberichte zur Therapie der Neuromyelitis optica					
Studie	Patientenzahl	AQP4-Ak	Dosierung	Ergebnis	Evidenzgrad
Interferon β					
[59]	26	k.A.	– 7 Patienten: IFN- β – 19 Patienten: Immunsuppression (AZA/CYC/MITOX)	IFN-behandelte Patienten hatten ein kürzeres schubfreies Intervall als immunsuppressiv behandelte (9,0 vs. 40,2 Monate).	Retrospektiv, „single center“
[75]	35 (32 w., 3 m.)	19 positiv	IFN- β 1b	In einem Beobachtungszeitraum von 1 Jahr: – Keine Änderung der Schubrate	Retrospektiv, „single center“
[72] ^b	2 (2 w.)	2 positiv	IFN- β 1b	Nach einer Therapiedauer von 2 Monaten Auftreten großer zerebraler Läsionen in der weißen Substanz	Fallbericht
[24] ^a	3	3 positiv	Diverse IFN- β -Präparate ^k	2 Patienten ohne Änderung der Schubrate, 1 Patient mit Verschlechterung der Schubrate	Retrospektive Fallserie
[71]	7	7 positiv	IFN- β -1b	Verschlechterung mit schweren Schüben in allen Patienten	Retrospektive Fallserie
Glatirameracetat					
[9]	1 (1 w.)	k.A.	Glatirameracetat (20 mg/täglich)	In einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren: – Reduktion der jährlichen Schubrate von 0,93 auf 0,25	Fallbericht
[16]	1 (1 w.)	k.A.	Glatirameracetat (20 mg/täglich); im 1. Jahr kombiniert mit monatlichen Steroidpulsen ^c	In einem Beobachtungszeitraum von 38 Monaten: – Schubfrei	Fallbericht
[24] ^a	1	Positiv	Glatirameracetat (20 mg/täglich) ^k	Keine Änderung der Schubrate	Retrospektive Fallserie
Steroide					
[77]	9 (8 w., 1 m.)	5 positiv	Prednisolon oral – Verglichen wurden Therapiephasen von mindestens 60 Tagen Dauer mit Phasen ohne Steroid	– Jährliche Schubrate: unter Prednisolon 0,49 (median), ohne Prednisolon 1,48 (median) – Steroiddosen <10 mg/Tag erhöhten das Schubrisiko (Odds Ratio 8,75 gegenüber >10 mg/Tag) – AQP4-Ak-Status hatte keinen Einfluss	Retrospektive Analyse
Azathioprin					
[49]	7 (7 w.)	k.A.	– 2-mal 500 mg MP i.v. täglich an 5 Tagen zur Schubbehandlung, gefolgt von PRED p.o. 1 mg/kg KG täglich – In der 3. Woche Beginn mit AZA 2 mg/kg KG täglich – Langsame Reduktion des PRED ab dem 3. Monat	In einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten: – Schubfrei – Verbesserung des EDSS (von 9 auf 3)	„Open label“, prospektiv, „single center“
[24] ^a	3	3 positiv	– 100–150 mg/Tag – z. T. in Kombination mit Prednisolon oral ^k	Deutliche Schubratenreduktion in 2/3 Patienten, dezente Reduktion in einem Patient	Retrospektive Fallserie
Methotrexat					
[53]	8 (8 w.)	k.A.	Initiale Behandlung mit: Gruppe A: Methotrexat 50 mg i.v. wöchentlich (4 Patienten) und PRED p.o. (4 Patienten) Gruppe B: Induktion mit i.v. MP und CYC (10 Tage 8 mg/kg/Tag), gefolgt von CYC (700 mg/m ²) alle 4 Wochen (4 Patienten)	In einem Beobachtungszeitraum von 49 Monaten: – 4 von 4 Patienten der Gruppe A stabil – 3 der 4 Patienten der Gruppe B stabilisierten sich erst nach Umstellung auf das Methotrexat-Schema	Retrospektive Fallserie
Mitoxantron					
[82]	5 (3 w., 2 m.)	k.A.	– Induktion: ^d 3-mal (2 Patienten) bzw. 6-mal (3 Patienten) 12 mg/m ² monatlich – Erhaltung: ^{d,e} 12 mg/m ² alle 3 Monate bis zur Gesamtdosis von 100 mg/m ²	In einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren: – 2 Patienten mit einem Schub – 3 Patienten schubfrei	„Open label“, prospektiv, „single center“
[24] ^a	3	3 positiv	– Induktion über 3 Monate mit i.d.R. 12 mg/m ² monatlich, danach Erhaltungstherapie mit 12 mg/m ² alle 3 bzw. 2 Monate ^k	Bei einem Patienten Schubreduktion, bei 2 Patienten Verschlechterung der Schubrate	Retrospektive Fallserie

Tab. 2 Studien und Einzelfallberichte zur Therapie der Neuromyelitis optica (Fortsetzung)					
Studie	Patientenzahl	AQP4-Ak	Dosierung	Ergebnis	Evidenzgrad
Mycophenolat-Mofetil					
[21]	24 (19 w., 5 m.)	23 positiv, 1 unbekannt	2000 mg täglich (median) ^f	In einem Beobachtungszeitraum von 28 Monaten: – Reduktion der jährlichen Schubrate von 1,3 (Range 0,23–11,8) auf 0,09 (0–1,5) – Die Behinderung stabilisierte oder verbesserte sich bei 22 von 24 Patienten	Retrospektive Fallserie mit prospektivem Follow-up, „single center“
Cyclophosphamid^f					
[11] ^g	1 (1 w.)	k.A.	Cyclophosphamid-Pulse bei refraktären Schüben	Stabilisierung	Fallbericht
[55] ^g	1 (1 w.)	k.A.	Lymphozytenablation mit Hochdosis-Cyclophosphamid ^h	In einem Beobachtungszeitraum von 18 Monaten: – Schubfrei	Fallbericht
[24] ^a	1	Positiv	50 mg/Tag oral	Verbesserung der Schubrate	Retrospektive Fallserie
IVIg					
[2]	2 (2 w.)	k.A.	60 g monatlich bzw. 1 g/kg, monatlich	In einem Beobachtungszeitraum von 5,5 bzw. 1 Jahr: – Schubfrei	Fallbericht
[58]	1 (1 w.)	Positiv	0,4 g/kg, monatlich	In einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren: – Schubfrei	Fallbericht
Rituximab					
[12]	8 (7 w., 1 m.)	k.A.	4-mal 375 mg/m ² (wöchentlich); optionale Nachbehandlung mit 2-mal 1 g (mit 2 Wochen Abstand) ⁱ	In einem Beobachtungszeitraum von 6 bis 18 Monaten: – 6 von 8 Patienten schubfrei	„Open label“, prospektiv, „single center“
[23]	25 (23 w., 2 m.)	14 positiv, 6 negativ, 5 nicht getestet	– Induktion: 18 Patienten: 4-mal 375 mg/m ² (wöchentlich), 4 Patienten: 2-mal 1 g (2 Wochen Abstand), 3 Patienten: Schema unbekannt – Erhaltung ^j : 8 Patienten: 4-mal 375 mg/m ² (wöchentlich), 7 Patienten: 2-mal 1 g (2 Wochen Abstand), 2 Patienten: Schema unbekannt, 5 Patienten: Umstellung auf AZA, PRED, Prednisolon, oder IFN	In einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren: – Reduktion der jährlichen Schubrate von 1,7 (Range 0,5–5) auf 0 (0–3,2)	Retrospektiv, „multicenter“
[24] ^a	4	4 positiv	4x 375 mg/m ² (wöchentlich), z. T. begleit. Dexamethason ^k	Verbesserung der Schubrate	Retrospektive Fallserie
Intermittierende Plasmapherese					
[54]	2 (2 w.)	k.A.	Mehrmals pro Jahr Plasmapherese als Add-on-Therapie zu AZA und/oder Prednisolon p.o.	In einem Beobachtungszeitraum von 1 bzw. 2 Jahren: – Schubreduktion	Fallbericht

^a Retrospektive Analyse von 8 (7w., 1m) AQP4-Ak-positiven Patienten mit zum Teil multiplen Therapien. ^b Bericht einer möglichen Nebenwirkung. ^c Vorbehandlung mit CYC über 11 Monate, darunter 3 Schübe. ^d Zusätzlich zum Mitoxantron jeweils 1000 mg Methylprednisolon i.v. ^e Nach Abschluss von Mitoxantron Erhaltungstherapie mit Azathioprin und Methylprednisolon i.v. ^f Von den 24 Patienten waren 7 ohne Vortherapie, 6 immunsuppressiv vorbehandelt, 2 immunmodulatorisch vorbehandelt und 9 mit einer Kombinationstherapie vorbehandelt. 12 der 24 Patienten waren mit Azathioprin vorbehandelt. ^g Patientin mit systemischem Lupus erythematoses. ^h Multiple Vortherapien, u. a. mit MMF, IVIg, CYC, Rituximab. ⁱ 6 von 8 Patienten waren mit verschiedenen Substanzen vorbehandelt. ^j Die erneute Behandlung mit Rituximab erfolgte im Median nach 8 Monaten. ^k Persönliche Mitteilung S. Jarius. **AZA** Azathioprin, **CYC** Cyclophosphamid, **EDSS** „expanded disability status scale“, **IFN** Interferon, **IVIg** intravenöse Immunglobuline, **k.A.** keine Angabe, **m** männlich, **MITOX** Mitoxantron, **MMF** Mycophenolat-Mofetil, **MP** Methylprednisolon, **PRED** Prednison, **w** weiblich.

bild, Anamnese für rezidivierende Infekte, ggf. HIV-Test, Hepatitisserologie) [18]. Die Therapie mit Rituximab kann mit 2 verschiedenen Behandlungsregimen erfolgen: Entweder jeweils 1000 mg absolut im Abstand von 2 Wochen oder 375 mg/m² Körperoberfläche jeweils einmal pro Woche für insgesamt 4 Wochen. Zur Vermeidung von infusionsbedingten Nebenwirkungen sollte vor jeder Infusion eine

Prämedikation (1 g Paracetamol, 100 mg Prednisolon, 4 mg Dimetindenmaleat i.v.) verabreicht werden und auf eine ausreichend langsame Infusionsgeschwindigkeit geachtet werden. Die Therapie mit Rituximab kann nach einem Intervall von 6 bis 12 Monaten wiederholt werden, wobei es zur Intervalldauer keine Daten gibt. Als Therapiemonitoring kann eine Kontrolle der CD19/20-positiven B-Zellen benutzt

werden. Langzeittherapieeffekte und -nebenwirkungen von Rituximab bei NMO sind bislang nicht untersucht worden.

Immunglobuline

In einzelnen Fallberichten konnte ein möglicher positiver Therapieeffekt von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen gezeigt werden [2, 58]. Bei vor-

liegender Kontraindikation für eine der anderen Therapien und insbesondere bei Kindern mit NMO kann daher initial auch ein Therapieversuch mit Immunglobulinen erfolgen. Dabei kann in Anlehnung an neuere Studien zur Behandlung von neuroimmunologischen Erkrankungen mit Immunglobulinen einmal monatlich mit hohen Dosen behandelt werden (0,4 bis 1 g/kg Körpergewicht/Monat i.v.).

Mitoxantron

Für Mitoxantron konnte in einer kleinen prospektiven Untersuchung bei 4 von 5 Patienten eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs über 2 Jahre erzielt werden [82]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Kardiotoxizität, Leukämie) und der begrenzten Therapiedauer sollte Mitoxantron erst in der Eskalationstherapie bei fehlendem Ansprechen auf die vorher genannten Therapien bei der NMO zum Einsatz kommen. Dabei sollte die Behandlung mit Mitoxantron analog zur Behandlung bei MS-Patienten mit 12 mg/m² Körperoberfläche (KOF) durchgeführt werden. Bei schwerem Verlauf und hoher Krankheitsaktivität kann zu Beginn mit einer Induktionstherapie mit einer monatlichen Gabe von 12 mg/m² KOF für die ersten Monate begonnen werden und anschließend die Gaben in 3-monatlichen Abständen fortgeführt werden. Die maximale kumulative Gesamtdosis sollte in Analogie zu den aktuellen Empfehlungen bei der MS 100 mg/m² KOF nicht überschreiten. In Einzelfällen kann unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und gleichzeitiger Überwachung der Herzfunktion eine Behandlung bis zu 140 mg/m² KOF von einem in der Behandlung erfahrenen Arzt weitergeführt werden. Der Leukozytennadir ist jeweils entsprechend zu dokumentieren.

Unter der Mitoxantrontherapie sollten regelmäßig eine transthorakale Echokardiographie mit Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion sowie regelmäßige Blutbildkontrollen (Risiko einer Leukämie) erfolgen. Die Patienten müssen über mögliche Risiken und Nebenwirkungen unter Einbeziehung eines möglichen zukünftigen Kinderwunsches ausreichend aufgeklärt werden. Bei Stabilisierung des Erkrankungsverlaufes über

ein Jahr kann ggf. die Mitoxantrondosis auf 5 mg/m² KOF alle 3 Monate reduziert werden, um die Therapie über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten.

Cyclophosphamid

Eine Behandlung mit Cyclophosphamid kann im Einzelfall bei schweren Verläufen als Therapieeskalation bei Versagen anderer Therapiemaßnahmen erwogen werden, allerdings liegen hierfür nur Einzelfallbeobachtungen vor [11, 24, 55]. Die Therapie kann, analog zur Behandlung bei MS-Patienten in Abständen von 4 bis 6 Wochen mit einer Dosierung von je 600 mg/m² KOF durchgeführt werden. Die Dosis sollte entsprechend der Veränderung der Gesamtleukozytenzahl angepasst und nur unter Aufsicht eines in dieser Chemotherapie erfahrenen Arztes durchgeführt werden.

Interferone/Glatiramerazetat

Für Interferone konnte in jüngsten retrospektiven Analysen ein häufig ungünstiger Effekt auf den Erkrankungsverlauf der NMO gezeigt werden [59, 71]. Zu einer Behandlung mit Glatiramerazetat gibt es bis auf 2 Fallberichte keine ausreichenden Daten zur Behandlung der NMO [6, 16].

Kombinationstherapien

Bei therapierefraktärer NMO kann in ausgewählten Fällen als Therapieeskalation eine Kombinationstherapie erwogen werden. Methotrexat wurde in einer Studie in Kombination mit oralen Steroiden eingesetzt, die bei 4 von 4 behandelten Patienten einen stabilen Verlauf zeigte [53]. Ebenfalls in Einzelfallberichten beschrieben, wurde eine intermittierende Plasmapherese zusätzlich zu einer immunsuppressiven Therapie eingesetzt und führte zu einer Schubratenreduktion [54].

Therapieempfehlungen

Aufgrund der Datenlage kann für keine der Therapien der NMO eine Empfehlung basierend auf ausreichender Evidenz ausgesprochen werden, sodass die Konsensusgruppe zu folgender Expertenmeinung gekommen ist:

Der häufig schwere Verlauf der NMO rechtfertigt bei sicherer Diagnose einer NMO eine rasche Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, in erster Linie mit Azathioprin. Alternativ kann auch eine Therapie mit Rituximab begonnen werden. Bei Kontraindikationen, Nebenwirkungen oder fehlendem Therapieansprechen kann auf eine Therapie mit MMF oder Mitoxantron um-/eingestellt werden. Bei schwer verlaufender NMO und Versagen einer vorausgehenden Therapie können eine Therapieeskalation mit Cyclophosphamid und/oder Kombinationstherapien erfolgen. Da bislang keine ausreichenden Daten vorliegen, gelten die Empfehlungen prinzipiell nicht für die NMO-Spektrum-Erkrankungen. Allerdings gibt es Hinweise, dass AQP4-Ak-positive Patienten ein höheres Risiko für einen weiteren Erkrankungsschub aufweisen, sodass im Einzelfall (Schwere des 1. Schubes, Rückbildung) über die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie entschieden werden muss.

Korrespondenzadresse

C. Trebst

Neurologische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover
trebst.corinna@mh-hannover.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin weist auf folgende Beziehungen hin:

C. Trebst hat Honorare für wissenschaftliche Vorträge und Reiseunterstützung erhalten von Bayer Health Care, Biogen Idec, Diamed Medizintechnik, Merck Serono, Sanofi Aventis und Talecris Biotherapeutics.
A. Berthele, S. Schippling, B. Wildemann und C. Wilke haben keine Interessenskonflikte.
S. Jarius erhält Forschungsunterstützung von Bayer Schering und Merck Serono und hat ein Fellowship des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) erhalten.
T. Kumpfel hat Honorare für wissenschaftliche Vorträge und Reiseunterstützung erhalten von Bayer Schering, Teva/Sanofi-Aventis, Merck-Serono and Biogen-Idec sowie Forschungsunterstützung von Bayer Schering.

Literatur

1. Aktas O, Hartung HP (2009) Neuromyelitis and more: the unfolding spectrum of aquaporin 4-related neurological diseases. *J Neurol* 256:1906–1908
2. Bakker J, Metz L (2004) Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIg). *Can J Neurol Sci* 31:265–267
3. Balcer LJ (2006) Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 354:1273–1280
4. Barbieri F, Buscaino GA (1989) Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurol* 11:247–251

5. Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al (1997) Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 120:2059–2069
6. Bergamaschi R (2003) Glatiramer acetate treatment in Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 126:1E–a
7. Bergamaschi R, Jarius S, Robotti M et al (2009) Two cases of benign neuromyelitis optica in patients with celiac disease. *J Neurol* 256:2097–2099
8. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D et al (2004) Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler* 10:2–4
9. Bergamaschi R, Uggetti C, Tonietti S et al (2003) A case of relapsing neuromyelitis optica treated with glatiramer acetate. *J Neurol* 250:359–361
10. Bizzoco E, Lolli F, Repice AM et al (2009) Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 256:1891–1898
11. Bonnet F, Mercie P, Morlat P et al (1999) Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 8:244–247
12. Cree BA, Lamb S, Morgan K et al (2005) An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 64:1270–1272
13. Davis R, Thiele E, Barnes P, Rivello JJ Jr (1996) Neuromyelitis optica in childhood: case report with sequential MRI findings. *J Child Neurol* 11:164–167
14. Seze J de, Stojkovic T, Ferriby D et al (2002) Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol* 250:57–61
15. Filippi M, Rocca MA (2004) MR imaging of Devic's neuromyelitis optica. *Neurol Sci* 25(Suppl 4):371–373
16. Gartzen K, Limmroth V, Putzki N (2007) Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol* 14:12–13
17. 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
18. Gold R, Hartung HP, Hohlfeld R et al (2009) Therapie der Multiplen Sklerose mit monoklonalen Antikörpern. Ergebnisse und Empfehlungen einer Arbeitstagung des Ärztlichen Beirats der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft. *Akt Neurol* 36:334–344
19. Hayakawa S, Mori M, Okuta A et al (2008) Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol* 196:181–187
20. Herrmann W, Obeid R (2008) Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. *Dtsch Arztebl* 105:680–685
21. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG et al (2009) Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 66:1128–1133
22. Jacob A, Weinshenker BG (2008) An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol* 28:105–120
23. 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
24. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P et al (2008) Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 131:3072–3080
25. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R et al (2008) Polyspecific, antiviral immune response distinguishes multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:1134–1136
26. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R et al (2010) Immunoglobulin M antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders. *Clin Chem Lab Med* 48:659–663
27. Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R et al (2007) NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology* 68:1076–1077
28. 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
29. 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
30. Jarius S, Paul F, Waters P et al (2008) Neuromyelitis optica in patients with gluten sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:1084
31. Jarius S, Paul F, Franciotta D et al (2008) Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 4:202–214
32. Jarius S, Probst C, Borowski K et al (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
33. Jarius S, Wildemann B (2007) Neuromyelitis optica. *Nervenarzt* 78:1365–1377
34. Jarius S, Wildemann B (2010) AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 6:383–392
35. Kalluri SR, Illes Z, Srivastava R et al (2010) Quantification and functional characterization of antibodies to native aquaporin 4 in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 67:1201–1208
36. Kay CS, Scola RH, Lorenzoni PJ et al (2008) NMO-IgG positive neuromyelitis optica in a patient with myasthenia gravis but no thymectomy. *J Neurol Sci* 275:148–150
37. Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM (2003) Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain* 126:276–284
38. Kim W, Min SP, Sang HL et al (2010) Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler* 16:1229–1236
39. Klawiter EC, Alvarez E III, Xu J et al (2009) NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology* 72:1101–1103
40. Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J et al (2009) Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol* 19:2535–2543
41. Lee DH, Metz I, Berthele A et al (2010) Supraspinal demyelinating lesions in neuromyelitis optica display a typical astrocyte pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* (Epub ahead of print)
42. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al (2005) IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202:473–477
43. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106–2112
44. Lim BC, Hwang H, Kim KJ et al (2010) Relapsing demyelinating CNS disease in a Korean pediatric population: multiple sclerosis versus neuromyelitis optica. *Mult Scler* (Epub ahead of print)
45. Llufríu 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
46. Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ et al (2008) Spectrum of pediatric neuromyelitis optica. *Pediatrics* 122:1039–1047
47. 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
48. 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
49. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE (1998) Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 51:1219–1220
50. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M (1993) Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 34:162–168
51. Matiello M, Lennon VA, Jacob A et al (2008) NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 70:2197–2200
52. 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
53. Minagar A, Sheremara W (2000) Treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisone. *Int J MS Care* 2:39–43
54. Miyamoto K, Kusunoki S (2009) Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 13:505–508
55. Mok CC, To CH, Mak A, Poon WL (2008) Immunoblative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol* 35:172–174
56. Nakamura M, Misu T, Fujihara K et al (2009) Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 15:695–700
57. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ et al (1996) Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:382–387
58. Okada K, Tsuji S, Tanaka K (2007) Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med* 46:1671–1672
59. Papeix C, Vidal JS, Seze J de et al (2007) Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 13:256–259
60. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF et al (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
61. Paul F, Jarius S, Aktas O et al (2007) Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med* 4:e133
62. Paul F, Jarius S, Glumm R et al (2008) Recent findings in pathogenesis, diagnostics and therapy of neuromyelitis optica. *Dtsch Med Wochenschr* 133:1125–1129
63. Petzold A, Pittock S, Lennon V et al (2010) Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:109–111
64. Pittock SJ, Lennon VA (2008) Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol* 65:629–632
65. Pittock SJ, Lennon VA, Seze J de et al (2008) Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 65:78–83

66. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K et al (2006) Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 63:390–396
67. Pittock SJ, Weinschenker BG, Lucchinetti CF et al (2006) Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 63:964–968
68. Riphagen J, Modderman P, Verrips A (2010) Hiccups, nausea, and vomiting: water channels under attack! *Lancet* 375:954
69. Sellner J, Boggild M, Clanet M et al (2010) EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 17:1019–1032
70. Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y (1981) Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci* 49:253–271
71. Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M et al (2010) IFN(beta)-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology* 75:1423–1427
72. Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T et al (2008) Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 255:305–307
73. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al (2006) Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med* 210:307–313
74. Takahashi T, Miyazawa I, Misu T et al (2008) Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:1075–1078
75. Tanaka M, Tanaka K, Komori M (2009) Interferon-beta(1b) treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol* 62:167–170
76. Wandinger KP, Stangel M, Witte T et al (2010) Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric SLE and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 62:1198–1200
77. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I et al (2007) Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 13:968–974
78. Watanabe S, Nakashima I, Misu T et al (2007) Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 13:128–132
79. 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
80. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al (1999) A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46:878–886
81. Weinschenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S et al (2006) Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 59:566–569
82. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N et al (2006) Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 63:957–963
83. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinschenker BG (1999) The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53:1107–1114
84. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al (2007) The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6:805–815
85. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al (2006) Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66:1485–1489
86. Wingerchuk DM, Weinschenker BG (2008) Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 10:55–66