

Akute disseminierte Enzephalomyelitis

Pathogenese, Diagnose, Behandlung und Prognose

Die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) wird generell als monophasische demyelinisierende Erkrankung des ZNS angesehen. Am häufigsten sind Kinder im jungen und mittleren Alter betroffen [5, 62], aber auch bei Erwachsenen wurden Krankheitsfälle beschrieben. Häufig geht der Erkrankung eine bakterielle oder virale Erkrankung voraus, oder sie entsteht in Folge einer Impfung. Auch wenn die ADEM eine relativ seltene Erkrankung ist, hat sie im klinischen Alltag eine hohe Relevanz, da Impfungen immer umfangreicher zur Prophylaxe infektiöser Krankheiten eingesetzt werden. Eine impfasoziierte ADEM wird am häufigsten nach einer Masern-, Mumps- oder einer Rötelnimpfung beobachtet, ist aber auch nach Impfungen gegen den Erreger der Poliomyelitis, der Frühsommermeningoenzephalitis [48] und anderen beschrieben worden [6]. Die Inzidenz der ADEM nach einer Masernimpfung liegt bei 10–20 pro 100.000 Personen, also signifikant niedriger als nach einer viralen Masernerkrankung.

Eine Reihe viraler Krankheitserreger sind mit der postinfektiösen ADEM assoziiert worden, einschließlich des Masernvirus, des Rötelnvirus [58] und des Varicella-Zoster-Virus (VZV). Beschrieben wurde ebenfalls die Auslösung durch Influenza- [23], Hepatitis- [46], Mumps- [52], Epstein-Barr- (EBV) [1], Herpes-simplex- (HSV) [25], humanen Herpesvirus

(HHV) 6 [27], humane Immunodefizienzviren (HIV) [42] und andere Viren [55, 61, 64]. Die Inzidenz einer ADEM nach einer Masernerkrankung liegt bei etwa 100 pro 100.000, die nach VZV bzw. Rötelnkrankung bei 20 bzw. 100 pro 100.000 [16]. Neben Viren wurden Mycoplasma pneumoniae [10, 45, 53], Borellia burgdorferi [60] und Legionella cincinnatiensis und viele andere Krankheitserreger mit dem Auftreten einer ADEM assoziiert [11, 13, 21, 25, 29, 30, 51, 63].

In der Regel treten neurologische Beschwerden einige Tage bis Wochen nach einer Infektion oder Impfung auf. Die Definition eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen einer Impfung oder einer Infektion und dem Auftreten neurologischer Symptome ist extrem wichtig und komplex. Das „Viral Hepatitis Prevention Board“, eine Organisation der World Health Organization (WHO) Collaborating Center for the prevention of viral hepatitis, hat einen Zeitraum von 3 Monaten nach Impfung als akzeptabel anerkannt, innerhalb dessen die Diagnose einer ADEM gestellt werden kann. Für eine impfasoziierte ADEM macht ein solch langer Zeitraum durchaus Sinn, da Impfungen gerade bei älteren Kindern oft Jahre auseinander liegen, und ein solches Ereignis in der Anamnese in der Regel problemlos erfasst werden kann. Eine allgemein akzeptierte derartige Konvention bezüglich der postinfektiösen ADEM gibt es bisher nicht

und müsste zeitlich auch sehr viel enger begrenzt werden. So lässt sich bei Kindern mit der Verdachtsdiagnose einer ADEM eine infektiöse Vorgeschichte nur in maximal 50% aller Fälle etablieren [14]. Da Kinder im schulpflichtigen Alter durchschnittlich zwischen 4- und 6-mal pro Jahr an einer viralen Infektion erkranken, wäre zu jedem Zeitpunkt eines Kalenderjahres eine Anamnese diesbezüglich innerhalb von 30 Tagen in 33–50% positiv [14]. Die Festlegung einer Latenz zwischen einer Infektion und dem Auftreten neurologischer klinischer Symptome auf 30 Tage würde dazu führen, dass es praktisch nicht mehr möglich wäre, eine Kausalität zwischen beiden Ereignissen herzustellen. Dies ist statistisch nur dann möglich, wenn die akzeptable Latenzzeit wesentlich kürzer als 30 Tage wäre.

Pathogenetische Konzepte

Neue Erkenntnisse aus Tierexperimenten deuten darauf hin, dass sowohl eine primäre Autoimmunantwort als auch eine sekundäre Immunantwort als Folge einer Infektion zu einer Entzündung im ZNS mit konsekutiver Demyelinisierung beitragen können. Die experimentelle Autoimmunenzephalomyelitis (EAE) repräsentiert ein Tiermodell einer Impf-ADEM [65]: Im Anschluss an eine Impfung empfindlicher Tiere mit einem ZNS-Autoantigen erleiden die Versuchstiere eine meist mono-

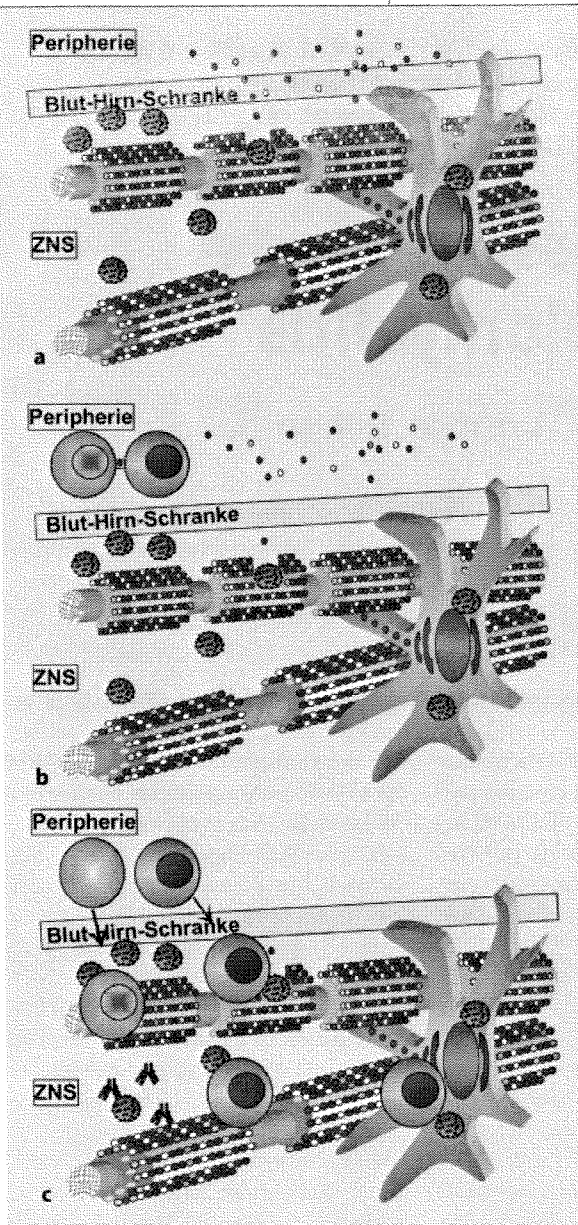


Abb. 1 ◀ **Bezüglich der inflammatorischen Kaskade der ADEM geht man von einer direkten Infektion des Gehirns mit einem neurotrophen Pathogen aus, bei dem es zur Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und zur Freisetzung von Autoantigenen des ZNS in die systemische Zirkulation kommt (a). Solche Autoantigene, die normalerweise nicht außerhalb des Gehirns und Rückenmarks vorzufinden sind, können nun von immunkompetenten Zellen erkannt und präsentiert werden (b), wodurch es letztendlich zu einer Expansion autoantigen-spezifischer enzephalitogener T-Zellen kommt (c)**

phatische demyelinisierende Erkrankung des Gehirns und/oder Rückenmarks, gekennzeichnet durch Tetraparese, Gewichtsverlust und Inkontinenz [65]. Die Theiler-Enzephalomyelitis (TME) ist das Tiermodell einer postinfektiösen ADEM, bei der es nach intrazerebraler Inokulation empfänglicher Mausstämmen mit dem TME-Virus (TMEV) zu einer subakuten Enzephalitis und ausgeprägten Demyelinisierung des ZNS kommt [39].

Ein Konzept, welches die inflammatorische Kaskade der ADEM zu erklären versucht, geht von einer direkten Infektion des Gehirns mit einem neurotrophen Pathogen aus, bei dem es zur Schädigung

der Blut-Hirn-Schranke und zur Freisetzung von ZNS-Autoantigenen in die systemische Zirkulation kommt (Abb. 1). Solche Autoantigene, die normalerweise nicht außerhalb des Gehirns und Rückenmarks vorzufinden sind, können nun von immunkompetenten Zellen erkannt und präsentiert werden, wodurch theoretisch eine Autoimmunreaktion ausgelöst werden kann. Dagegen geht das Konzept der „molekularen Mimikry“ davon aus, dass eine strukturelle Homologie zwischen Proteinen des Krankheitserregers und einem Myelinprotein besteht (Abb. 2). Antigenpräsentierende Zellen (APC), wie z. B. dendritische Zellen (DC) oder B-Lymphozy-

ten (Abb. 2), präsentieren zunächst Epitope des Pathogens in der Peripherie an T-Zellen. Diese T-Zellen, und später auch B-Lymphozyten gelangen schließlich ins ZNS, werden hier von lokalen APC (wie z. B. Mikrogliazellen) reaktiviert und attackieren Myelinantigene mit struktureller Ähnlichkeit zum ursprünglich in der Peripherie erkannten Pathogen (Abb. 2). So entsteht aus einer ursprünglich sinnvollen physiologischen Abwehr von Krankheitserregern eine fehlgeleitete Immunantwort gegen ein körpereigenes Protein.

Pathologie

Typische ADEM-Läsionen werden im gesamten Gehirn und Rückenmark beobachtet: weitläufige entzündliche und demyelinisierte Areale mit perivenösen Infiltraten mononukleärer und neutrophiler Zellen sowie lipidbeladener Makrophagen. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf sind auch Astrozytenhyperplasie und Gliose beschrieben worden. Histopathologisch ist die ADEM bisher nicht so detailliert klassifiziert wie die Multiple Sklerose (MS) [34]. Da sich sowohl die ADEM als auch die MS diesbezüglich sehr heterogen darstellen und bisher keine Charakteristika identifiziert wurden, die eindeutig zur Diagnose bzw. zum Ausschluss einer dieser Erkrankungen führen würde, wird von einigen Autoren nur in Ausnahmefällen zu einer diagnostischen Biopsie geraten. Eine Gewebentnahme erscheint in erster Linie zum Ausschluss spezifischer, schwerwiegender Differenzialdiagnosen indiziert.

Klinisches Bild

Neurologische Symptome folgen gewöhnlich einige Tage bis Wochen auf eine Infektion bzw. Impfung. In drei vor kurzem publizierten Fallstudien, zwei an pädiatrischen, eine an erwachsenen Patienten [12, 24, 49], konnte gezeigt werden, dass sowohl bei Erkrankungen, die einer bakteriellen bzw. viralen Erkrankung folgen, als auch bei einer „Impf-ADEM“ fast alle Patienten typischerweise zunächst eine febrile und unspezifische Entzündung der Atemwege entwickeln. Während das Auftreten von Ataxie [24, 49], Bewusstseinsstörungen [24, 49] und Hirnstammsymptome

Hier steht eine Anzeige.



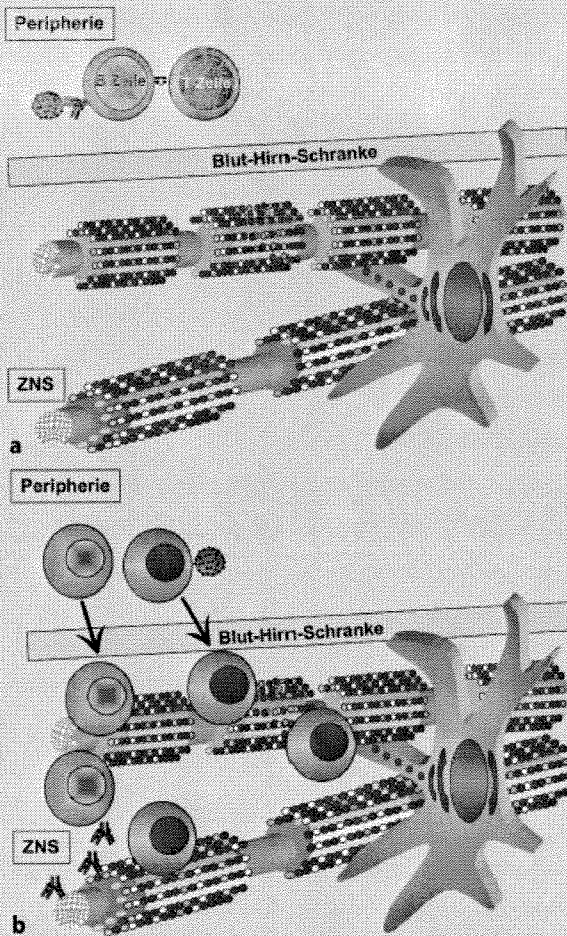


Abb. 2 ▲ Das Konzept der molekularen Mimikry geht davon aus, dass eine strukturelle Homologie zwischen Proteinen des Krankheitserregers und einem Myelinprotein besteht. Die Homologie des Krankheitserregers ist jedoch unzureichend genug, um vom Immunsystem als fremd erkannt zu werden. a Antigenpräsentierende Zellen (APC), wie z. B. dendritische Zellen (DC) oder B-Lymphozyten, präsentieren zunächst Epitope des Pathogens in der Peripherie an T-Zellen. Diese T-Zellen werden nun aktiviert, proliferieren und aktivieren B-Zellen durch sezernierte inflammatorische Zytokine. b Im weiteren Ablauf gelangen beide Zellpopulationen ins ZNS, werden hier von lokalen APC (wie z. B. Mikrogliazellen) reaktiviert und attackieren Myelinantigene mit struktureller Ähnlichkeit zum ursprünglich in der Peripherie erkannten Pathogen. So entsteht aus einer ursprünglich sinnvollen physiologischen Abwehr von Krankheitserregern eine fehlgeleitete Immunantwort gegen ein körpereigenes Protein

[24, 49] sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen sehr häufig ist (☐ Tabelle 1), erscheint die Ausprägung anderer neurologischer Symptome altersabhängig. Im Kindesalter werden oft anhaltendes Fieber [24] und Kopfschmerzen [18, 24] beobachtet, während bei Erwachsenen motorische und sensorische Defizite meist das klinische Bild prägen (☐ Tabelle 1). Hinsichtlich dieser empirischen Beobach-

tungen gibt es Abweichungen [17, 37], die eine Diagnose der ADEM in den entsprechenden Altersgruppen nicht ausschließen sollten. Generell gilt, dass es nach einer Phase der klinischen Stabilisierung bei der Mehrzahl der Patienten zu einer kompletten oder teilweisen neurologischen Remission kommt.

Die transverse Myelitis [33] und die Bickerstaff-Enzephalitis [8] sind vermut-

lich Sonderformen der ADEM, bei denen die entzündlichen und demyelinisierenden Erscheinungen ausschließlich auf das Rückenmark bzw. auf den Hirnstamm begrenzt sind [48]. Die nekrotisierende disseminierte Leukoenzephalopathie (Hurst-Syndrom) wird von einigen Autoren als Maximalvariante der ADEM angesehen.

Diagnose und Differenzialdiagnose

Der Verdacht auf eine ADEM sollte immer dann bestehen, wenn eine möglichst enge zeitliche Beziehung zwischen einer infektiösen Erkrankung oder einer Impfung und dem Auftreten subakuter, ins ZNS lokalisierender, neurologischer Komplikationen determiniert werden kann. Paraklinische Untersuchungen können diesen Verdacht erhärten, insbesondere dann, wenn in der kraniellen Bildgebung (Magnetresonanztomographie) ausgedehnte [24] und oft multifokale [9] Veränderungen des Marklagers nachweisbar sind [18]. Die Liquoruntersuchung ergibt oft eine leichte lymphozytäre Pleozytose und eine geringfügige Eiweißserhöhung [12, 49]. Dagegen sind oligoklonale Banden [12, 22, 49, 56], also eine intrathekale Antikörperproduktion, im Gegensatz zur MS und anderen neuroinflammatorischen Erkrankungen seltener. In einzelnen Fällen ist es bei postinfektiöser ADEM möglich, das ursächliche Pathogen durch Zellkultur oder Genexpression mittels einer Polymerasekettenreaktion (PCR) im Liquor zu identifizieren [15, 45]. Aufgrund der hohen Prävalenz vieler Viren kann ein kausaler Zusammenhang jedoch nicht immer mit Sicherheit etabliert werden. Nur in Ausnahmefällen sollte es notwendig sein, eine diagnostische Biopsie durchzuführen, um eine Neoplasie oder andere schwerwiegende Differenzialdiagnosen der ADEM auszuschließen.

Gelegentlich kann es schwierig sein, eine ADEM aufgrund klinischer und paraklinischer Parameter [12, 41] von einer akut-fulminant verlaufenden MS zu unterscheiden. Letztendlich existieren keine klinischen oder paraklinischen Untersuchungen, die eine Differenzierung zwischen der ADEM und der MS mit Sicherheit zulassen würden. Dies wird verdeutlicht durch die Tatsache, dass viele initial

**Akute disseminierte Enzephalomyelitis.
 Pathogenese, Diagnose, Behandlung und Prognose**

Zusammenfassung

Die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) ist typischerweise eine monophasische demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), von der am häufigsten Kinder betroffen sind. Das klinische Bild dieser Erkrankung manifestiert sich meist in Folge einer Infektion oder Impfung. Diesbezüglich sind zahlreiche virale und bakterielle Krankheitserreger sowie Impfstoffe mit der ADEM assoziiert worden. Untersuchungen in Tiermodellen haben zudem gezeigt, dass vermutlich sowohl primäre als auch sekundäre Immunantworten an der Entstehung dieser entzündlichen demyelinisierenden ZNS-Erkrankung beteiligt sind. Die Diagnose einer ADEM ist wahrscheinlich, wenn ein zeitlicher Zusammenhang zwischen einer infektiösen Erkrankung bzw. Impfung sowie dem Auftreten subakuter, im ZNS lokalisier-

ter Komplikationen determiniert werden kann. In der Bildgebung des Gehirns mittels Magnetresonanztomographie (MRT) finden sich in der Regel ausgedehnte, multifokale Marklagerveränderungen. Während im Liquor meist eine Pleozytose und Proteinerhöhung nachweisbar sind, sind oligoklonale Banden nicht immer vorhanden. Die Behandlung der ADEM erfolgt in der Regel mit antiinflammatorischen und immunsuppressiven Medikamenten, und die Prognose ist im Allgemeinen gut.

Schlüsselwörter

Akute disseminierte Enzephalomyelitis · Experimentelle Autoimmunenzephalomyelitis · Theilers Enzephalomyelitis der Maus · Multiple Sklerose · Infektionen · Impfungen · Zentrales Nervensystem

**Acute disseminated encephalomyelitis.
 Pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis**

Summary

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is typically a monophasic, demyelinating disease of the CNS that predominantly affects children. Typically, its clinical symptoms follow an infection or vaccination. In this regard, numerous viral and bacterial pathogens as well as several vaccinations have been associated with ADEM. Studies from animal models suggest that primary and secondary autoimmune responses may contribute to CNS inflammation and demyelination in ADEM. The diagnosis of ADEM is strongly suggested by a close temporal relationship between a viral infection or immunization and the onset of neurologic symptoms, and it is supported by extensive, multifocal, subcorti-

cal white-matter disease on brain magnetic resonance imaging. While mild lymphocytic pleocytosis and elevated proteins are detectable in the CSF in ADEM, oligoclonal bands are not always present. Treatment of this disorder consists of anti-inflammatory and immunosuppressive therapies, and the prognosis is generally considered favorable.

Keywords

Acute disseminated encephalomyelitis · Experimental autoimmune encephalomyelitis · Theiler's murine encephalomyelitis · Multiple sclerosis · Infections · Vaccinations · Central nervous system

mit ADEM diagnostizierte Patienten letztendlich eine klinisch-definitive schubförmiger MS entwickeln [24] und dass eine Diagnose in schwierigen Fällen oft erst retrospektiv gestellt werden kann.

Zu den weiteren Differenzialdiagnosen der ADEM gehören die isolierte ZNS-Vaskulitis, die ZNS-Vaskulitis im Rahmen von Kollagenosen, insbesondere eines systemischen Lupus erythematoses (SLE), ZNS-Manifestationen von Neoplasien [7, 26] sowie Primärinfektionen des ZNS mit Viren und obligat intrazellulären Krankheitserregern. Infektiöse Enzephalomyelitiden, die initial ebenfalls zu Bewusstseinsstörungen führen können, sind in ihrer Ausbreitung jedoch nicht auf das Marklager begrenzt. So führt eine HSV-Erkrankung im Gegensatz zur ADEM in erster Linie zu einer ein- oder beidseitigen Schädigung des Temporallappens und ist oft durch intraparenchymalen Einblutungen charakterisiert [31]. Obwohl die Neurosarkoidose, Leukodystrophien und subakut verlaufende Enzephalitiden im Rahmen einer AIDS-Erkrankung gelegentlich differenzialdiagnostisch erwähnt werden, entwickeln sich bei diesen Krankheitsbildern die neurologischen Symptome sehr viel langsamer als bei der ADEM.

Schubförmige disseminierte Enzephalomyelitis

In der Literatur sind Fälle beschrieben, bei denen es langfristig zu schubweisen klinischen Verschlechterungen bei ADEM-Patienten kam [57]. Dieses Krankheitsbild wird gelegentlich als „relapsing acute disseminated encephalomyelitis“ benannt. Diese Bezeichnung ist irreführend, und andere Namen wie „relapsing disseminated encephalomyelitis“ (schubförmige disseminierte Enzephalomyelitis, RDEM) [54] oder „multiphasic disseminated encephalitis“ (multiphasische disseminierte Enzephalitis, MDEM) [12] erscheinen adäquater. Wiederkehrende Schübe können phänotypisch unterschiedlich oder identisch zum ursprünglichen klinischen Krankheitsbild sein. Falls innerhalb der ersten 2 Monate neuerliche schubartige Krankheitsverschlechterungen auftreten, also häufig im unmittelbaren Anschluss an eine antiinflammatorische

Tabelle 1

Altersabhängige klinische Charakteristika der akuten disseminierten Enzephalomyelitis [24, 49]

	Im Kindesalter	Im Erwachsenenalter
Gemeinsam	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie • Hirnstammsymptome • Bewusstseinsstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie • Hirnstammsymptome • Bewusstseinsstörungen
Unterschiedlich	<ul style="list-style-type: none"> • Anhaltendes Fieber • Kopfschmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> • Motorische Defizite • Sensorische Defizite

Pharmakotherapie [4], ist vom Fortbestehen der ursprünglichen Erkrankung auszugehen. Kommt es hingegen zu einem erneuten Auftreten neurologischer Symptome erst Jahre nach der initialen Erkrankung [24], sollten diese Fälle aufgrund aller gebräuchlichen diagnostischen Kriterien als schubförmige verlaufende MS diagnostiziert werden. Unklar bleibt, wie viele Patienten mit initialer Diagnose einer ADEM später eine klinisch gesicherte MS entwickeln. In der größten bislang publizierten Serie mit 40 Patienten [49] wurde eine Konversion nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 38 Monaten immerhin bei 35% dokumentiert. Dies könnte implizieren, dass es sich bei vielen Fällen der ADEM eher um eine Variante der MS als um eine eigenständige klinische Entität handelt [20].

Therapie

Kontrollierte Studien zur Therapie der ADEM liegen nicht vor. Als Therapie der ersten Wahl wird derzeit die hochdosierte Gabe intravenöser Kortikosteroide angesehen [24, 50]. Von diesen erhofft man sich eine Verkürzung der entzündlichen Reaktion im ZNS und eine Besserung der klinischen Symptome. Möglicherweise sind andere antiinflammatorische oder immunsuppressive Therapien ebenfalls hilfreich. Fallstudien berichten von positiven Effekten durch Plasmapherese [28, 36, 40] und von intravenösen Immunglobulinen [2, 35, 43, 44, 47, 50, 59]. Nur in Einzelfällen scheint der Einsatz von Immunsuppressiva, inklusive Mitoxantron und Cyclophosphamid, bei Patienten, bei denen Kortikosteroide therapeutisch nicht einsetzbar [36] bzw. nicht erfolgreich sind [4, 35], indiziert. Ein pragmatisches Vorgehen aus Sicht der Auto-

ren ist zunächst die Therapie mit hochdosierten Kortikosteroiden in Form eines Steroidpulses analog zur Schubtherapie bei der MS. Bei unzureichendem Ansprechen wird eine Eskalationstherapie durchgeführt, wobei hier als Therapie der ersten Wahl wegen der geringeren Komplikationsraten intravenöse Immunglobuline (0,4 g/kg KG über 5 Tage) zu wählen wären, alternativ oder bei Nichtansprechen eine Plasmapherese durchzuführen wäre. Zeigt sich auch hier kein Erfolg, so sollte eine Cyclophosphamidtherapie durchgeführt werden.

Prognose

Insgesamt ist die neurologische Langzeitprognose der ADEM gut [3, 18, 19, 56]. Einschränkung ist anzumerken, dass die Mortalität der postinfektiösen Form dieser Erkrankung bei etwa 5% liegt. Allein in Folge einer Masernerkrankung sterben 25% aller Patienten an ADEM, und 30–35% aller überlebenden Patienten leiden unter persistierenden neurologischen Behinderungen [32, 38]. In einigen Studien wurde eine schlechte Prognose mit dem plötzlichen Einsetzen und der ungewöhnlichen Schwere der neurologischen Symptome assoziiert. Dagegen ist das Auftreten schwerwiegender Krankheitsverläufe nach VZV bzw. Röteln sehr viel seltener. Sollte es zu rezidivierenden Schüben kommen, muss die Diagnose einer schubförmigen MS mit den entsprechenden prognostischen Implikationen in Betracht gezogen werden.

Korrespondierender Autor

Dr. O. Stüve

Neurologische Klinik,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
E-Mail: olaf.stueve@uni-duesseldorf.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Ambler M, Stoll J, Tzamaloukas A et al. (1971) Focal encephalomyelitis in infectious mononucleosis. A report with pathological description. *Ann Intern Med* 75:579–583
2. Andersen JB, Rasmussen LH, Herning M et al. (2001) Dramatic improvement of severe acute disseminated encephalomyelitis after treatment with intravenous immunoglobulin in a three-year-old boy. *Dev Med Child Neurol* 43:136–138
3. Anlar B, Basaran C, Kose G et al. (2003) Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics* 34:194–199
4. Apak RA, Anlar B, Saatci I (1999) A case of relapsing acute disseminated encephalomyelitis with high dose corticosteroid treatment. *Brain Dev* 21:279–282
5. Apak RA, Kose G, Anlar B et al. (1999) Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: report of 10 cases. *J Child Neurol* 14:198–201
6. Arya SC (2001) Acute disseminated encephalomyelitis associated with poliomyelitis vaccine. *Pediatr Neurol* 24:325
7. Bassuk AG, Keating GF, Stumpf DA et al. (2004) Systemic lymphoma mimicking acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 30:129–131
8. Bickerstaff ER, Cloake PC (1951) Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 4723:77–81
9. Bizzi A, Ulug AM, Crawford TO et al. (2001) Quantitative proton MR spectroscopic imaging in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1125–1130
10. Cvenkel B (2003) Bilateral transient amaurosis following *Mycoplasma pneumoniae* infection: a manifestation of acute disseminated encephalomyelitis. *Eye* 17:673–675
11. Dale RC, Church AJ, Cardoso F et al. (2001) Post-streptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol* 50:588–595
12. Dale RC, de Sousa C, Chong WK et al. (2000) Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 123:2407–2422
13. Dey AB, Tripathi I, Banerjee M et al. (2001) Acute disseminated encephalomyelitis – another cause of post malaria cerebellar ataxia. *J Assoc Physicians India* 49:756–758
14. Fenichel GM (2001) *Clinical pediatric neurology*, 4th edn. WB Saunders, Philadelphia, p 60
15. Fujimoto H, Asaka K, Imaizumi T et al. (2003) Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* 42:33–40
16. Gibbons JL, Miller HG, Stanton JB (1956) Para-infectious encephalomyelitis and related syndromes: a critical review of the neurological complications of certain specific fevers. *Q J Med* 25:427–505
17. Gledhill RF, Bartel PR, Yoshida Y et al. (2004) Narcolepsy caused by acute disseminated encephalomyelitis. *Arch Neurol* 61:758–760
18. Gupte G, Stonehouse M, Wassmer E et al. (2003) Acute disseminated encephalomyelitis: a review of 18 cases in childhood. *J Paediatr Child Health* 39:336–342

19. Hahn CD, Miles BS, MacGregor DL et al. (2003) Neurocognitive outcome after acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 29:117–123
20. Hartung HP, Grossman RI (2001) ADEM: distinct disease or part of the MS spectrum? *Neurology* 56:1257–1260
21. Heick A, Skriver E (2000) Chlamydia pneumoniae-associated ADEM. *Eur J Neurol* 7:435–438
22. Hollinger P, Sturzenegger M, Mathis J et al. (2002) Acute disseminated encephalomyelitis in adults: a reappraisal of clinical, CSF, EEG, and MRI findings. *J Neurol* 249:320–329
23. Hoult JG, Flewett TH (1960) Influenzal encephalopathy and post-influenzal encephalitis; histological and other observations. *Br Med J* 5189:1847–1850
24. Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT et al. (2001) Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 56:1308–1312
25. Ito S, Nezu A, Matsumoto C et al. (2002) Acute disseminated encephalomyelitis and poststreptococcal acute glomerulonephritis. *Brain Dev* 24:88–90
26. Jaster JH, Niell HB, Dohan FC Jr et al. (2003) Demyelination in the brain as a paraneoplastic disorder: candidates include some cases of leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 82:714–715
27. Kamei A, Ichinohe S, Onuma R et al. (1997) Acute disseminated demyelination due to primary human herpesvirus-6 infection. *Eur J Pediatr* 156:709–712
28. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL et al. (2002) Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 58:143–146
29. Koibuchi T, Nakamura T, Miura T et al. (2003) Acute disseminated encephalomyelitis following *Plasmodium vivax* malaria. *J Infect Chemother* 9:254–256
30. Krishna KK, Mitra DK, Diwan AG et al. (1999) Acute disseminated encephalomyelitis with typhoid fever. *J Assoc Physicians India* 47:1017–1019
31. Kuperan S, Ostrow P, Landi MK et al. (2003) Acute hemorrhagic leukoencephalitis vs ADEM: FLAIR MRI and neuropathology findings. *Neurology* 60:721–722
32. Litvak AM, Sands IJ, Gibel H (1943) Encephalitis complicating measles: report of 56 cases with follow-up studies in 32. *Am J Dis Child* 65:265–295
33. London S, Laven H (1951) Transverse myelitis complicating primary atypical pneumonia with recovery following chloromycetin therapy. *NY State J Med* 51:787–788
34. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. (1999) A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 122:2279–2295
35. Marchioni E, Marinou-Aktipi K, Uggetti C et al. (2002) Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in adult patients with steroid-resistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol* 249:100–104
36. Mason LJ, Timothy LM, Isenberg DA et al. (1999) Immunization with a peptide of Sm B/B' results in limited epitope spreading but not autoimmune disease. *J Immunol* 162:5099–5105
37. Matsuda M, Miki J, Tabata K et al. (2001) Severe depression as an initial symptom in an elderly patient with acute disseminated encephalomyelitis. *Intern Med* 40:1149–1153
38. Miller HG, Evans MJ (1953) Prognosis in acute disseminated encephalomyelitis; with a note on neuro-myelitis optica. *Q J Med* 22:347–379
39. Miller SD, Gerety SJ, Kennedy MK et al. (1990) Class II-restricted T cell responses in Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV)-induced demyelinating disease. III. Failure of neuroantigen-specific immune tolerance to affect the clinical course of demyelination. *J Neuroimmunol* 26:9–23
40. Miyazawa R, Hikima A, Takano Y et al. (2001) Plasmapheresis in fulminant acute disseminated encephalomyelitis. *Brain Dev* 23:424–426
41. Murray BJ, Apetauerova D, Scammell TE (2000) Severe acute disseminated encephalomyelitis with normal MRI at presentation. *Neurology* 55:1237–1238
42. Narciso P, Galgani S, Del Grosso B et al. (2001) Acute disseminated encephalomyelitis as manifestation of primary HIV infection. *Neurology* 57:1493–1496
43. Nishikawa M, Ichiyama T, Hayashi T et al. (1999) Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatr Neurol* 21:583–586
44. Pradhan S, Gupta RP, Shashank S et al. (1999) Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 165:56–61
45. Riedel K, Kempf VA, Bechtold A et al. (2001) Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in an adolescent. *Infection* 29:240–242
46. Sacconi S, Salviati L, Merelli E (2001) Acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis C virus infection. *Arch Neurol* 58:1679–1681
47. Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M et al. (2000) Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 54:1370–1372
48. Schattenfroh C (2004) Akute disseminierte Encephalomyelitis nach aktiver Immunisierung gegen Frühsommermenigoenzephalitis. *Nervenarzt* 75:776–779
49. Schwarz S, Mohr A, Knauth M et al. (2001) Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 56:1313–1318
50. Shahar E, Andraus J, Savitzki D et al. (2002) Outcome of severe encephalomyelitis in children: effect of high-dose methylprednisolone and immunoglobulins. *J Child Neurol* 17:810–814
51. Sommer JB, Erbguth FJ, Neundorfer B (2000) Acute disseminated encephalomyelitis following *Legionella pneumophila* infection. *Eur Neurol* 44:182–184
52. Sonmez FM, Odemis E, Ahmetoglu A et al. (2004) Brainstem encephalitis and acute disseminated encephalomyelitis following mumps. *Pediatr Neurol* 30:132–134
53. Sotgiu S, Pugliatti M, Rosati G et al. (2003) Neurological disorders associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Neurol* 10:165–168
54. Stuve O, Zamvil SS (1999) Pathogenesis, diagnosis, and treatment of acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Opin Neurol* 12:395–401
55. Tan H, Kilicaslan B, Onbas O et al. (2004) Acute disseminated encephalomyelitis following hepatitis A virus infection. *Pediatr Neurol* 30:207–209
56. Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N (2002) Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 59:1224–1231
57. Tourbah A, Gout O, Liblau R et al. (1999) Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS? *Neurology* 53:396–401
58. Tsuru T, Mizuguchi M, Ohkubo Y et al. (2000) Acute disseminated encephalomyelitis after live rubella vaccination. *Brain Dev* 22:259–261
59. Unay B, Sarici SU, Bulakbasi N et al. (2004) Intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis associated with hepatitis A infection. *Pediatr Int* 46:171–173
60. Van Assen S, Bosma F, Staals LM et al. (2004) Acute disseminated encephalomyelitis associated with *Borrelia burgdorferi*. *J Neurol* 251:626–629
61. Voudris KA, Vagiakou EA, Skardoutsou A (2002) Acute disseminated encephalomyelitis associated with parainfluenza virus infection of childhood. *Brain Dev* 24:112–114
62. Wang PN, Fuh JL, Liu HC et al. (1996) Acute disseminated encephalomyelitis in middle-aged or elderly patients. *Eur Neurol* 36:219–223
63. Wei TY, Baumann RJ (1999) Acute disseminated encephalomyelitis after Rocky Mountain spotted fever. *Pediatr Neurol* 21:503–505
64. Yamamoto Y, Takasaki T, Yamada K et al. (2002) Acute disseminated encephalomyelitis following dengue fever. *J Infect Chemother* 8:175–177
65. Zamvil SS, Steinman L (1990) The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis. *Annu Rev Immunol* 8:579–621

