

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung

Longitudinale Analyse subklinischer Krankheitsaktivität
bei Patienten mit Neuromyelitis optica - Spektrumerkrankungen
mittels visuell evozierter Potentiale

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jens Ulrich Harmel
2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Orhan Aktas

Zweitgutachter: Univ.- Prof. Dr. med. Philipp Heusch

„Was wir wissen ist ein Tropfen,
was wir nicht wissen ein Ozean.“

- Sir Isaac Newton

Zusammenfassung

Longitudinale Analyse subklinischer Krankheitsaktivität bei Patienten mit Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen mittels visuell evozierter Potentiale

Neuromyelitis optica - Spektrumerkrankungen (NMOSD) gehören zu den chronisch-entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie gehen charakteristischerweise mit Sehnerv- und ausgedehnten Rückenmarksentzündungen einher. Außerdem weisen sie eine große Ähnlichkeit zur Multiplen Sklerose (MS) auf. Während bei der MS eindeutig belegt ist, dass sich auch unabhängig von klinisch manifesten Krankheitsschüben subklinische Krankheitsaktivität ereignet, geht man bei den NMOSD bisher davon aus, dass die Krankheit ausschließlich in Schüben fortschreitet.

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob auch bei den NMOSD subklinische Krankheitsaktivität nachgewiesen werden kann. Die Analyse stützte sich auf die Auswertung visuell evozierter Potentiale (VEP). Diese stellen eine gut erprobte Methode dar, um die Funktion der Sehbahn (Leitgeschwindigkeit via „P100-Latenz“) und Signalstärke via „P100-N140-Amplitude“) zu quantifizieren. Sie werden seit Jahrzehnten im klinischen Alltag zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von neurologischen und ophthalmologischen Krankheitsbildern eingesetzt. In dieser Arbeit wurden multizentrisch und longitudinal erhobene VEP-Daten von insgesamt 172 Patienten (344 Augen) mit NMOSD ausgewertet. Fokus der Analysen war die Dynamik der VEP-Parameter über Zeit.

Um sicherzustellen, dass die gemessenen Effekte primäre chronische Krankheitsaktivität und nicht eine sekundäre Degeneration nach erlittenem Krankheitsschub widerspiegeln, wurden die untersuchten Augen näher kategorisiert und Gruppenvergleiche vollzogen. Definiert als „ON-Augen“ wurden diejenigen Augen, welche in der Historie bis zu 6 Monate vor dem Beobachtungsintervall eine Optikusneuritis (ON) erlitten hatten. Sie wurden mit den so genannten „NON-Augen“ verglichen. NON-Augen repräsentieren Augen ohne vorausgegangene Sehnerventzündung. Da eine ON potentiell auf Segmente des Nachbarsehnervens übertreten können, wurde eine weitere Kategorisierung vorgenommen: Als „CON-Augen“ wurden diejenigen Augen definiert, deren kontralaterales Partnerauge während des Beobachtungszeitraumes eine ON erlitt. Sie wurden mit den so genannten „NOCON-Augen“ verglichen, bei denen definitionsgemäß weder beim Partnerauge noch bei sich selbst eine ON während des Beobachtungsintervalls stattfand.

Es fand sich eine signifikante ($p = 0.012$ (Latenz) bzw. $p = 0.005$ (Amplitude) [Verallgemeinerte Schätzungsgleichung, GEE]) Zunahme der P100-Latenzen und Abnahme der P100-N140-Amplituden über die Zeit, was eine chronische, subklinisch fortschreitende Krankheitsaktivität impliziert. Einen relevanten Unterschied zwischen den Änderungsraten der ON-Augen und NON-Augen sowie zwischen CON-Augen und NOCON-Augen gab es dabei nicht.

Es konnte somit erstmals subklinische Krankheitsaktivität bei NMOSD anhand longitudinaler Daten nachgewiesen werden. Diese ist unabhängig von in der Vergangenheit stattgehabten Optikusneuritiden, tritt also offensichtlich auch in zuvor klinisch nicht betroffenen Bereichen des ZNS auf.

Summary

Longitudinal analysis of subclinical disease processes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders via visual evoked Potentials

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are chronic inflammatory diseases of the central nervous system. They often present as recurrent optic neuritis and myelitis. They have a great similarity to multiple sclerosis (MS). Subclinical disease activity has been proven to occur in MS, representing disease activity that takes place independent of clinical relapses. In NMOSD it is still uncertain whether subclinical disease activity exists at all. The common understanding implicates that disease progress in NMOSD exclusively comes along with relapses.

Goal of this thesis was to examine whether subclinical disease activity exists in NMOSD. To accomplish this goal, so-called visual evoked potentials (VEP) were analyzed. VEP are a well-known method to quantify the function of the visual pathway (latency [P100-latency] and signal strength [P100-N140-amplitude]). They have been being used for decades as a diagnostic tool and a method for measuring disease progress in neurological and ophthalmological diseases. In this work, multicentral and longitudinal VEP data of 344 eyes of 172 NMOSD patients were analyzed. Focus was put on analyzing the dynamic of the VEP parameters over time.

To make sure that the results represent in fact primary subclinical disease activity and are not an expression of secondary degeneration after a clinical relapse, the examined eyes were further categorized, and group comparisons were done. “ON-eyes” were defined as eyes which had a history of acute optic neuritis up until 6 months before the timespan of surveillance. They were compared to so-called “NON-eyes”. NON-eyes were defined as eyes without history of ON. Due to the possibility of transchiasmal crossover inflammation in ON, additional categories were defined: “CON-eyes” were defined as eyes whose contralateral partner eyes suffered from ON during the period of surveillance. They were compared to so-called “NOCON-eyes” which per definition did not have an ON-affected partner eye during the examination interval and also did not suffer from ON themselves during that time.

Analyses showed a significant increase in latency and decrease in amplitude ($p = 0.012$ (latency), $p = 0.005$ (amplitude); [generalized estimated equation, GEE]) over time, implicating chronic subclinical disease activity. There was no relevant difference between the ON-eyes and the NON-eyes as well as between the CON-eyes and NOCON-eyes.

For the first time, subclinical disease activity could be detected in NMOSD via longitudinal analysis. It occurred independently from past optic neuritis.

Abkürzungsverzeichnis

A

ACE *Angiotensin converting enzyme*
ADC *Apparent diffusion coefficient*
ADEM *Akute disseminierte Enzephalomyelitis*
APoS *Area postrema Syndrom*
AQP4-Ak *Aquaporin-4-Antikörper*
ÄRA *Änderungsrate/n der P100-N140-Amplituden*
ÄRL *Änderungsrate/n der P100-Latenzen*

C

CBA *Cell-based assay*
CON-Auge *Auge mit kontralateraler ON*

E

ELISA *Enzyme-linked immunosorbent assay*

F

FACS *Flow cytometry assay*
ffVEP *Fullfield VEP*

G

GEE *Generalized estimated equation;*
Verallgemeinerte Schätzungsgleichung

I

IIF *Indirect immunofluorescence*

L

LETM *Längsausgedehnte transverse Myelitis*

M

μ V *Mikrovolt*
MOG *Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein*
MRT *Magnetresonanztomographie bzw.*
Magnetresonanztomogramm
MS *Multiple Sklerose*
ms *Millisekunden*

N

NEMOS *Neuromyelitis optica Studiengruppe*
NMO *Neuromyelitis optica*
NMOSD *Neuromyelitis optica-*
Spektrumerkrankung(en)
NOCON-Auge *Auge ohne kontralaterale ON*
NON-Auge *Auge ohne ON in der Historie*

O

OCT *Optische Kohärenztomographie*
OKB *Oligoklonale Banden*
ON *Optikusneuritis; Sehnerventzündung*
ON-Auge *Auge mit ON in der Historie*

R

RA *Reizantwort*
RBN *Siehe ON*

V

VEP *Visuell evozierte Potentiale*

Y

y years = Jahre

Z

ZNS *Zentrales Nervensystem*

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen.....	1
1.2.1 Übersicht.....	1
1.2.2 Biomarker.....	2
1.2.3 Von NMO zu NMOSD.....	4
1.2.4 Diagnosestellung.....	5
1.2.5 Therapie.....	8
1.2.6 Differentialdiagnosen.....	9
1.3 Optikusneuritiden bei NMOSD vs. MS.....	11
1.4 Evidenz für chronisch-progrediente, subklinische Krankheitsaktivität in NMOSD.....	13
1.5 Die Neuromyelitis optica-Studiengruppe.....	13
1.6 Visuell evozierte Potentiale.....	14
1.6.1 Übersicht.....	14
1.6.2 ffVEP bei Patienten mit Sehnerventzündung und Multipler Sklerose.....	17
1.6.3 ffVEP bei Patienten mit NMOSD.....	17
1.7 Ziele der Arbeit.....	18
1.7.1 Übersicht.....	18
1.7.2 Longitudinale Analyse der Dynamik der P-100-Parameter über die Zeit.....	18
1.7.3 Messungen ohne Reizantwort.....	20
2 Material und Methoden	21
2.1 Ethikvotum.....	21
2.2 Datenerhebung.....	21
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21

2.3.1	Kategorisch	21
2.3.2	Spezifisch	22
2.4	Beschreibung des Kollektivs und der Ausschlüsse	23
2.5	Statistische Analysen	24
2.5.1	Signifikanz	24
2.5.2	Berechnung einer Änderungsrate der P100-Parameter	24
2.5.3	Analyse der Signifikanz der Änderungsraten	28
2.5.4	Zusammenfassende schematische Übersicht der geplanten Analysen	29
2.5.5	Auswahl des Testverfahrens	30
2.5.6	Augen ohne Reizantwort	31
3	Ergebnisse	33
3.1	P-100-Latenzen.....	33
3.1.1	Analyse A (Latenz): Änderungsraten der P100-Latenzen über die Zeit (ÄRL) ...	33
3.1.2	Analyse B (Latenz): Vergleich der ÄRL von ON-Augen vs. NON-Augen	35
3.1.3	Analyse C (Latenz): Vergleich der ÄRL von CON-Augen vs. NOCON-Augen	35
3.2	P100-N140-Amplituden	37
3.2.1	Analyse A (Amplituden): Änderungsraten der P100-N140-Amplituden (ÄRA)	37
3.2.2	Analyse B (Amplituden): Vergleich der ÄRÄ von ON- und NON-Augen.....	39
3.2.3	Analyse C (Amplituden): Vergleich der ÄRÄ von CON- und NOCON-Augen..	39
3.3	Messungen ohne Reizantwort.....	42
4	Diskussion	44
4.1	Zusammenfassung und Interpretation.....	44
4.2	Limitationen.....	47
4.2.1	Standardisierung.....	47
4.2.2	Vergleichsgruppe	49
4.2.3	Änderungsrate der Amplituden	49
4.3	Schlussfolgerungen.....	50
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	51

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die in dieser Arbeit im Fokus stehenden Neuromyelitis optica - Spektrumerkrankungen (NMOSD) sind klinisch insbesondere durch wiederkehrende Krankheitsschübe, also Episoden von rasch einsetzenden neurologischen Defiziten gekennzeichnet [1]. Ob sich in den schubfreien Intervallen dennoch chronische pathologische Prozesse abspielen, die durch ihren sehr langsam fortschreitenden Charakter nicht unmittelbar klinisch hervortreten, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht geklärt. Der Begriff subklinische Krankheitsaktivität beschreibt Krankheitsprozesse, die jenseits von unmittelbar klinisch apparenten Beschwerden weitestgehend im Hintergrund stattfinden. Diese Arbeit soll neue Erkenntnisse für die bessere Charakterisierung der Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen liefern und daraus resultierend womöglich auch zu zukünftigen Therapieüberlegungen beitragen. Die NMOSD gelten noch nicht lange als eigene Krankheitsentität und wurden zuvor als Unterform der Multiplen Sklerose betrachtet [2]. In dieser Arbeit wird das etwaige Vorliegen von subklinischer Krankheitsaktivität untersucht. Dies erfolgt anhand der Analyse so genannter „visuell evozierter Potentiale“, die eine bewährte, quantitative elektrophysiologische Testmethode der Sehbahn sind [3]. Letztere ist häufig klinisch bei Neuromyelitis optica - Spektrumerkrankungen betroffen.

1.2 Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD)

1.2.1 Übersicht

Die Neuromyelitis optica (NMO, Devic Syndrom) ist mit einer geschätzten Prävalenz von $< 1 : 10.000$ eine seltene, autoimmun-entzündliche Krankheit des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der sich typischerweise Optikusneuritiden (ON) und langstreckige Myelitiden (LETM) ereignen [1, 4, 5]. Erstmals beschrieben wurde die Krankheit im 19. Jahrhundert und wurde lange Zeit für eine Unterform der Multiplen Sklerose (MS) gehalten [2, 6-9]. Erst nach der Entdeckung eines nahezu

pathognomonischen, NMO-assoziierten Antikörpers im frühen 21. Jahrhundert setzte sich der Paradigmenwechsel zur Anerkennung als eigenständige Krankheitsentität in den darauffolgenden Jahren endgültig durch [2, 10]. Im Jahr 2006 wurden Diagnosekriterien formuliert, in denen diesem Antikörper allerdings zunächst lediglich der Stellenwert eines Nebenkriteriums zugewiesen war [11], bis er 2015 zum zentralen Aspekt in der revidierten Fassung aufstieg [12]. Ähnlich der Multiplen Sklerose (ausgenommen die primär-progrediente Form) verläuft die NMO schubförmig-remittierend. Die klinische Remissionsrate der Krankheitsschübe ist häufig schlecht und führt nicht selten früh zu Rollstuhlpflichtigkeit, Inkontinenz und Erblindung [5, 13]. Besonders die im Rahmen der NMO häufig auftretenden Rückenmarksentzündungen haben eine ungünstige Prognose hinsichtlich ihrer klinischen Remission: Sie bilden sich nur in einem Fünftel der Fälle vollständig zurück [14]. So wird die schnelle Behinderungsprogression von NMO-Patienten hauptsächlich als rasche Ansammlung der im Laufe der Zeit häufig erworbenen, irreversiblen Residualsymptomatik von inkomplett remittierten Schüben erachtet [1, 5]. Epidemiologisch betrachtet ist das Geschlechterverhältnis noch mehr zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts verschoben (Verhältnis 9:1) als bei der Multiplen Sklerose (2-3:1) [1].

1.2.2 Biomarker

Aquaporin-4-Antikörper

In den Jahren 2004-2005 wurde der sehr krankheitsspezifische „NMO-Antikörper“ vom IgG-Typ entdeckt. Er richtet sich gegen Aquaporin-4-Wasserkanäle, die sich u.a. an Astrozytenfortsätzen befinden (s. Abb.1) [5, 15, 16]. Etwa 70-80% der NMO-Patienten sind nach den heute zur Verfügung stehenden Messmethoden positiv. Diese Entdeckung erwies sich als wertvolles Mittel, die NMO von anderen chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen – wie z.B. der Multiplen Sklerose – differenzieren zu können [10, 17-19]. Bezüglich des klinischen Verlaufs von seropositiven gegenüber seronegativen Patienten wurden Unterschiede beobachtet: In einer retrospektiven Analyse der Krankheitsverläufe von 175 NMO-Patienten stellte sich heraus, dass seropositive Patienten schwerere Schübe im Sinne von größerem Visusverlust bei Optikusneuritiden und stärkere Ausfälle der Muskelkraft bei motorischen Schüben sowie eine höhere spinale Läsionslast aufweisen. Interessanterweise gab es jedoch keinen signifikanten

Unterschied hinsichtlich des durchschnittlichen jährlichen Anstiegs des Behinderungsgrades. Andersherum erlitten seronegative Patienten signifikant häufiger bilaterale ON bzw. das gleichzeitige Auftreten von ON und LETM und wiesen häufiger einen monophasischen Verlauf auf [5]. Es existieren unterschiedliche Nachweismethoden für Aquaporin-4-Antikörper, wie z.B. indirekte Immunfluoreszenztests (IIF) und verschiedene Assays (ELISA, CBA & FACS) [20]. Die Konsens-Empfehlung lautet derzeit, zell-basierte Assays (CBA) zu verwenden [12].

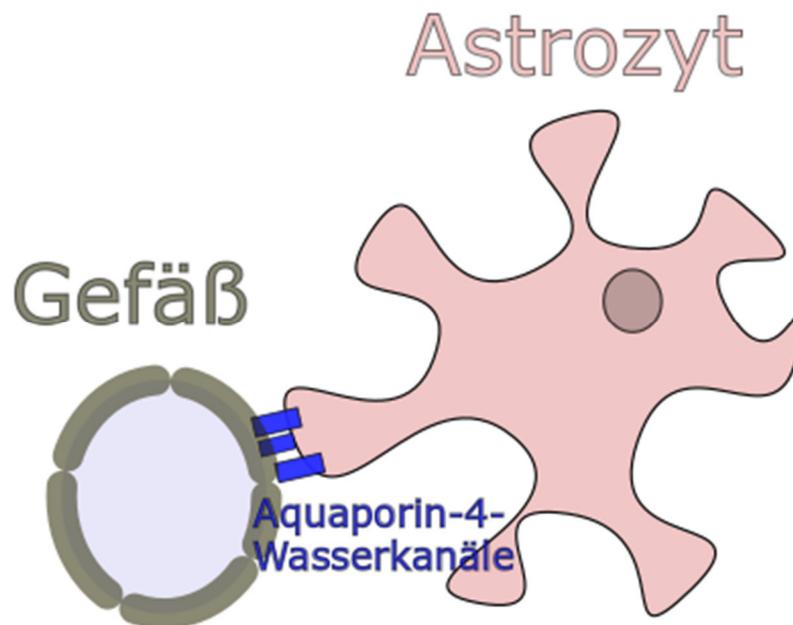


Abb.1: Lokalisation des Aquaporin-4-Wasserkanals. Der für die Neuromyelitis optica-Spektrumerkrankungen hochspezifische Autoantikörper ist gegen Aquaporin-4-Wasserkanäle gerichtet. Sie befinden sich an Astrozytenfortsätzen mit enger Lagebeziehung zum abluminalen Teil von Hirngefäßen

Oligoklonale Banden

Im weitesten Sinne stellen die so genannten oligoklonalen Banden (OKB) einen Biomarker für die Multiple Sklerose dar. Als Nachweismethode von intrathekalen IgG-Antikörpern, welche von Plasmazellen produziert werden, sind sie ein wichtiges diagnostisches Mittel bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen [21]. Sie haben einen besonders hohen Stellenwert in der Diagnosefindung der Multiplen Sklerose, wobei sie zur definitiven Diagnosestellung nicht gefordert werden [22]. 90-95% der MS-Patienten

sind positiv für oligoklonale Banden im Liquor, jedoch können sie auch im Rahmen von anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen, exemplarisch ZNS-Vaskulitiden, Neurosarkoidose, infektiös-entzündliche ZNS-Erkrankungen, ZNS-Lymphomen oder Lupus mit ZNS-Beteiligung nachgewiesen werden. Ihr Vorkommen bei Neuromyelitis optica - Spektrumerkrankungen ist ebenfalls beschrieben [23]. In einer Vergleichsstudie zwischen MS- und NMO-Patienten fanden sich in 97% der MS-Kohorte positive oligoklonale Banden im Liquor, welche alle im längerfristigen Verlauf nachweisbar blieben, bei den NMO-Patienten waren die OKB in lediglich 27% der Patienten positiv, und in allen diesen Fällen waren sie im Verlauf nicht mehr nachweisbar [24]. In einer anderen Analyse von 89 NMOSD-Patienten fanden sich liquordiagnostisch in nur 16.4% isolierte positive oligoklonale Banden [16]. Somit sollten auch im Verlauf wiederholt nachweisbare OKB an der Diagnose einer AQP4-Ak-negativen NMO Zweifel aufkommen lassen.

Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper

Der *Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper* ist gegen die ausschließlich im ZNS auf Oligodendrozyten und Myelin befindlichen Glykoproteine (MOG) gerichtet. Sein Stellenwert innerhalb der NMOSD ist zum aktuellen Kenntnisstand ungewiss. Als erwiesen gilt seine Rolle in demyelinisierenden Krankheitsprozessen, die in manchen Verläufen auch die Diagnosekriterien einer AQP4-Ak-negativen NMOSD erfüllen; jedoch hat man bereits Hinweise auf relevante Unterschiede hinsichtlich klinischer und bildgebender Befunde entdeckt [25-27]. Des Weiteren werden Anti-MOG-Antikörper regelmäßig in pädiatrischen Patienten mit akuter demyelinisierender Enzephalomyelitis nachgewiesen [28]. Ob es sich also um eine Unterform der NMOSD oder eine gänzlich eigenständige Krankheitsentität handelt, ist derzeit nicht abschließend definiert, sodass in dieser Arbeit Anti-MOG-Antikörper-positive entzündliche ZNS-Erkrankungen *nicht* als Teil der NMO[(SD), s.u.], sondern als separate Krankheitsentität betrachtet und daher ausgeklammert werden.

1.2.3 Von NMO zu NMOSD

Da mit der Entdeckung des Aquaporin-4-Antikörpers (AQP4-Ak) nun ein spezifischer Biomarker zur Verfügung steht, wurde in den letzten Jahren zunehmend evident, dass

das klinische Bild einer NMO vielseitiger ist, als damals angenommen, und sich nicht nur auf Optikusneuritiden und Myelitiden beschränkt. So wurden AQP4-Ak auch bei Patienten mit Area postrema- oder diencephalen Syndromen nachgewiesen, außerdem auch in Fällen mit klinischen Zeichen, die auf eine Schädigung der periependymalen Hirnstammregionen hindeuteten. Letztendlich wurde eine Gruppe der so genannten NMO-Spektrumerkrankungen (NMOSD) definiert, die nun die klassische Diagnose / den Terminus „NMO“ ablösen sollten [12, 29].

1.2.4 Diagnosestellung

Zur Diagnosefindung der NMOSD werden üblicherweise Krankheitsanamnese, klinische Präsentation, Liquor- und Serodiagnostik sowie bildgebende Verfahren herangezogen, wobei die Testung auf Aquaporin-4-Antikörper mittlerweile zum zentralen Aspekt für die Diagnosestellung geworden ist. Gelingt deren Nachweis, ist der Weg zur definitiven Diagnose gemäß den aktuell gültigen Kriterien kurz. Im Laufe der letzten Jahre durchliefen die Diagnosekriterien der NMO(SD) mit zunehmend besserer Charakterisierung dieser seltenen Erkrankung mehrere durchgreifende, teilweise inhaltlich fast gegensätzlich anmutende Änderungen. Galt beispielsweise 1999 & 2006 noch die *Abwesenheit* von zerebralen Läsionen, die auch im Rahmen einer MS vorkommen könnten, als unterstützendes Neben- bzw. Hauptkriterium zur Diagnosefindung, würde gemäß der aktuell gültigen, 2015 revidierten Fassung der alleinige *Nachweis* einer zerebralen Läsion (als eine aus sechs möglichen geforderten Lokalisationen) zur endgültigen Diagnosestellung einer NMOSD für AQP4-Ak positive Patienten führen [11, 12, 30]. Insgesamt ist mit den 2015 revidierten Konsensuskriterien bei AQP4-Ak-Positivität der Weg zur definitiven Diagnose schneller und unkomplizierter als in der Vergangenheit. Umgekehrt bemerkt man schnell die Wichtung der AQP4-Ak-Testung an der Komplexität bzw. des Umfangs der Kriterien für negativ getestete Individuen bzw. derer, deren Serostatus unklar, oder keine Testung verfügbar ist. In diesem Fall öffnet sich u.a. eine ganze zusätzliche Kategorie mit speziellen MRT-Nebenkriterien [12]. Zusammengefasst werden in den 2015 revidierten Diagnosekriterien klinische Kerncharakteristika definiert, die neben den klassischen Manifestationen ON und LETM auch Area postrema Syndrome (ApoS), Hirnstammsyndrome, diencephale Syndrome und symptomatische zerebrale Syndrome auf dem Boden einer NMOSD-typischen Hirnläsion umfassen. Es wird zwischen

NMOSD *mit* und *ohne* Nachweis von AQP4-Ak unterschieden. Für erstgenannte Diagnose reicht – den Ausschluss der möglichen Differentialdiagnosen vorausgesetzt – neben der positiven Testung auf AQP4-IgG *ein* klinisches Kerncharakteristikum, sodass es somit mittlerweile möglich ist, selbst ohne die namensgebenden und früher krankheitsdefinierenden Optikusneuritiden und Myelitiden zur Diagnose einer definitiven NMOSD zu kommen. Für die seronegative Diagnose wird das Vorliegen von *zwei verschiedenen* Kerncharakteristika gefordert, die klinisch jeweils als mindestens ein Schubereignis apparent geworden sein und zusätzlich bestimmte MRT-Nebenkriterien erfüllen müssen. Auch hier wird der Ausschluss anderer in Frage kommender Erkrankungen vorausgesetzt.

NMOSD Diagnosekriterien für erwachsene Patienten (2015 revidierte Fassung) [12]

Für positiven AQP4-Ak-Status

1. Mindestens ein klinisches *Kerncharakteristikum* (s.u.)
2. AQP4-IgG-Positivität (mit bestmöglicher Testmethode, zellbasierter Assay empfohlen)
3. Ausschluss anderer in Frage kommender Differentialdiagnosen

Für negativen oder unbekanntem AQP4-Ak-Status

1. Mindestens zwei als ein oder mehrere klinische Schübe apparent gewordene klinische Kerncharakteristika, die folgende Kriterien erfüllen:
 - a. Ein Kerncharakteristikum muss eine ON, LETM oder ein APoS sein
 - b. Räumliche Dissemination (Zwei unterschiedliche Kerncharakteristika)
 - c. Erfüllung der zusätzlichen MRT-Kriterien, sofern anwendbar
2. AQP4-Ak-Negativität (mit bestmöglicher Testmethode) oder nicht verfügbare Testung
3. Ausschluss anderer in Frage kommender Differentialdiagnosen

Kerncharakteristika

1. Optikusneuritis
2. Akute Myelitis
3. Area postrema Syndrom
4. Hirnstammsyndrom
5. Symptomatische Narkolepsie oder akutes diencephales Syndrom mit NMOSD-typischen MRT-Läsionen
6. Symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischer Hirnläsion

Zusätzliche MRT-Kriterien

1. Akute Optikusneuritis: Erfordert normales kraniales MRT / lediglich unspezifische Läsionen ODER Sehnerv mit T2-hyperintenser Läsion oder Kontrastmittel aufnehmender Läsion, die sich über die Hälfte der Sehnervenlänge erstreckt oder chiasmale Mitbeteiligung
2. Akute Myelitis: Erfordert intramedulläre MRT-Läsion, die sich über mindestens 3 Wirbelsegmente erstreckt ODER Myelonatrophie bei mit Myelitis in der Vergangenheit kompatibler Anamnese
3. Area postrema Syndrom: Erfordert dorsale Medulla (oblongata) / Area postrema Läsion
4. Akutes Hirnstammsyndrom: Erfordert periependymale Hirnstammläsion

1.2.5 Therapie

Behandlung des akuten Schubes

Unter Berücksichtigung des Schweregrades der akuten NMOSD-Krankheitsschübe werden diese normalerweise mittels mehrtägiger Hochdosissteroidbehandlungen therapiert oder benötigen bei Ausbleiben einer relevanten klinischen Besserung einer Behandlungseskalation im Sinne eines Plasmaaustausches [14]. Somit unterscheidet sich hier das therapeutische Regime im Vergleich zu einem akuten Krankheitsschub der Multiplen Sklerose, der wichtigsten Differentialdiagnose zur NMOSD, kaum - ganz im Gegensatz zu den zur Verfügung stehenden Langzeittherapien. In einer Analyse von 871 Schüben bei 185 NMOSD-Patienten zeigte sich eine Überlegenheit des Plasmaaustauschverfahrens gegenüber hochdosierter intravenöser Steroidbehandlungen hinsichtlich des klinischen Outcomes insbesondere bei Rückenmarksentzündungen [14].

Schubprophylaktische Dauertherapie

Langfristig betrachtet ist die frühe Initiierung einer aggressiven schubprophylaktischen Dauertherapie von besonderer prognostischer Bedeutung [31]. Die korrekte Diagnosestellung ist unumgänglich und entscheidend für die Aufstellung und ggf. Anpassung eines adäquaten Therapiekonzepts, da viele der bei der MS (der häufigsten Fehldiagnose) etablierten und wirksamen Präparate bei einer NMOSD nicht nur keinen Nutzen bringen, sondern sogar schaden können. Im Einzelnen scheinen sowohl die beiden geläufigen MS-Basistherapeutika Interferon- β und Glatirameracetat, als auch die häufig bei der MS eingesetzten Eskalationspräparate Fingolimod und Natalizumab sowie Alemtuzumab für NMOSD entweder wirkungslos oder ungünstig zu sein [32-37]. Man greift bei den NMOSD daher auf entweder klassische Immunsuppressiva wie z.B. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat oder Mitoxantron [38-41] zurück, oder bedient sich neuerer therapeutischer Ansätze wie z.B. Rituximab [42, 43] oder auch Tocilizumab [32, 44, 45]. Therapieprinzip ist derzeit jeweils die Prophylaxe von Krankheitsschüben. Sollte es zunehmend auch Hinweise für subklinische, fortschreitende Krankheitsaktivität geben, würde diese womöglich gerade auch für die therapeutischen Überlegungen zunehmender berücksichtigt werden, was die Wichtigkeit dieser Fragestellung unterstreicht.

1.2.6 Differentialdiagnosen

Multiple Sklerose

Die wichtigste Differentialdiagnose zu den Neuromyelitis optica - Spektrumerkrankungen stellt nach wie vor die Multiple Sklerose dar, die ebenfalls zur Gruppe der chronisch-entzündlichen, autoimmun vermittelten ZNS-Erkrankungen gehört [46, 47]. Es finden sich örtlich und zeitlich disseminierte ZNS-Läsionen, und der klinische Verlauf ist wie bei den NMOSD in den meisten Fällen schubförmig-remittierend [48]. Es können prinzipiell alle Stellen des ZNS betroffen sein, also auch die bei der NMOSD häufig im Fokus stehenden Regionen Myelon und Sehnerven [49]. Unterschiede finden sich neben der - soweit verstanden - unterschiedlichen Immunpathogenese auch hinsichtlich bevorzugt betroffener ZNS-Lokalisationen und einem klinisch häufig mit zunehmender Krankheitsdauer auftretendem sekundär-progredientem Krankheitsverlauf [47, 48, 50].

Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)

Diese akute, multifokale entzündliche ZNS-Erkrankung kann sowohl mit (auch bilateralen) Optikusneuritiden [51] als auch langstreckigen Myelitiden [52] einhergehen. Im Vergleich zu NMOSD tritt diese Erkrankung häufiger im Kindesalter auf und präsentiert sich meistens polysymptomatischer. Häufig treten Wesensveränderungen oder Vigilanzstörungen auf [53, 54].

Neurosarkoidose

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse rheumatisch-entzündliche Systemerkrankung, die neben Lunge, Auge, Haut und Lymphknoten auch das zentrale Nervensystem befallen kann. Es sind dann bevorzugt Rückenmark (LETM) und Sehnerven (ON) betroffen [55-57]. Zur sorgfältigen Differenzierung sollte das „angiotensin converting enzyme“ (ACE) im Serum bestimmt und nach systemischen Sarkoidose-Manifestationen gesucht werden. Hierfür geeignet sind z.B. Röntgen- bzw. CT-Thorax- / FDG-PET- / Untersuchungen sowie makroskopische Begutachtung der Haut und ophthalmologische Vorstellungen [58, 59]. Bei reinen ZNS-Manifestationen weisen

Sarkoidose-assoziierte LETM im Gegensatz zu NMOSD neben einer ACE-Erhöpfung im Serum oft eine über 2 Monate anhaltende Kontrastmittelaufnahme auf, welche sich auch häufig über 2 und mehr Wirbelkörpersegmente erstreckt [56].

Neuroloues

Diese sexuell übertragbare, durch das Spirochät *Treponema pallidum* hervorgerufene Infektionskrankheit kann neben multiplen anderen Organbeteiligungen in späteren Stadien ebenfalls das ZNS befallen und sich sowohl als Optikusneuritis (bzw. Optikusperineuritis) als auch in seltenen Fällen in Form einer LETM manifestieren. Die Diagnosestellung erfolgt anhand serologischer Testungen [60-64].

Biotinidasemangel

Es finden sich in der Literatur mehrere Fälle von Patienten mit *Biotinidasemangel*, die sowohl langstreckige Myelopathien als auch ein- bzw. beidseitige Visusminderungen /-verluste in klinischen Episoden erlitten, die nicht von Schüben einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung differenziert werden können [65-67]. Zwar tritt diese Krankheitsentität für gewöhnlich im Kindesalter erstmalig in Erscheinung, die Erstmanifestation kann jedoch ebenso als „late onset“-Variante im Erwachsenenalter klinisch apparent werden [66-68]. Gerade in Ländern, bei denen die Testung auf Biotinidasemangel nicht im Neugeborenencreening erhalten ist, sollte ebendas eine differentialdiagnostische Überlegung wert sein.

Foix-Alajouanine-Syndrom

Die im Rahmen des *Foix-Alajouanine-Syndroms* auftretende Myelopathia necrotisans kann eine langstreckige Myelitis, wie sie im Rahmen von NMO-Spektrumerkrankungen auftritt, bildgebend und klinisch imitieren [69]. Es handelt sich hierbei um eine vaskuläre Myelopathie, die durch Gefäßmalformationen wie z.B. arterio-venöse Fisteln vorrangig aufgrund eines venösen Rückstaus zustande kommt [70]. Die korrekte Diagnosestellung ist auch hier nicht zuletzt aufgrund des therapeutischen Prozedere (Embolisation oder Operation) von enormer Wichtigkeit, insbesondere da die Prognose (nur) bei rascher Behandlung gut ist [71].

ZNS-Lymphome

Eine Unterscheidung zwischen primären ZNS-Lymphomen und NMOSD kann aufgrund einiger Aspekte problematisch sein. So können hierbei längsausgedehnte Myelopathien ohne aufgetriebene Morphologie imponieren, welche für tumoröse Prozesse sprächen, die zudem klinisch und bildgebend steroidresponsiv sein können. Biopsien nach erfolgter Steroidgabe können falsch negativ sein. ZNS-Lymphome sind allerdings typischerweise nur temporär steroidresponsiv und weisen eine lange, teils Monate anhaltende Kontrastmittelaufnahme auf [72-75].

Andere

Die oben genannten Differentialdiagnosen sind exemplarisch für akut- und chronisch-, autoimmun-/ rheumatisch- und infektiös-*entzündliche, vaskuläre, neoplastische* und *genetische* Krankheitsentitäten ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Für differentialdiagnostische Überlegungen ebenfalls erwähnenswert sind außerdem (in keiner spezifischen Reihenfolge) Systemischer Lupus Erythematodes (SLE) mit ZNS-Beteiligung, M. Behçet, Lebersche hereditäre Optikusatrophie, idiopathische ON bzw. Myelitis sowie Infektionen mit Herpes-, Entero- und humanen T-lymphotropen Viren, Tuberkulose, Borrellien, Mykoplasmen und Pneumokokken sowie spinale Tumoren, Wernicke-Enzephalopathie und B₁₂-Hypovitaminose [20, 30, 76].

Es wird deutlich, wie wichtig eine sorgfältige und bedachte Herangehensweise ist, um die korrekte Diagnose zu stellen.

1.3 Optikusneuritiden bei NMOSD vs. MS

Wie im vorherigen Abschnitt beleuchtet, können Sehnerven im Rahmen unterschiedlichster Krankheitsentitäten einer Entzündung ausgesetzt sein. In der Praxis ist aufgrund der innerhalb der entzündlichen ZNS-Erkrankungen hohen Prävalenz der Multiplen Sklerose deren Abgrenzung zu NMOSD besonders wichtig. Beide dieser chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen gehen häufig mit Entzündungen der Sehnerven einher und weisen diese auch häufig als Erstsymptom auf [1, 77]. Es gibt aber zahlreiche Hinweise, dass sie je nach zugrundeliegender Krankheitsentität unterschiedlich charakterisiert werden können. Insbesondere bei AQP4-Ak-negativen Patienten könnte sich diese Differenzierung für die korrekte Diagnosestellung bewährt

machen. In einer Vergleichsstudie zwischen radiologischen Befunden von Sehnervenentzündungen bei MS und NMOSD zeigten sich für letztgenannte signifikant häufigere chiasmale Beteiligungen sowie Affektionen des Tractus opticus. Generell waren die Läsionen bei NMOSD-ON im Mittel doppelt so ausgedehnt (26mm vs. 13mm) und die Zahl involvierter Sehnervensegmente war im Mittel höher (3 vs. 1). Nach Begutachtung durch einen für die finale Diagnose geblindeten Radiologen zeigte sich für die Kriterien bilaterales Auftreten, Affektion von 3 oder mehr Sehnervensegmenten, chiasmale Beteiligung, Affektion des Tractus opticus und Abwesenheit von MS-typischen kranialen Läsionen eine Sensitivität von 69% für die Diagnosestellung NMOSD bei einer Spezifität von 97% [78]. MR-tomographisch zeigen NMOSD-Optikusneuritiden in den diffusionsgewichteten Sequenzen einen signifikant niedrigeren ADC-Wert (gemessen im 3T-MRT) als bei der MS [79]. In anderen Studien führten Sehnervenentzündungen im Rahmen von NMOSD häufiger zu einer ausbleibenden Signalantwort in den visuell evozierten Potentialen [80, 81].

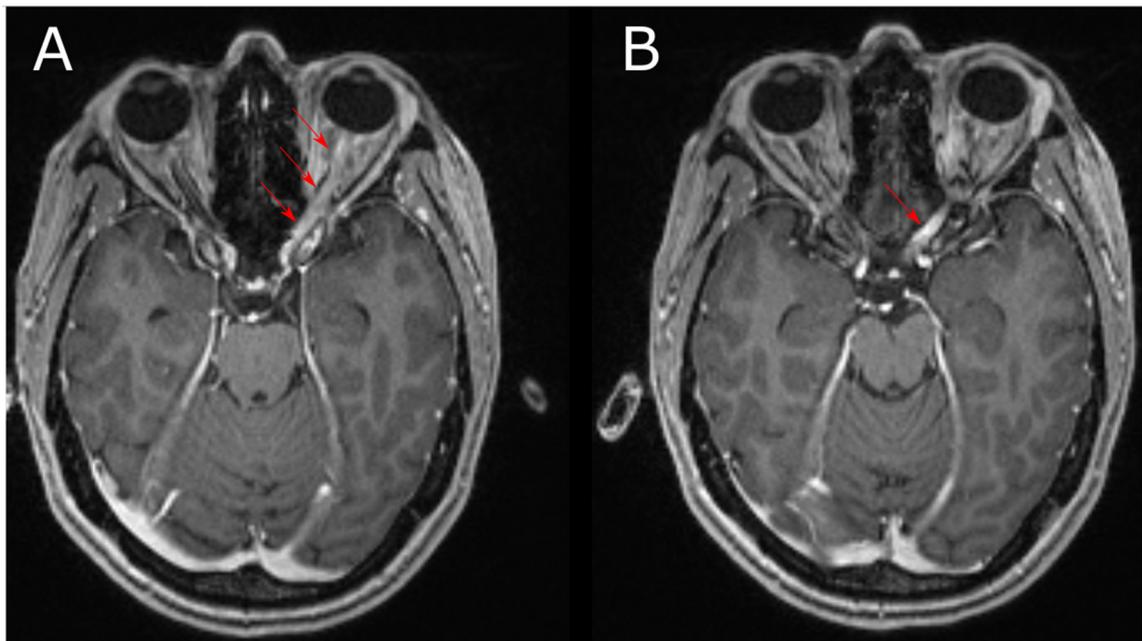


Abb.2: Axiales MR-Tomogramm einer floriden Optikusneuritis bei einer Patientin mit NMOSD. Gut zu erkennen in A ist die langstreckige Auftreibung des linken Sehnervs mit Kontrastmittelaufnahme (im Bild hyperintens) als Ausdruck einer Störung der Blut-Hirn-Schranke durch Entzündung. B veranschaulicht aus derselben Bildserie die Affektion bis zum distalen Abschnitt des Chiasma opticum, welcher bei Sehnerventzündungen im Rahmen z.B. einer Multiplen Sklerose üblicherweise nicht befallen ist. [Quelle: Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf, mit freundlicher Genehmigung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Antoch am 06.12.2017]

1.4 Evidenz für chronisch-progrediente, subklinische Krankheitsaktivität in NMOSD

Hauptaspekt dieser Arbeit ist die Detektion subklinischer Krankheitsaktivität bei NMOSD. In nahezu allen Fällen verläuft die NMOSD schubförmig-remittierend mit einer konsekutiven Ansammlung von residuellen klinischen Beeinträchtigungen, welche die Krankheitsaktivität jenseits der akuten Krankheitsschübe verschleiern könnten [1, 82]. Zum aktuellen Forschungsstand ist bei den NMOSD sehr wenig über chronische subklinische Krankheitsprozesse, welche sich - wie bei den chronisch-progredienten Formen der MS - unabhängig von akuten Krankheitsschüben abspielen und zu einer Behinderungsprogression führen könnten, bekannt, jedoch gibt es diverse Indizien dafür. MRT-Studien konnten beispielsweise bei NMOSD-Patienten ohne vorausgegangener Myelitis / Myelonläsion (klinisch und bildgebend) in der Anamnese eine spinale Atrophie nachweisen [83]. In einer anderen Studie wurden Gehirne von NMOSD-Patienten MR-tomographisch untersucht, die unter fortschreitenden kognitiven Defiziten litten. Im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe fanden sich keine makroskopisch sichtbaren, signifikanten Unterschiede, wie z.B. Hinweise auf abgelaufene oder aktive fokale Entzündungen [84]. In einer Querschnittsstudie, in der 61 NMOSD-Patienten mittels visuell evozierter Potentiale untersucht wurden, fanden sich P100-Latenzverzögerungen, auch in Augen ohne vorausgegangener Sehnerventzündung [85], was eine subklinische entzündliche Affektion der Sehnerven impliziert. Ebenso konnte via optischer Kohärenztomographie (OCT) eine Ausdünnung der fovealen retinalen Nervenfaserschichten in Augen ohne vorausgegangener Sehnerventzündung nachgewiesen werden [86]. Auch hier interpretierten die Autoren diese Befunde als mögliche Folge subklinischer Krankheitsaktivität.

1.5 Die Neuromyelitis optica - Studiengruppe (NEMOS)

Im Februar 2008 gegründet, stellt die so genannte Neuromyelitis optica - Studiengruppe (NEMOS) einen wichtigen Zusammenschluss neurologischer Universitätskliniken, Lehrkrankenhäuser und interessierter niedergelassener Neurologen zur Erforschung der Neuromyelitis optica - Spektrumerkrankungen in Deutschland dar [31].

Erklärte Ziele sind

1. Vernetzung wissenschaftlicher Aktivitäten zur NMO für Ärzte und Patienten
2. Erfassung von gesicherten und vermuteten NMO-Fällen
3. Sammlung von Biomaterial von NMO-Patienten
4. Initiierung gemeinsamer Therapiestudien
5. Entwicklung und Veröffentlichung von Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie [87]

Auf diese Weise erleichtert sich der Zugriff auf krankheitscharakterisierende Daten enorm. In dieser Arbeit wurden Patienten aus dem NEMOS-Netzwerk untersucht.

1.6 Visuell evozierte Potentiale

1.6.1 Übersicht

Visuell evozierte Potentiale (VEP), die in den frühen 1960ern etabliert wurden, stellen eine objektive und reproduzierbare Messmethode dar, die die elektrische Leitfunktion der Sehbahn untersucht und am sensitivsten Pathologien der prächiasmalen Abschnitte erfasst [88], wie beispielsweise Retrobulbärneuritiden. VEP sind letztendlich elektrische Reizantworten - typischerweise auf eine monokuläre Photostimulation - die vom visuellen Kortex via Elektroenzephalographie von okzipital angebrachten Elektroden abgeleitet und aufgezeichnet werden [3]. Etabliert hat sich sowohl im klinischen Alltag als auch wissenschaftlich der sog. „Schachbrett-Test“, bei dem monokulär panperimetrisch komplementäre Schwarz/Weiß-Schachbrettmuster zur Stimulation benutzt werden (sog. ffVEP). Ein typisches Antwortpotential des ffVEP ist triphasisch mit einem prominenten positiven Ausschlag um ca. 100ms nach Stimulation (P100) mit vorausgehenden (N75) und nachkommenden (N140) Negativauschlägen (Vgl. Abb. 3). Eine Amplitudenreduktion findet sich ähnlich anderer elektrophysiologischer Verfahren zur Messung der Nervenfunktion vorrangig bei axonalem Schaden oder als Folge eines Leitungsblockes, wohingegen eine Latenzverzögerung eher auf demyelinisierende Prozesse schließen lässt [89]. Prinzipiell weisen ffVEP-Messungen eine gute Reproduzierbarkeit auf. Innerhalb eines Monats unterscheiden sich die Ergebnisse von wiederholt durchgeführten VEP-Messungen an denselben Patienten bzw. Probanden

nicht signifikant voneinander. Dies wurde sowohl bei gesunden Kontrollpersonen, als auch bei von einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung (MS) betroffenem Patientenkollektiv in einer Studie gezeigt [90]. Es spielte hierbei keine Rolle, ob in der Vergangenheit auf einem zu messenden Auge eine Sehnerventzündung abgelaufen war oder nicht. Die in dieser Arbeit verwendeten VEP-Daten sind ausschließlich Resultate aus ffVEP-Messungen.

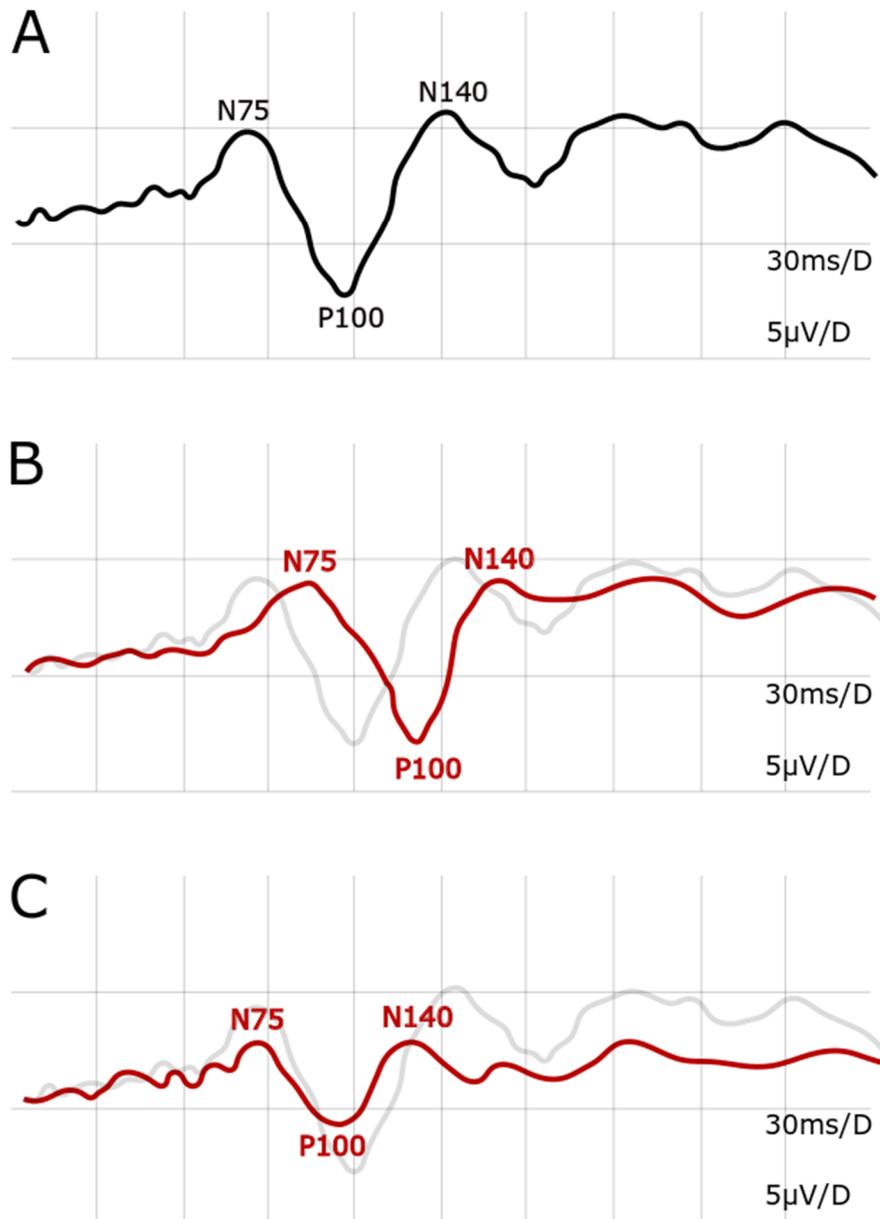


Abb. 3: Standard „pattern-onset fullfield VEP“-Potential. Gut erkennbar sind erster Negativauschlag (N75), der Positivausschlag (P100) sowie der späte Negativauschlag (N140) in **A**. **B** veranschaulicht eine verlängerte P100-Latenz. In **C** ist die P100-N140-Amplitude reduziert. *Abkürzungen: Ms/D = Millisekunden / Division (x-Wert); µV/D = Mikrovolt / Division (y-Wert)*

1.6.2 ffVEP bei Patienten mit Sehnervenentzündung und Multipler Sklerose

In der akuten Phase einer ON lässt sich in den ffVEP oft eine vorübergehende Amplitudenreduktion nachweisen, die sich nach einigen Wochen wieder normalisiert oder zumindest teilremittiert. Manchmal werden im Rahmen schwerer ON reversible komplette Leitungsblöcke mit fehlenden Potentialen beobachtet. Eine persistierende signifikante Latenzverzögerung der visuell evozierten Potentiale wurde bei Patienten, die eine Optikusneuritis isoliert oder im Rahmen einer Multiplen Sklerose erlitten im Vergleich zu gesunden Kontrollen bereits in den frühen 1970ern beschrieben, auch nach Erholung des Visus [91, 92]. Persistierende Amplitudenreduktionen sind mit einer Visusminderung, Ausdünnung der retinalen Faserschichten im OCT sowie Optikusatrophie assoziiert [93, 94]. Bei MS Patienten ohne ON in der Vorgeschichte weisen subklinische VEP Latenzverzögerungen in Einklang mit bildgebenden und histopathologischen Studien auf Krankheitsaktivität auch in Phasen der klinischen Stabilität hin [95]. Der frühe Nachweis pathologischer P100-Latenzverzögerungen korrelierte bei einer Sehnerventzündung interessanterweise auch mit einem *axonalen* Schaden, der mittels OCT objektiviert werden konnte [96]. In einer kürzlich (05/2017) veröffentlichten Longitudinalstudie, in der 100 MS-Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren jährlich u.a. VEP-Messungen erhielten, nahm die P100-Latenz im Durchschnitt um 1,540 Millisekunden pro Jahr (ms/y) zu [97].

1.6.3 ffVEP bei Patienten mit NMOSD

Die pathophysiologische Ähnlichkeit zur Multiplen Sklerose mit der Prädilektionsangriffsstelle Sehnerv legt VEP-Veränderungen auch bei Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen nahe. Diese Annahme findet Bestätigung in der Literatur: Laut einem Fallbericht sei es pathologischen VEP-Messungen alleine gelungen, bei einer Patientin den Weg zur korrekten Diagnosestellung einer Neuromyelitis optica Spektrumerkrankung zu ebnet. Sie hätte lediglich über unspezifische visuelle Einschränkungen geklagt, aber alle anderen klinischen und medizintechnischen ophthalmologischen Untersuchungen seien unauffällig gewesen. Eine beidseitige

Verzögerung der P100-Latenzen in den visuell evozierten Potentialen führte in der Konsequenz letztendlich anhand weiterer Untersuchungen zur Diagnose einer AQP4-Ak-positiven NMOSD [98]. Eine Querschnittsanalyse von 61 NMO bzw. NMOSD-Patienten verglichen mit einer alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe zeigte ein der MS ähnliches Muster der VEP mit verzögerten Latenzen und normalen Amplituden, die eine Demyelinisierung der Sehbahn implizieren. Teilweise wiesen Patienten mit lediglich einer isolierten LETM ohne ON in der Vergangenheit verzögerte P100-Latenzen in den VEP auf, die auf subklinische Krankheitsaktivität hinweisen könnten [85]. Eine andere Studie zeigte gegensätzliche Ergebnisse: Von 38 untersuchten NMOSD-Augen wiesen lediglich 2 (5.3%) die der MS ähnliche Konstellation auf. Neben 18 (47.4%) Augen, welche gar keine Reizantwort generierten, zeigte der Rest von 13 (34.2%) Augen ein eigenständiges Muster mit reduzierten Amplituden und normalen Latenzen [81].

Eine longitudinal ausgerichtete Studie ist bislang nicht in der Literatur zu finden.

1.7 Ziele der Arbeit

1.7.1 Übersicht

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit richtet sich auf die Untersuchung etwaig vorliegender subklinischer Krankheitsaktivität bei Patienten mit NMOSD. Gezielt im Fokus steht also, ob es Hinweise für fortschreitende pathologische Prozesse jenseits von objektivierbaren Krankheitsschüben gibt. Nachweismethode der Wahl sind hierbei die visuell evozierten Potentiale, die pathologische Prozesse im Bereich der Sehnerven hervorragend abbilden [88]. Sehnerven sind Prädilektionsstellen für Krankheitsaktivität bei den NMOSD und spiegeln auch bei der MS entzündliche Aktivität wider [4, 88]. Im Detail sollen in dieser Arbeit die im Folgenden aufgeführten Analysen durchgeführt werden:

1.7.2 Longitudinale Analyse der Dynamik der P100-Parameter über die Zeit

Um sowohl primäre Krankheitsprogression, die mit einer Affektion des visuellen Systems unabhängig von Krankheitsschüben einhergeht, als auch sekundäre neurodegenerative Prozesse nach einer vorausgegangenen ON bei NMOSD-Patienten nachweisen zu können, werden in dieser Arbeit umfangreiche, multizentrisch erhobene Daten visuell evozierter Potentiale bei Patienten mit NMO-Spektrumerkrankungen analysiert. Die Analyse ist – anders als bei den bislang veröffentlichten Querschnittsstudien – longitudinal, d.h. es wird die Entwicklung der VEP-Parameter über die Zeit begutachtet. Hierbei wird anhand der verschiedenen Messzeitpunkte eine feste Änderungsrate sowohl der P100-Latenzen als auch der P100-N140-Amplituden für jedes einzelne für die Analyse geeignete Auge ermittelt.

Anhand der bislang in der Literatur veröffentlichten Indizien zur subklinischen Krankheitsaktivität bei NMOSD wäre im Mittel eine Zunahme der P100-Latenzen und womöglich auch eine Abnahme der Amplituden über die Zeit im Kollektiv aller in dieser Arbeit zur Beantwortung der Fragestellung geeigneten Augen zu erwarten [81, 85].

ON-Augen vs. NON-Augen

Interessant und wichtig ist hierbei die Differenzierung bzw. der Vergleich zwischen denjenigen Augen, welche bereits eine Sehnervenentzündung in der Vergangenheit erlitten haben („ON-Augen“) mit denen, bei denen dies nicht der Fall ist („NON-Augen“). Sollte sich beispielsweise zeigen, dass sich nur bei ON-Augen die VEP-Parameter über die Zeit verschlechtern, wäre dies anders zu interpretieren (möglicherweise nur ein Effekt sekundärer Degeneration) als bei etwaigem Nachweis der gleichen Verschlechterung bei NON-Augen (primärer Effekt von schleichender Krankheitsaktivität).

Analysen zur Evaluation des Einflusses des transchiasmalen Übertritts

Ebenfalls soll ein Fokus auf Augen gelegt werden, deren kontralaterale Pendant während des Untersuchungszeitraums eine Sehnerventzündung erlitten („CON-Augen“), um den Einfluss der oben näher beschriebenen, bei den NMOSD häufig

anzutreffenden chiasmalen Beteiligungen und somit möglichem transchiasmalen Übertritt bei Sehnervenentzündungen auf die Gesamtmessung zu explorieren. Sie sollen mit dem Kollektiv der anderen Augen, welche die Einschlusskriterien erfüllen, und weder selbst noch deren kontralaterale Partner-Augen von einer ON zum Beobachtungszeitraum betroffen waren („NOCON-Augen“) hinsichtlich ihrer Latenz- bzw. Amplitudenveränderung über die Zeit verglichen werden.

1.7.3 Messungen ohne Reizantwort

Eine ausbleibende Reizantwort (RA) in den VEP-Messungen ist Ausdruck einer schweren Schädigung der Sehbahn (Abb. 4). Sie kann sowohl Ausdruck eines reversiblen Leitungsblockes oder einer irreversiblen Schädigung sein [93, 94]. Eine für die numerische Erfassung der Dynamik notwendige Quantifizierung der Latenz bzw. Amplitude, die mit der stetigen Intervallskalierung kongruent wäre, ist in diesen Fällen nicht mehr möglich. Daher können einige Augen in den oben genannten, geplanten statistischen Tests nicht mitberücksichtigt werden, sofern es nicht mindestens zwei andere Messzeitpunkte desselben Auges mit abgrenzbarer Reizantwort gibt. Prinzipiell sollen Augen, die keine Reizantwort in mindestens einer VEP-Messung lieferten, in dieser Arbeit gesondert kategorisiert werden. Konkret ist die Exploration von Häufigkeiten und Risikostratifizierung geplant. In der Literatur sind bereits häufig ausbleibende Reizantworten bei NMOSD-Augen beschrieben [81].

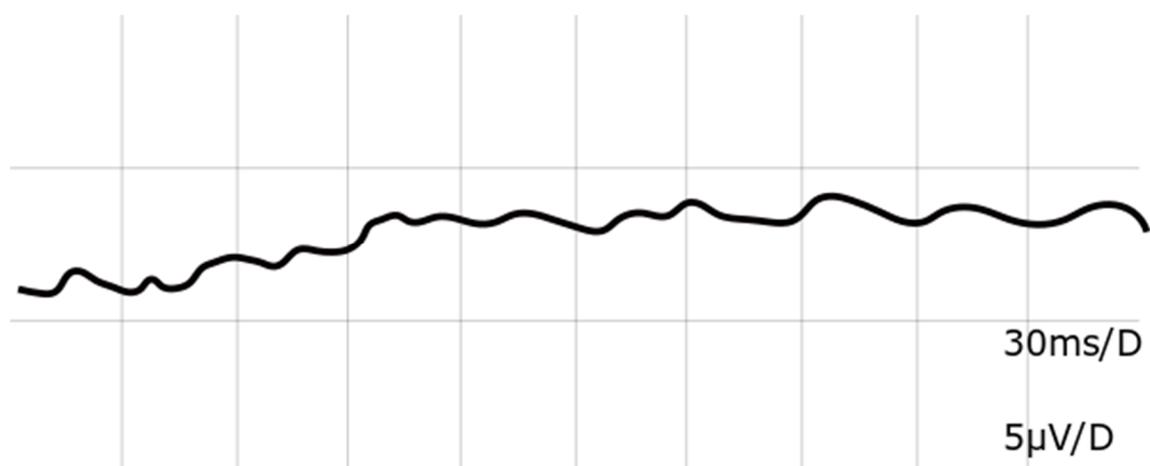


Abb.4: Beispiel einer ausbleibenden Reizantwort in den visuell evozierten Potentialen. N75, P100 und N140 können hier nicht sinnvoll von der Grundlinie abgegrenzt werden. *Abkürzungen:* Ms/D = Millisekunden / Division (x-Wert); μ V/D = Mikrovolt / Division (y-Wert)

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Alle für diese Arbeit notwendigen Schritte sind durch die Zusage der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im entsprechenden Ethikvotum (ST.-NR. 3419; 12.01.2011) abgedeckt.

2.2 Datenerhebung

Es wurden zunächst alle vorliegenden, pseudonymisierten VEP-Daten von Patienten mit NMOSD aus der Datenbank der Neuromyelitis optica - Studiengruppe, einer multizentrischen deutsch-österreichischen Studiengruppe, identifiziert. So wurden aus den jeweiligen Universitätskliniken bzw. Lehrkrankenhäusern von Berlin, Bochum, Göttingen, Hamburg, Hannover, Heidelberg, Jena, München, Münster, Rostock, Sande, Stralsund, Ulm, Wien und Würzburg Daten zusammengetragen, die den Fundus der aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf erhobenen Daten ergänzten. Die Daten beinhalten vorrangig Messergebnisse aus VEP-Messungen, die im Rahmen der klinischen Versorgung der Patienten stattgefunden haben, gepaart mit klinischen und epidemiologischen Angaben. Die Parameter zu den einzelnen Patienten sind nicht nach einem wissenschaftlich standardisierten Schema erhoben worden, sodass z.B. Anzahl und Datum sowie zwischenliegende Intervalldauer der jeweiligen Messzeitpunkte sehr variabel und manche Angaben unvollständig sind. Jede/r Patient/in hat sein/ihr schriftliches Einverständnis zur Benutzung, wie es sie für diese Arbeit erforderlich macht, der von ihm/ihr für die NEMOS-Gruppe erhobenen Daten gegeben.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Kategorisch

Zur sinnvollen Erhebung einer Änderungsrate bzgl. der Leitfähigkeit der Sehbahn über die Zeit bzw. der Erfassung einer Dynamik sollte der Beobachtungszeitraum für die

geplante longitudinale Analyse weder zu kurz sein, weil dann die Gefahr besteht, subtil und langsam ablaufende Prozesse mit den heutzutage zur Verfügung stehenden Mitteln nicht nachweisen zu können, noch sollte ein zu großer zeitlicher Abstand gefordert werden, der zum einen die Fallzahl erniedrigt und zum anderen Daten aussparen könnte, die bereits für die Auswertung relevant wären. Der zu erfüllende Mindestbeobachtungszeitraum wird in dieser Arbeit auf mindestens 3 Monate zwischen erstem und letztem durchgeführten VEP festgelegt. Diese Festlegung stützt sich auf die in der Literatur zu findenden Angaben der Möglichkeit eines bedeutsamen Nachweises einer Veränderung nach 2-3 Monaten bzw. den für als sinnvoll erachteten follow-up Termin nach 3 Monaten in Nervenleit-, VEP- und Visofunktionsstudien [99-107] und die Tatsache, dass umgekehrt die Reproduzierbarkeit des gleichen Ergebnisses einer ffVEP-Messung innerhalb eines Monats in einer Studie gegeben war [90]. Es wurden außerdem nur erwachsene Patienten (>18 Jahre) berücksichtigt. Relevante Augenerkrankungen, die eine VEP-Messung beeinflussen könnten (wie z.B. Katarakt [108]), sowie das Vorliegen einer zusätzlichen Autoimmunerkrankung führten ebenfalls zum Ausschluss. Patienten, deren angegebene finale Diagnose lediglich „Anti-MOG-Ak positiv“ lautete, wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt, da eine allein vorliegende Anti-MOG-Ak-Positivität nicht die Diagnose einer NMOSD sichert, auch wenn beide Krankheitsentitäten eine große Ähnlichkeit aufweisen können [25]. MS und NMOSD weisen z.B. ebenfalls eine hohe Ähnlichkeit auf, sind aber wie oben aufgeführt unbedingt voneinander abzugrenzen. Lediglich Daten zu Patienten, die die 2015 revidierten NMOSD-Konsensuskriterien oder die strengeren 2006 revidierten Wingerchuk NMO-Kriterien erfüllen, wurden zur Auswertung herangezogen. Patienten, deren Verlaufsmessungen mit unterschiedlichen Messmethoden (z.B. mit einer „Blitz-Brille“) durchgeführt wurden, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.3.2 Spezifisch

Floride Sehnervenentzündungen führen zu einer teils drastischen, aber oft auch lediglich vorübergehenden Verschlechterung der Sehnervenleitfähigkeit, die sich dann sowohl auf die P100-Latenz als auch auf die Amplitude niederschlagen kann [91, 92]. Da die Analyse der subklinischen Krankheitsaktivität in dieser Arbeit auf der Beobachtung der Funktion der Sehbahn über die Zeit fußt, stellen floride Sehnervenentzündungen, die in ihrer Akutphase gewaltigen Einfluss auf die Messdaten nehmen, einen signifikanten

Störfaktor auf die statistischen Auswertungen dar (Vgl. auch Abb. 6). Somit werden für die longitudinalen Analysen der Hauptfragestellung alle Augen ausgeschlossen, die innerhalb des Messzeitraumes oder innerhalb 6 Monate vor der ersten Messung unter einer dokumentierten floriden Sehnervenentzündung litten oder die Zeitpunkte abgelaufener Sehnervenentzündungen - bzw. deren Statthaben überhaupt - unbekannt sind. Für andere Häufigkeitsanalysen spielten Sehnervenentzündungen während des VEP-Untersuchungszeitraumes keine Rolle. Augen, die zu einem oder mehreren Messzeitpunkten keine Reizantwort generierten, und von denen es darüber hinaus nur höchstens einen einzigen quantifizierbaren Wert gab, konnten für die quantitative longitudinale Analyse ebenfalls nicht berücksichtigt werden, da sich bei ihnen keine intervallskalierte Änderungsrate ermitteln lässt.

2.4 Beschreibung des Kollektivs und der Ausschlüsse

Die im Folgenden aufgeführten ausgeschlossenen Patienten bzw. Augen haben teilweise mehr als ein Ausschlusskriterium erfüllt. Sie werden zur übersichtlicheren Darstellung hier jeweils nur für einen der verfügbaren Ausschlussgründe kategorisiert.

In der manuellen Durchsicht aller Daten der insgesamt 344 identifizierten und kategorisierten NMOSD-Augen wurden 89 Augen ausgeschlossen, da nur Daten zu einem einzigen VEP-Messzeitpunkt vorlagen, 18 aufgrund zu nahen Abstands der ersten und letzten vorliegenden Messung (unter 3 Monaten), 6 aufgrund zu jungen Alters (< 18 Jahre bei erster Messung), 6 aufgrund inkonstanter und nicht mit dem Rest objektiv vergleichbarer Messmethoden im Verlauf, 5 Augen wegen fehlender Daten oder unmöglicher Angaben (z.B. Alter bei VEP1 > Alter bei VEP2), 7 Augen wg. ophthalmologischer Krankheiten, die Einfluss auf VEP-Messungen haben könnten, 2 Augen aufgrund einer konkomitant vorliegenden, anderen Autoimmunerkrankung (Kollagenose), sowie 2 Augen aufgrund der Nicht-Erfüllung der NMOSD-Diagnosekriterien (dokumentierte finale Diagnose: „Anti-MOG-Ak-positiv“).

Nach Ausschluss der nach den oben genannten Kriterien kategorisch auszuschließenden Augen bleibt ein Kollektiv aus 209 Augen von 105 Patienten mit NMOSD. Es gibt zu jedem Patienten VEP-Daten von durchschnittlich 3,85 Messzeitpunkten, die sich in einem Beobachtungsintervall von durchschnittlich 47,86 (Mittelwert) bzw. 32 (Median) Monaten befinden. Passend zur Geschlechterprävalenz der Erkrankung fanden sich

deutlich mehr weibliche ($N = 87$; 83,3%) als männliche ($N = 14$; 12,9%) Patienten, in 4 (3,8%) Fällen fehlte die Geschlechtsangabe. Epidemiologisch betrachtet gab es 98 (93,30%) kaukasische, jeweils einen (jeweils 0,96%) philippinischen, afrikanischen und nahöstlichen Patienten sowie 4 (3,83%), deren Abstammung nicht dokumentiert ist. In 68 Augen fand nie eine ON statt (32,5%; sog. „NON-Augen“), bei 122 Augen (58,4%) mindestens eine zu irgendeinem Zeitpunkt in der Krankheitsgeschichte („ON-Augen“). Zu 19 Augen (9,1%) fehlt die Angabe über stattgehabte ON. In 72 Fällen (34,4%) ereignete sich eine Sehnerventzündung während des Messzeitraumes oder innerhalb 6 Monate vor dem ersten Messzeitpunkt. 116 Augen (55,5%) erlitten keine ON während dieser Zeit und zu 21 Augen gab es keine sicheren Angaben für das entsprechende Zeitintervall. Es gab 23 Augen, deren kontralaterales Pendant innerhalb des Messintervalls eine ON erlitt, ohne selbst davon betroffen zu sein („CON-Augen“), 23 zusammengehörige Augenpaare erlitten beide gleichzeitig im Messzeitraum eine ON. Von 116 Augen blieben die zugehörigen Partneraugen ohne ON im Beobachtungszeitraum, 91 Fälle hiervon waren auch selbst nicht betroffen („NOCON-Augen“). Im untersuchten Kollektiv ließen sich 43 Augen identifizieren, bei denen zu mindestens einem VEP-Messzeitpunkt keine Reizantwort abgrenzbar war.

2.5 Statistische Analysen

2.5.1 Signifikanz

Ergebnisse mit einem p -Wert von $< 0,05$ wurden in dieser Arbeit als statistisch signifikant angesehen.

2.5.2 Berechnung einer Änderungsrate der P100-Parameter

Um eine Aussage über Zunahme, Abnahme oder ein Gleichbleiben der P100-Latenzen bzw. -N140-Amplituden über die Zeit treffen zu können, soll in dieser Arbeit zunächst die *Änderungsrate* dieser Parameter für jedes einzelne Auge bestimmt werden. Diese Vorgehensweise ist sinnvoll und in dieser Arbeit notwendig, da sie eine von Messintervallen und Anzahl durchgeführter Messungen (beide Parameter sind in vielen der retrospektiv analysierten Fällen sehr variabel) unabhängige Variable ist.

Lineare Regression / Regressionsgerade

Man kann die Änderungsrate zweier Werte ($f(x)$) über die Zeit (x) bestimmen, indem man im zugehörigen Koordinatensystem die Steigung der Geraden, welche durch beide Punkte verläuft, berechnet. Nachvollziehen kann man diese Tatsache an der Ableitung (die nichts anderes als die Änderungsrate ist) der allgemeinen Geradengleichung $f(x) = mx + n$, wobei m die Steigung und n den y -Achsenabschnitt repräsentiert. Leitet man sie ab, wird anhand der Ableitungsgleichung $f'(x) = m$ offenkundig, dass für die Fragestellung einzig die Steigung m eine Rolle spielt. Eine Erhebung der Geradensteigung ist also auf das Thema bezogen für 2 Messzeitpunkte relativ einfach zu bewerkstelligen, nämlich indem man den Quotienten aus Wertabstand (Dividend) und Zeitabstand (Divisor) bildet. Wurde beispielsweise zu Zeitraum 1 eine P100-Latenz von 104ms gemessen, und genau 4 Jahre später ein Wert von 112ms erhoben, so wäre die Steigung der Geraden, welche durch beide Punkte verläuft (Ergo die Änderungsrate) $[(112-104) \text{ ms} / (4 - 0) \text{ Jahre}]$, also 2ms pro Jahr.

Schwieriger wird die Berechnung der Änderungsrate, wenn es Daten zu mehr als zwei Messzeitpunkten, die womöglich auch noch unterschiedliche Zeitabstände zueinander haben, gibt. Die Wahrscheinlichkeit, dass dann eine Gerade existiert, die durch alle Punkte gleichzeitig verläuft, ist schon bei 3 Messzeitpunkten verschwindend gering. Zur Lösung dieses Problems wird in dieser Arbeit die so genannte *Regressionsgerade* bzw. (zur Errechnung der Änderungsrate) deren Steigung herangezogen werden. Es gibt mathematisch betrachtet immer eine einzige Gerade, welche die beste Anpassung an eine definierte Punkteansammlung besitzt. Sie ist im Prinzip eine lineare „Ausgleichskurve“, bei deren Berechnung versucht wird, sich in Geradenform allen Werten so nahe wie möglich anzunähern (Abb. 5). Erstellt bzw. deren Steigung berechnet wurde sie für diese Arbeit mit Hilfe der *linearen Regressionsanalyse*, einem statistischem Verfahren, welches eben unter anderem eine Regressionsgerade generiert. Der Vorteil liegt auf der Hand: Auf diese Weise wird jeder Messzeitpunkt berücksichtigt und nicht etwa nur die jeweils ersten und letzten. Die Durchführung der linearen Regression für jeweils alle zusammenhängenden und für die Fragestellung relevanten Messwerte wurde nach manueller Eingabe mit Hilfe des Computerprogrammes *Prism (GraphPad Software®)*, *Version 5* realisiert.

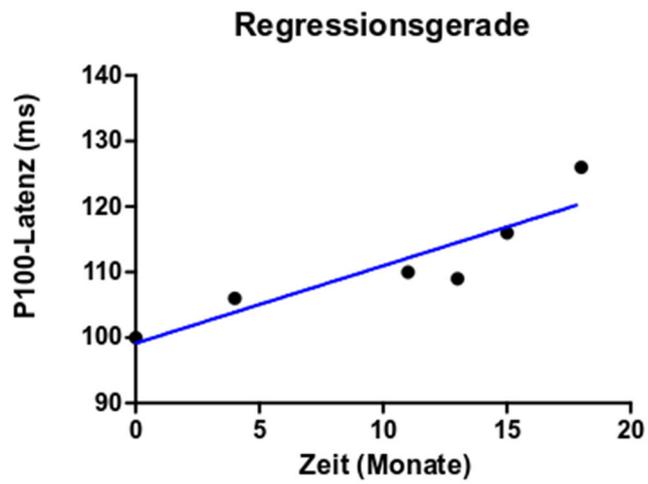


Abb. 5: Beispiel einer Regressionsgeraden. Deutlich wird die Miteinbeziehung aller erhobenen Daten zu allen vorhandenen Messzeitpunkten ohne Voraussetzung z.B. normierter Zeitabstände.

Einfluss einer floriden ON auf die Regressionsgerade

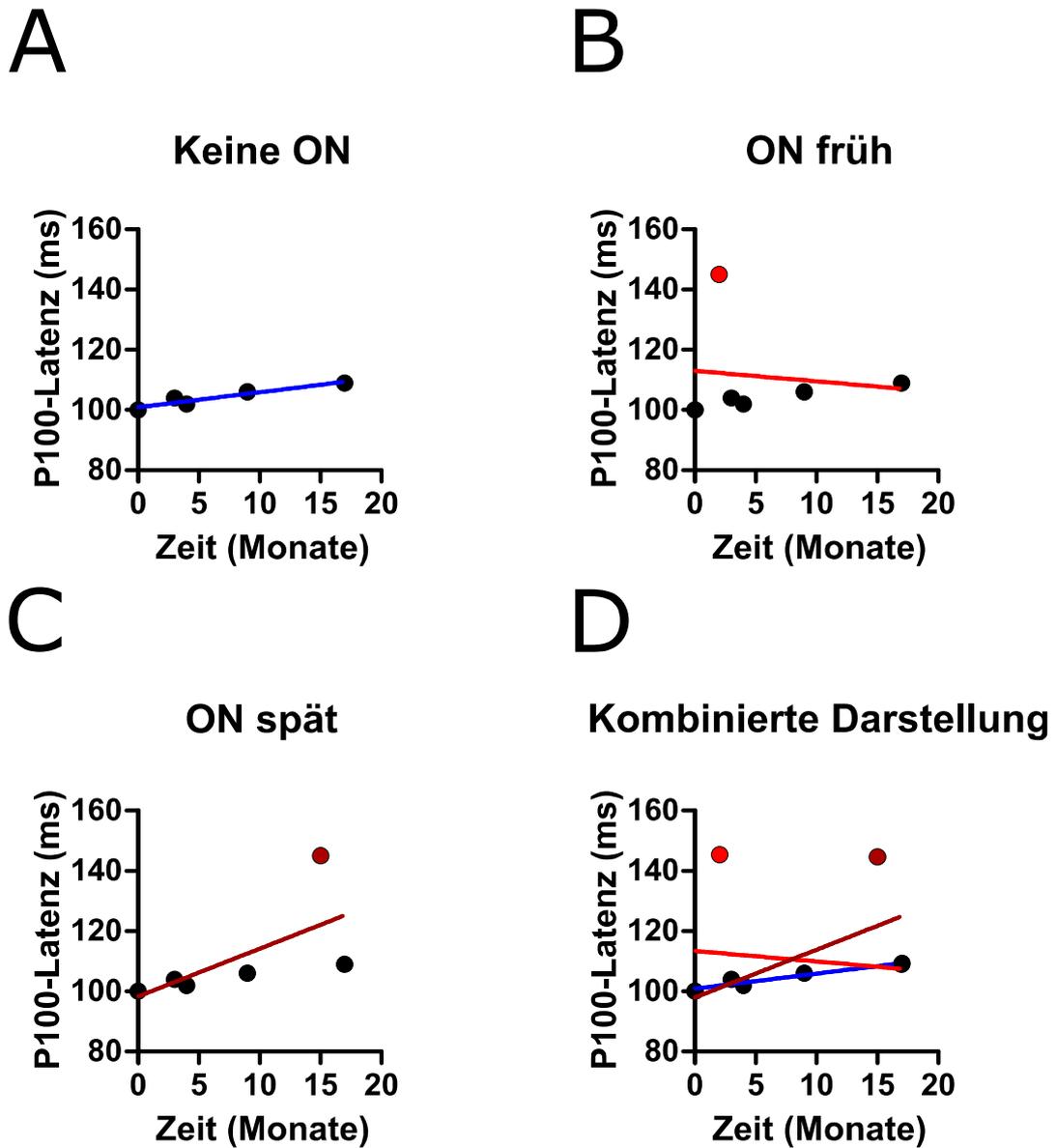


Abb. 6: Störfaktor akute ON. Sichtbar wird der potentielle Einfluss einer ON (rote Punkte) in **B**, **C** und kombiniert in **D** während des Messintervalls an der augenscheinlichen Veränderung der Steigung der Regressionsgeraden im Vergleich zu einem Intervall ohne floride ON (**A**). Für die Hauptfragestellung dieser Arbeit wurden alle Augen mit ON während des Intervalls ausgeschlossen.

2.5.3 Analyse der Signifikanz der Änderungsraten

Der Nachweis, ob die ermittelte Dynamik der P100-Latenzen (bzw. Amplituden) statistisch gesehen signifikant ist, lässt sich mit den vorliegenden errechneten Parametern auf unterschiedliche Art und Weise überprüfen. Da es zu jedem Auge nun nach der Durchführung der linearen Regression eine ermittelte, feste Änderungsrate der P100-Parameter gibt, kann man ebendiese in Gruppenvergleichen als abhängige Variable deklarieren. Hierbei ergibt sich in dieser Arbeit jedoch ein Problem: Zwar lassen sich die im Abschnitt *Ziele der Arbeit* erläuterten, geplanten Gruppenvergleiche „ON- vs. NON-“ sowie „CON -vs. NOCON-Augen“ auf diese Weise gut realisieren, jedoch fehlt in der Gesamtanalyse, in der die Augen nicht spezifisch kategorisiert sind, eine Vergleichsgruppe. Mögliche Lösungen hierfür sind

- 1.) Errechnung standardisierter ein-Jahr-Follow-up-Messdaten für jedes einzelne Auge durch Addition der einfachen Änderungsrate (in ms/y [Latenzen] bzw. $\mu\text{V}/\text{y}$ [Amplituden]) zu den am ersten Messzeitpunkt (Baseline) erhobenen Ausgangsdaten mit anschließendem Gruppenvergleich der P100-Parameter *baseline vs. follow-up*
- 2.) Testung auf Signifikanz der durchschnittlichen Änderungsrate gegen die Konstante Null.

In dieser Arbeit sollen beide Verfahren angewendet und hinsichtlich Ihrer Ergebnisse miteinander verglichen werden.

2.5.4 Zusammenfassende schematische Übersicht der geplanten Analysen

Analyse A (Hauptfragestellung):

Fragestellung: **Liegt eine signifikante Dynamik der P100-Parameter über die Zeit vor?**

Umsetzung: Überprüfung nach zwei unterschiedlichen Methoden:

Methode 1: **Mittlerer Ausgangswert verglichen mit mittlerem Follow-up-Wert** (Nach 1 Jahr)

Methode 2: **Mittlere Änderungsrate verglichen mit „keiner Änderung“** (Konstante Null)

Analyse B:

Fragestellung: **Unterscheidet sich die Dynamik in Augen mit vorausgegangener ON?**

Umsetzung: **Gruppenvergleich der mittleren Änderungsrate von ON- Augen mit NON-Augen**

Analyse C:

Fragestellung: **Ist das Ergebnis (der Analyse A) maßgeblich durch diejenigen Augen beeinflusst, deren kontralaterales Gegenstück eine ON während des Messintervalls erlitt?** (Im Sinne eines transchiasmalen Übertritts)

Umsetzung: **Gruppenvergleich der mittleren Änderungsrate von CON-Augen mit NOCON-Augen**

Differenziertere Erläuterung der CON / NOCON-Analyse

Bei einem CON-Auge erlitt definitionsgemäß das kontralaterale Auge während des Messintervalls eine ON, ohne selbst davon betroffen zu sein. Anhand der geplanten CON/NOCON-Analysen sind Schlussfolgerungen hinsichtlich transchiasmaler Übertritte jedoch mit Vorsicht zu genießen: Je nachdem, zu welchem Zeitpunkt sich eine Sehnerventzündung im Messintervall abspielt, hat sie das Potential, die Änderungsraten in die *eine oder andere Richtung* zu beeinflussen. Eine Sehnerventzündung am Ende des Zeitraumes würde in der Theorie eher zu einer vermehrten Steigung (Latenz) und Abnahme (Amplituden) der zugehörigen Regressionsgeraden führen, am Anfang eher umgekehrt (Vgl. auch Abb. 6). Das bedeutet, dass mit der in dieser Arbeit verwendeten Vergleichsmethode der *generelle* Einfluss einer ON des kontralateralen Auges *nicht* beleuchtet wird. Die Analyse dient einzig und allein der Klärung, ob die ermittelten Änderungsraten des Gesamtkollektivs signifikant von den CON-Augen gelenkt und somit möglicherweise nicht für Interpretationen hinsichtlich subklinischer Krankheitsaktivität zu gebrauchen ist. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied würde folglich für diese Fragestellung nur eine Rolle spielen, sofern die mittlere Abweichung der CON-Augen positiver (P100-Latenzen) bzw. negativer (P100-N140-Amplituden) als die der NOCON-Augen ausgelenkt ist.

2.5.5 Auswahl des Testverfahrens

Die Auswahl eines geeigneten Testverfahrens für die geplanten Analysen ist in dieser Arbeit nicht trivial. Die sehr geläufigen *t*-Test-Verfahren bieten beispielsweise zwar prinzipiell die Möglichkeit für sowohl Gruppenvergleiche (Doppelter *t*-Test), Verlaufsanalysen (*t*-Test bei verbundenen Stichproben) als auch Testung gegen die Konstante Null (Einfacher *t*-Test), jedoch wird die in dieser Arbeit vorliegende Tatsache, dass meist jeweils 2 Augen zum selben Patienten gehören, nicht berücksichtigt. Es würde also zum einen eine künstliche Verdopplung der Fallzahl vorgenommen werden, zum anderen würden mögliche Einflussvariablen durch individuelle Besonderheiten der Patienten ignoriert.

Verallgemeinerte Schätzungsgleichung (Generalized estimated equation)

Dieses komplexe statistische Modell ist zur Berechnung aller im vorhergehenden Abschnitt diskutierter und gewünschter Analysen in der Lage. Darüber hinaus gibt es hier im Gegensatz zu den angesprochenen *t*-Test-Varianten unter anderem die Möglichkeit der Deklaration von Innersubjektvariablen.

Da normalerweise jeweils 2 Augen zu einem individuellen Patienten gehören, könnten z.B. beide Augen einer Person in ihren Messparametern von patientenspezifischen Variablen co-abhängig sein. Dies wird im Rahmen einer verallgemeinerten Schätzungsgleichung (GEE) mitberücksichtigt. Insofern sind in dieser Arbeit GEE-Analysen die Methode der Wahl. Sowohl die Änderungsraten gegen die Vergleichskonstante Null, als auch die Gruppenunterschiede und Vergleiche zwischen den zwei standardisierten Messzeitpunkten können auf diese Weise getestet werden. Das Computerprogramm *IBM® SPSS® Statistics, Version 20* wird für die Berechnungen verwendet.

2.5.6 Augen ohne Reizantwort

Augen, die in den visuell evozierten Potentialen nur in höchstens einer Messung eine Reizantwort generiert haben, lassen keine Berechnung einer Änderungsrate zu, da es keinen sinnvollen Zahlenwert für eine fehlende Signalantwort gibt. Insofern soll in dieser Arbeit diese Gruppe von Augen gesondert in den Fokus genommen werden, überwiegend im Rahmen deskriptiver Statistik.

Ausgewertet werden soll die Häufigkeit des Auftretens einer ausbleibenden Reizantwort, deren Verlauf im untersuchten Intervall (im Verlauf weiter ausbleibend oder später wieder RA) und die Ermittlung einer Odds Ratio für nicht abgrenzbare RA. Die Verfahren werden sowohl manuell als auch mit Hilfe des Computerprogrammes *IBM® SPSS® Statistics, Version 20* durchgeführt.

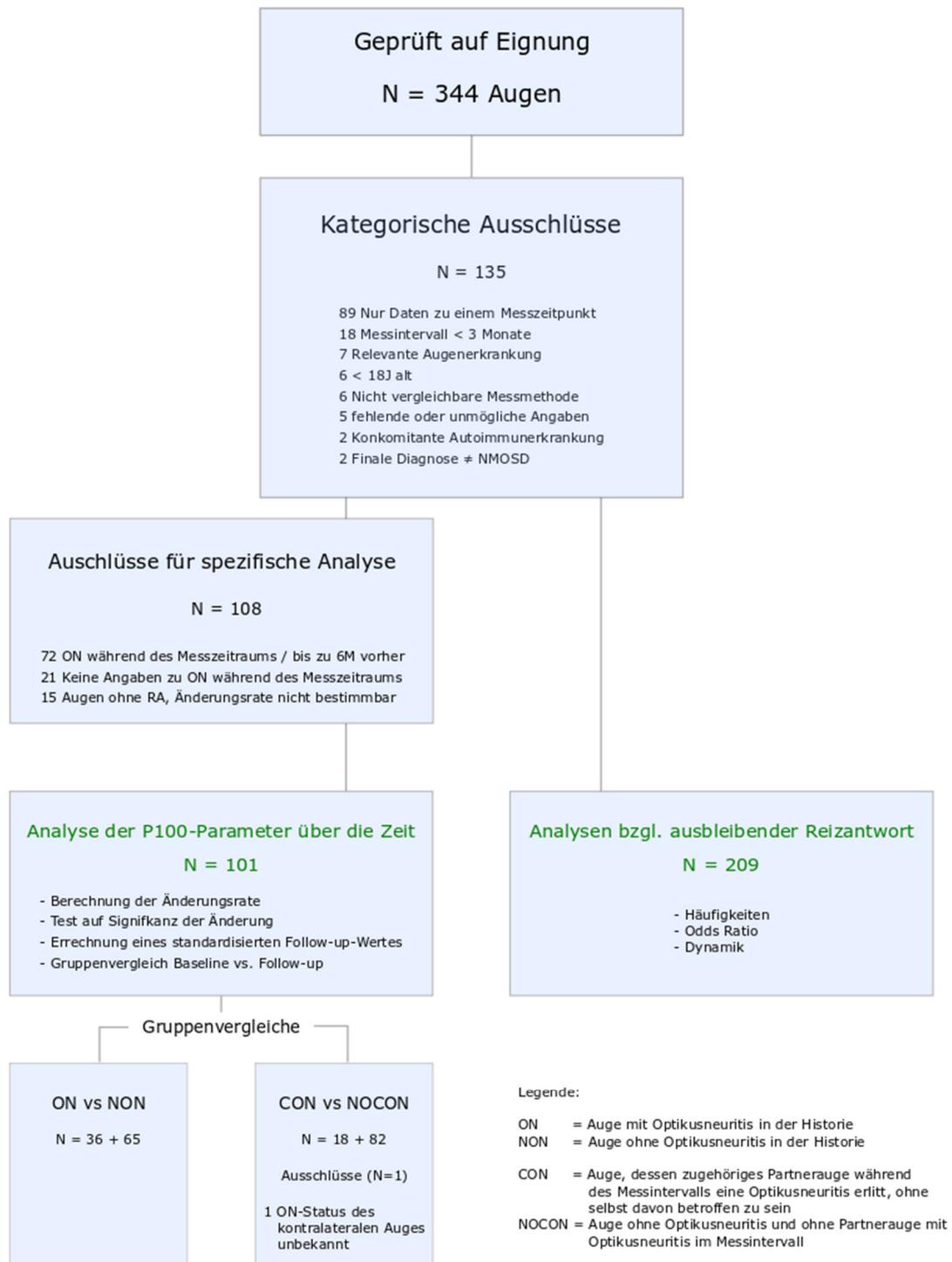


Abb. 7: Schema zur Veranschaulichung des Vorgehens.

Da für einige Augen lediglich Werte für die P100-Latenz, nicht aber für die Amplitude verzeichnet sind, bezieht sich die N-Anzahl der eingeschlossenen Augen auf das größtmögliche Kollektiv. Für die Analyse der Amplituden ergaben sich etwas niedrigere Fallzahlen wie unten beschrieben. Das Vorgehen ist aber mit dem Schema identisch.

3 Ergebnisse

3.1 P100-Latenzen

3.1.1 Analyse A (Latenzen): Änderungsraten der P100-Latenzen über die Zeit (ÄRL)

Vor der Analyse der Änderungsrate für die P100-Latenzen (ÄRL) erfolgte der Ausschluss der unter die oben beschriebenen „spezifischen“ Ausschlusskriterien fallenden Augen ($N = 93$). Für 15 weitere Augen konnte keine Änderungsrate bestimmt werden, da sie höchstens zu einem Messzeitpunkt überhaupt eine Reizantwort generierten. Durchschnittlich beträgt die ermittelte ÄRL für die 101 analysierten Augen $+1,951ms/y$ ($SD = 6,275$).

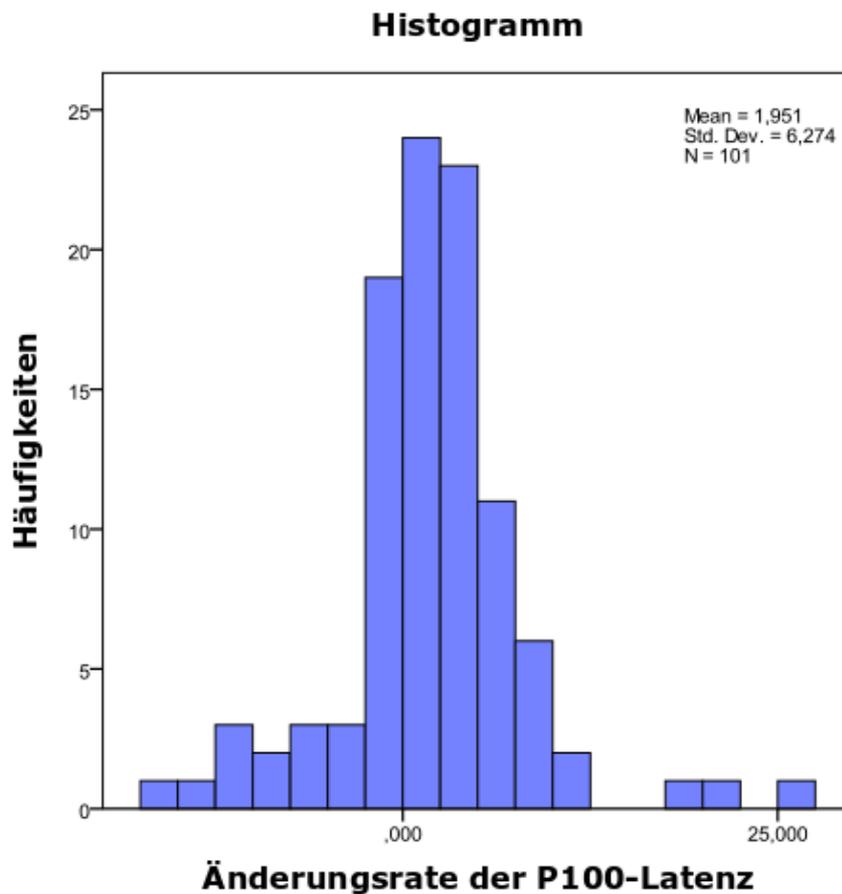


Abb. 8: Histogramm der ermittelten Änderungsraten der Latenz. Von $N = 101$ Augen liegt der Mittelwert bei 1,951ms/y mit einer Standardabweichung von 6,274. Die Verteilung nähert sich sichtbar einer Glockenkurve an.

Wie im Methodenteil beschrieben wurde nach der Ermittlung der Änderungsraten zur Vergleichbarkeit ein standardisierter Ein-Jahres-Follow-Up-Messzeitpunkt für jedes einzelne Auge generiert.

Die beiden oben beschriebenen Testmethoden zur Ermittlung der statistischen Signifikanz dieser Änderung über Zeit lieferten folgende Ergebnisse:

- 1) Der Vergleich aller Baseline-Werte mit standardisierten Follow-up-Werten nach einem Jahr (Baseline + 1x ÄRL) erbrachte in der GEE-Analyse einen signifikanten Unterschied ($p = 0,012$ [GEE]) (Abb. 9 A)
- 2) Die GEE-Analyse der Änderungsraten selbst gegen die Konstante Null führte zum selben signifikanten Ergebnis ($p = 0,012$ [GEE]) (Abb. 9 B)

3.1.2 Analyse B (Latenzen): Vergleich der ÄRL von ON-Augen vs. NON-Augen

Interessant ist der Vergleich derjenigen Augen des Kollektivs, welche noch nie eine Sehnerventzündung erlitten haben ($N = 65$), mit von Retrobulbärneuritiden in der Vergangenheit betroffenen Augen ($N = 36$):

Es findet sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,736$ [GEE]) bezüglich der ÄRL zwischen ON-Augen und NON-Augen (Abb. 9 C).

3.1.3 Analyse C (Latenzen): Vergleich der ÄRL von CON-Augen und NOCON-Augen

Diejenigen Augen, deren kontralaterale Gegenstücke im Verlauf des Beobachtungszeitraumes eine ON erlitten, während sie selbst nicht gleichzeitig betroffen waren, wiesen keine höhere Zunahme der P100-Latenz über die Zeit ($N = 18$; $Mean = 0,316\text{ms/y}$) als die übrigen ($N = 82$; $Mean = 2,308\text{ms/y}$) auf. (Abb. 9 D)

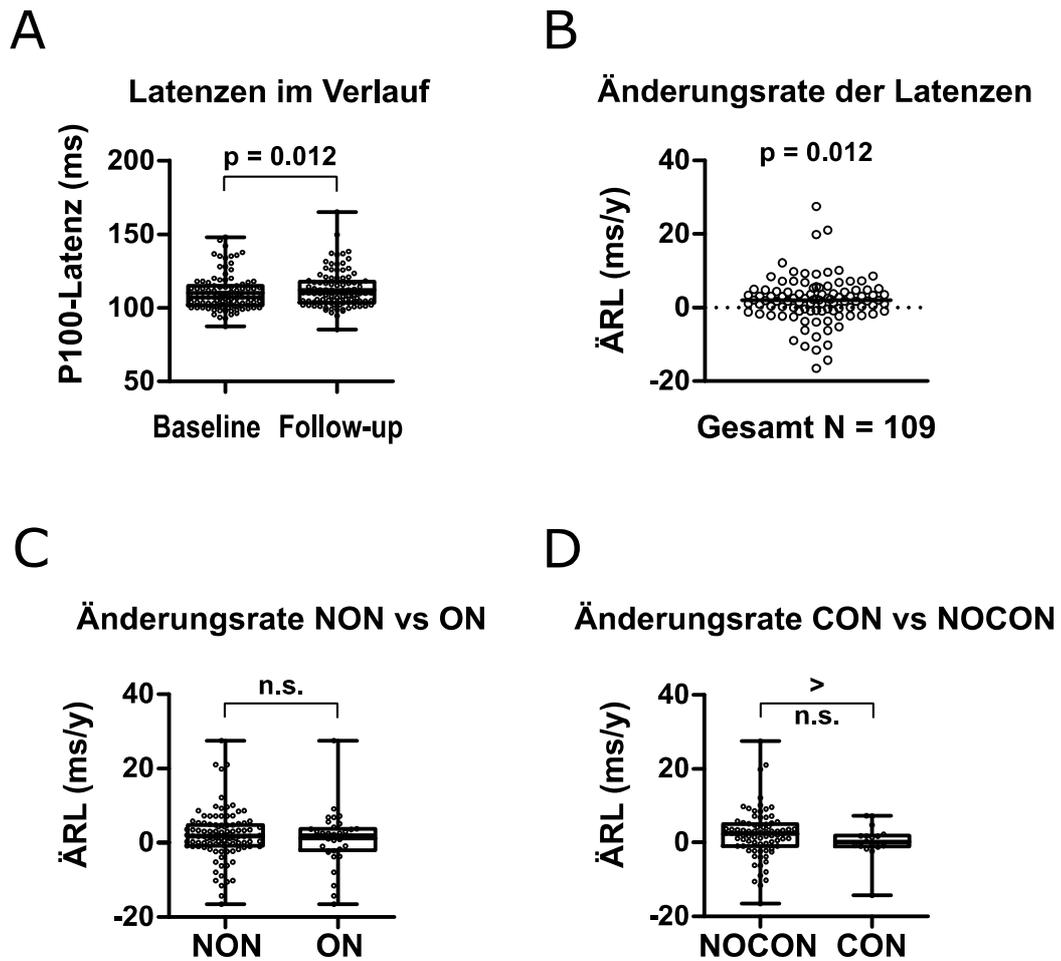


Abb. 9: Signifikanzanalysen der P100-Latenzen.

In **A** (Methode 1) und **B** (Methode 2) wird deutlich, dass die **Zunahme der P100-Latenz** von im Mittel $1,951\text{ms/y}$ ($SD\ 6,274$) statistisch **signifikant** ist.

C veranschaulicht, dass sich ON- und NON-Kollektiv hinsichtlich ihrer Latenzzunahme nicht signifikant voneinander unterscheiden

D: Die CON-Augen weisen keine größere Zunahme der P100-Latenz als die NOCON-Augen auf. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Ms = Millisekunden; *Ms/y* = Millisekunden pro Jahr; *ÄRL* = Änderungsrate der Latenzen

3.2 P100-N140 Amplituden

3.2.1 Analyse A (Amplituden): Änderungsraten der P100-N140-Amplituden (ÄRA)

Es konnten Änderungsraten der P100-N140-Amplituden zu 64 Augen, die die Voraussetzungen zum Einschluss in die statistische Analyse erfüllen und zu denen es dokumentierte Amplitudenwerte gab, errechnet werden. In der deskriptiven Statistik erkennt man einen Mittelwert der ÄRA von $-2.149\mu\text{V}/\text{Jahr}$ ($SD = 5.013$). Sowohl die statistische Methode 1 als auch Methode 2 zeigen die Signifikanz dieser Änderungsrate an (jeweils $p = 0.005$ [GEE]). Bei der explorativen Datenanalyse fällt auf, dass der deutlich negative Mittelwert der ÄRA im Wesentlichen durch 8 Extremwerte (*Outlier*) bedingt ist: Neben dem Hauptcluster an erhobenen Messwerten, der sich im Bereich zwischen -5 und $+2.5\mu\text{V}/\text{y}$ befindet, liegen alle übrigen Werte einseitig verteilt im negativen Bereich (Vgl. Abb. 10).

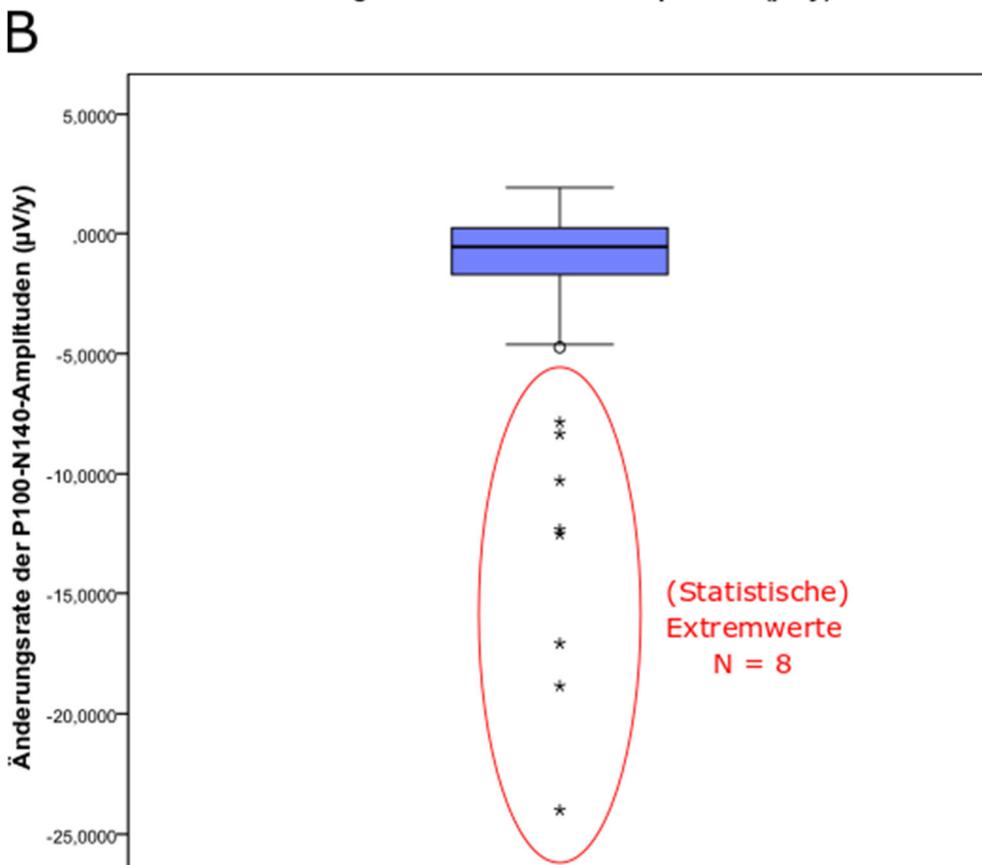
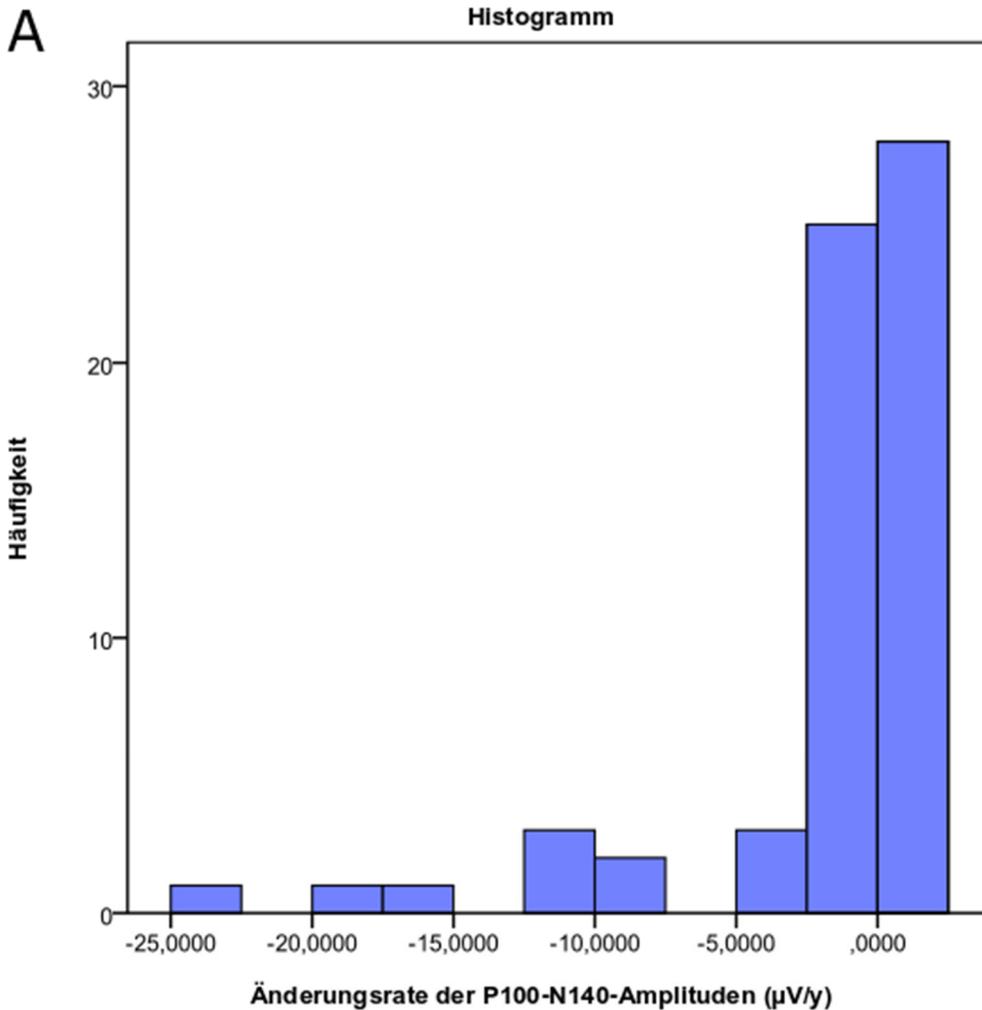


Abb. 10: Histogramm und Extremwerte der ÄRA.

Sichtbar wird die ungewöhnliche Verteilung der ÄRA mit einseitiger Verlagerung in die Negativität (A).

Es ist unklar, ob dies die tatsächliche Verteilung unter NMOSD-Betroffenen widerspiegelt, oder ob die Abweichung nur durch die acht identifizierten Extremwerte zustande kommt (B), ohne repräsentativ zu sein.

In dieser Arbeit wurde nach dieser Erkenntnis eine Ergänzung vorgenommen:

Zusätzlich zu den Auswertungen innerhalb des Gesamtkollektivs wurden alle Berechnungen für die Änderungsrate der Amplituden auch ohne die acht Extremwerte durchgeführt.

Umgang mit der Verteilung und Analyse A ohne Berücksichtigung der Extremwerte

Es wurde folgende Ergänzung vorgenommen: Die Berechnungen bezüglich der ÄRA wurden zum einen (wie geplant) mit dem Gesamtkollektiv und zum anderen (Ergänzung) ohne die für die atypische Verteilung verantwortlichen acht identifizierten Extremwerte vorgenommen und *kursiv* mit dem Vermerk *OHNEX* (für „ohne Extremwerte“) berichtet. Die Fallzahl verkleinert sich mit dieser Änderung um 12,5% auf $N = 56$. Alle Graphen, sofern nicht explizit gekennzeichnet, beziehen sich weiterhin auf das Gesamtkollektiv.

Mittelwert der OHNEX-ÄRA ist $-0,471\mu\text{V/y}$ ($SD = 1,344$). Methode 1 ($p = 0,026$ [GEE]) und Methode 2 ($p = 0,016$ [GEE]) zeigen wie auch das Kollektiv ohne nachträgliche Ausschlüsse die statistische Signifikanz dieser Änderungsrate an.

3.2.2 Analyse B (Amplituden) Vergleich der ÄRA von ON-Augen vs. NON-Augen

Es findet sich im Gruppenvergleich der ON-Augen ($N = 19$; $Mean = -2,449\mu\text{V/y}$, $SD 5,746$) mit den NON-Augen ($N = 45$; $Mean = -1,440\mu\text{V/y}$, $SD 2,551$) kein signifikanter Unterschied ($p = 0,124$ [GEE]) bezüglich der Änderungsraten der P100-N140-Amplituden.

OHNEX-Analyse: Im Gruppenvergleich mit ausgenommenen Extremwerten der NON-Augen ($N = 38$; $Mean -0,244\mu\text{V/y}$) mit den ON-Augen ($N = 18$; $Mean -0,948\mu\text{V/y}$) ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der Änderungsraten der P100-N140-Amplituden ($p = 0,199$ [GEE]).

3.2.3 Analyse C (Amplituden): Vergleich der ÄRA von CON-Augen und NOCON-Augen

Korrespondierend zu den Ergebnissen der P100-Latenz-Analysen weisen die CON-Augen auch keine vermehrte Abnahme der Amplituden über die Zeit ($N = 14$; $Mean = -0,313\mu\text{V/y}$) im Vergleich zu der der NOCON-Augen ($N = 49$; $Mean = -2,723\mu\text{V/y}$) auf. Es ist somit unbedeutend, dass der Unterschied eine statistische Signifikanz aufweist ($p = 0,017$ [GEE]).

OHNEX-Analyse: Im Gruppenvergleich mit ausgenommenen Extremwerten der CON-Augen ($N = 14$; Mean = $-0,313\mu V/y$) mit den NOCON-Augen ($N = 41$; Mean = $-0,543\mu V/y$) zeigt sich ebenfalls, dass die mittlere ÄRA der CON-Augen nicht negativer ist als die der NOCON-Augen. Auch hier hat die statistische Signifikanz keine Bedeutung.

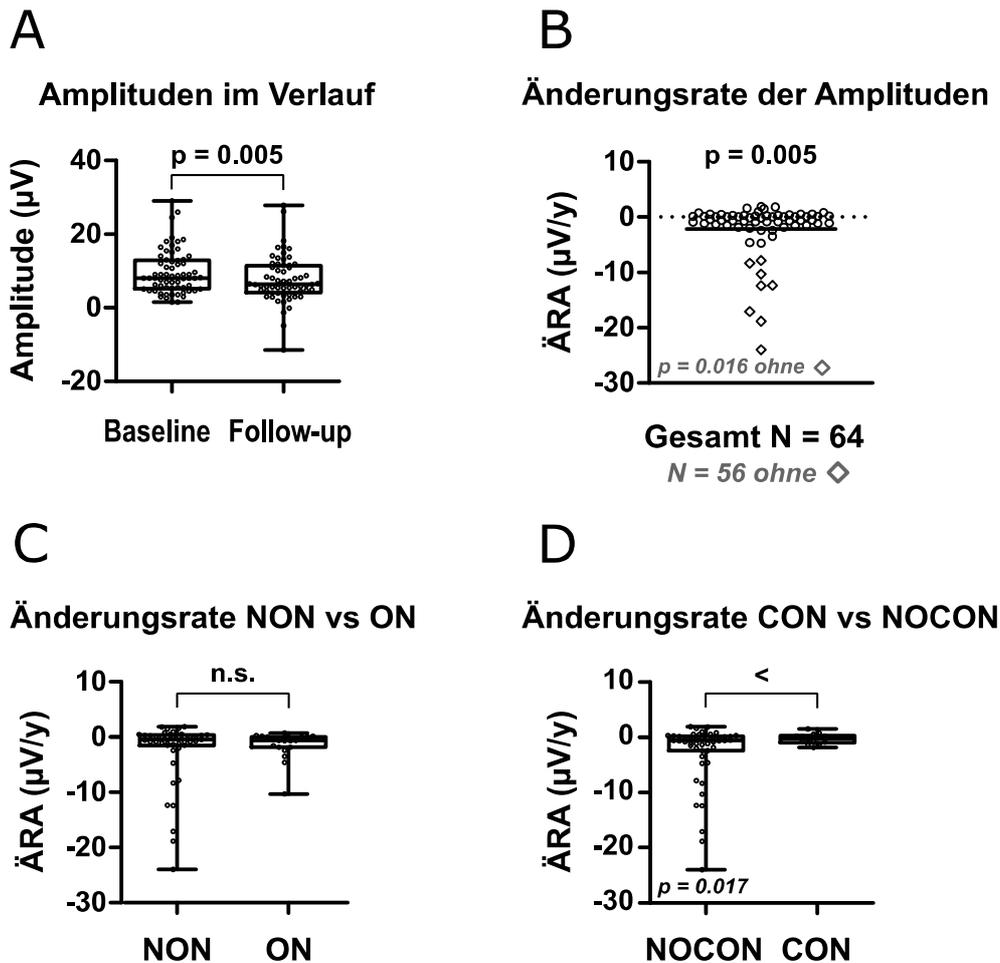


Abb. 11: Signifikanzanalysen der P100-N140-Amplituden.

A (Methode 1) und **B** (Methode 2) zeigen die **Signifikanz der longitudinalen Abnahme der P100-N140-Amplituden** an, die im Mittel $-2,149\mu\text{V}/\text{y}$ ($SD\ 5,013$) beträgt. Extremwerte sind als Rauten gekennzeichnet. *Signifikanz und Fallzahl für die Analysen ohne die Extremwerte (Mittelwert hier $-0,47\mu\text{V}/\text{y}$ $SD\ 1,34$) sind in grau ergänzt.*

C: Die **Amplitudenabnahme** über die Zeit unterscheidet sich **nicht signifikant** in den **ON-Augen** verglichen mit den **NON-Augen**.

D: Die **CON-Augen** weisen **keine vermehrte Abnahme der P100-N140-Amplitude als die NOCON-Augen auf**. Der Unterschied ist formal statistisch signifikant ($p = 0,017$ [GEE]).

μV = Mikrovolt; $\mu\text{V}/\text{y}$ = Mikrovolt pro Jahr; $\dot{\text{ÄRA}}$ = Änderungsrate der Amplituden

3.3 Messungen ohne Reizantwort

Im untersuchten Kollektiv konnten 43 von 209 Augen (20,6%) identifiziert werden, bei denen zu mindestens einem Messzeitpunkt keine Reizantwort abgrenzbar war, also *ein Fünftel* aller für die Analysen in Frage kommender Augen. Von diesen blieb es bei 24 Augen (55,8%) in der letzten Verlaufsmessung bei einer ausbleibenden Signalantwort, wohingegen 10 (23,3%) wieder im Verlauf eine Reizantwort produzieren konnten. Bei 9 Augen (20,9%) liegt entweder insgesamt nur eine Messung vor oder die einzige Messung ohne RA war die zuletzt durchgeführte, sodass ein abschätzen der Dynamik nicht möglich ist. Klammert man die 4 Augen aus, zu denen es keine dokumentierte Angabe über ON in der Historie gibt, sind 97,4% (38) der Augen ohne Reizantwort mit einer vorausgegangenen ON behaftet, während lediglich ein einziges (2,6%) laut Angaben nie eine ON gehabt hat. Von allen Augen aus dem Kollektiv, welche eine ON in der Historie erlitten (121), repräsentieren die 38, bei denen zu mindestens einem Zeitpunkt eine Signalantwort ausblieb, in etwa ein Drittel (31,4%), während das eine ohne ON mit fehlender RA aus einem Kollektiv von 68 NON-Augen stammt und somit einen 1,5%igen Anteil darstellt.

Somit haben ON-Augen ein 31-fach erhöhtes Risiko, im Verlauf keine Reizantwort zu generieren; Odds Ratio = 30,6 [95% CI: 4,10; 229,281].

Die Ergebnisse sind in Abb. 12 veranschaulicht.

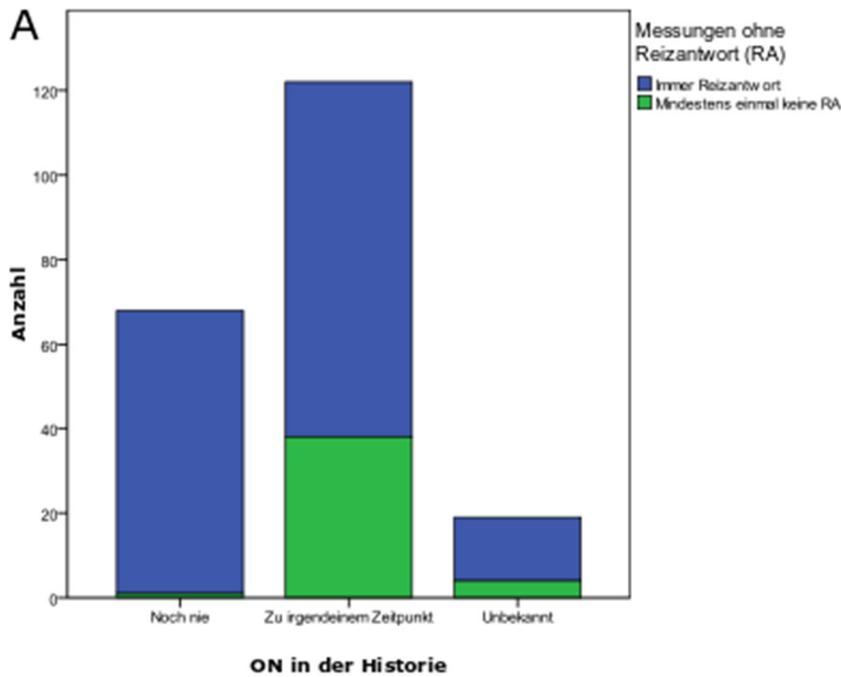
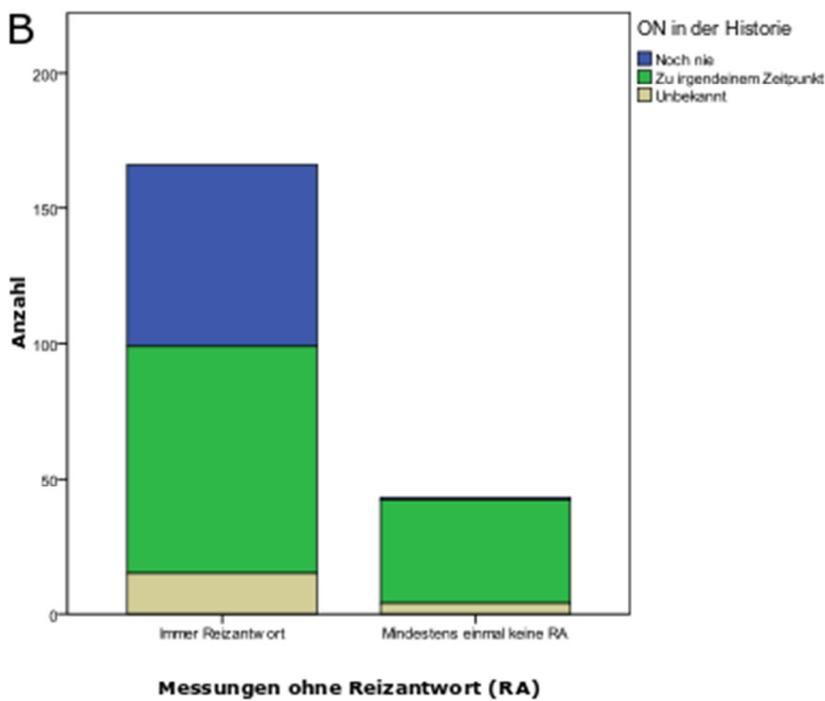
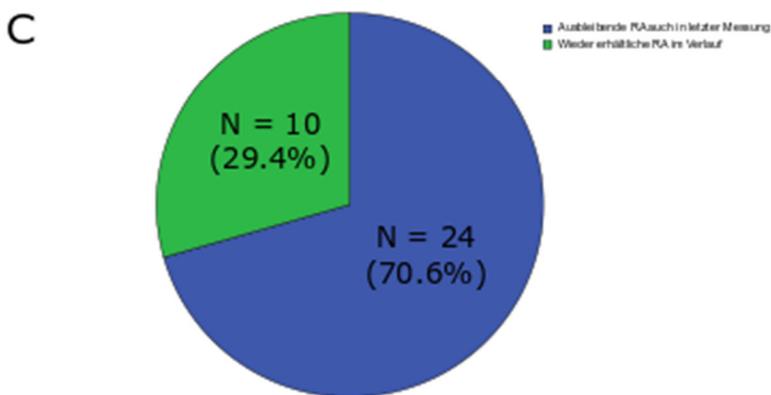


Abb. 12:
Veranschaulichung der Häufigkeiten bei Messungen ohne Reizantwort.

Deutlich in **A** wird der hohe Anteil des Auftretens keiner RA innerhalb der ON-Augen.



In **B** wird umgekehrt evident, dass auch so gut wie alle Messungen ohne RA von ON-Augen stammen.



Grafik **C** spiegelt anteilig den erfassten Verlauf der Augen ohne RA wieder, *sofern bekannt*: 71% blieben auch im Verlauf ohne RA

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung und Interpretation

Ziel der Arbeit war es, subklinische Krankheitsaktivität bei Patienten mit Neuromyelitis optica - Spektrumerkrankungen zu detektieren. Bislang wurde eher davon ausgegangen, dass die durch die NMOSD verursachten klinischen Beeinträchtigungen ausschließlich ein Kollektiv aus inkomplett remittierter Residualsymptomatik von Krankheitsschüben darstellen [1, 5, 82]. Dass sich darüber hinaus im Hintergrund klinisch (zunächst) unbemerkte, von Schüben losgelöste Krankheitsprozesse abspielen, wie es z.B. bei der Multiplen Sklerose der Fall ist, wird in der Literatur noch kontrovers diskutiert. In Querschnittsstudien hat man jedoch bereits einige Hinweise für subklinische Krankheitsaktivität gefunden [83-86].

Methode der Wahl waren für diese Arbeit die visuell evozierten Potentiale. Sie stellen eine Messtechnik der Nervenleitfähigkeit des visuellen Systems dar, die vorwiegend die distalen Abschnitte (ergo: die Nn. optici) mittels quantitativer Messung der Leitgeschwindigkeit (P100-Latenz) und Signalstärke (P100-N140-Amplitude) erfasst. Es wurde hierfür auf ein umfangreiches Datenkollektiv der Neuromyelitis optica - Studiengruppe, einem Zusammenschluss von NMOSD-Zentren, zugegriffen.

Besonderheit der in dieser Arbeit vorgenommenen Analyse ist deren longitudinaler Charakter. Die wenigen bislang publizierten VEP-Studien bzw. Fallberichte zu VEP und NMOSD beleuchteten alle lediglich den Querschnittsaspekt. In den beiden existierenden Studien konnten einerseits Hinweise für verlängerte P100-Latenzen bei normalen Amplituden (auch bei NON-Augen) als auch erniedrigte Amplituden bei normalen Latenzen gefunden werden [81, 85]. Das Kollektiv untersuchter Augen in dieser Arbeit ist das bislang größte, verglichen mit den in der aktuellen Literatur zu findenden Studien.

Bei Patienten mit Multipler Sklerose konnte bereits nachgewiesen werden, dass mit zunehmender Erkrankungsdauer auch zunehmende P100-Latenzen in den visuell evozierten Potentialen zu verzeichnen sind [97]. Auch Hinweise für subklinische Krankheitsaktivität bei NMOSD, die mittels bildgebender Verfahren (MRT, OCT)

entdeckt wurden, sind in der Literatur zu finden, jedoch bislang nicht mit longitudinalem Ansatz [83, 84, 86].

In dieser Arbeit wurden umfangreiche und sorgfältig gefilterte Daten von longitudinal dokumentierten VEP-Messungen von 105 NMOSD-Patienten aus der Datenbank der Neuromyelitis optica - Studiengruppe standardisiert und vergleichbar gemacht, um dann im zweiten Schritt ebendiesen Vergleich anzustellen. Die für diese spezifischen Analysen nicht verwertbaren, dennoch insgesamt wichtigen und in der Interpretation zu berücksichtigenden Augen, welche keine abgrenzbare Reizantwort in den visuell evozierten Potentialen generierten, wurden gesondert betrachtet.

Folgende Erkenntnisse wurden durch die durchgeführten Analysen gewonnen:

Es zeigte sich bei allen NMOSD-Augen eine signifikante Zunahme der mittleren P100-Latenz über die Zeit und ebenso eine statistisch signifikante Abnahme der Amplituden über die Zeit.

Statistisch signifikante Unterschiede von mit mindestens einer Sehnervenentzündung in der Vergangenheit behafteten Augen (ON-Augen) und klinisch bislang vermeintlich gesunden (NON-Augen) fanden sich nicht.

Augen, deren kontralaterales Partnerauge während des Beobachtungszeitraumes eine ON erlitt, ohne selbst davon betroffen zu sein, wiesen keine vermehrte Latenzzunahme oder Amplitudenabnahme im Vergleich zu den anderen auf.

Die gesonderten Analysen der Augen ohne Reizantwort machten deutlich, dass eine ausbleibende Reizantwort in den visuell evozierten Potentialen nahezu ausschließlich in Augen vorkommt, die in der Vergangenheit eine Sehnerventzündung erlitten haben. Eine Sehnerventzündung (im Rahmen einer NMOSD) erhöht für das betroffene Auge 31-fach das Risiko, im Verlauf keine Reizantwort mehr zu generieren.

Das Risiko, eine auch im Verlauf *persistierende* ausbleibende Reizantwort aufzuweisen liegt anhand der vorliegenden Daten nach einmalig ausgebliebener Reizantwort bei 71%.

Die in dieser Arbeit durchgeführte longitudinale Analyse zeigt in den untersuchten NMOSD-Augen eine signifikante Verschlechterung der VEP-Messparameter über die Zeit, Latenzen wie auch Amplituden. Es gelingt demnach erstmalig anhand *longitudinal* erhobener Daten, subklinische Krankheitsaktivität bei NMO-Spektrumerkrankungen

nachzuweisen. Die Verschlechterung ist nicht im Sinne einer sekundären Degeneration nach in der Vergangenheit erlittener, florider Sehnervenentzündung zu betrachten: Die Änderungsrate sowohl der Amplituden als auch der Latenzen unterschieden sich im Gruppenvergleich derjenigen Augen mit ON in der Historie mit denen ohne *nicht signifikant*. Da Sehnervenentzündungen im Rahmen von Neuromyelitis optica - Spektrumerkrankungen häufig chiasmale Beteiligungen aufweisen, wurde in dieser Arbeit ebenfalls ein besonderer Fokus auf diejenigen Augen gelegt, deren kontralaterale Partneraugen eine floride ON während des Messintervalles erlitt. In der Theorie könnte eine solche Konstellation für eine Verschlechterung der P100-Parameter sorgen, obwohl das zu untersuchende Auge selbst gar keine offensichtlich floride ON erleidet. Die Ergebnisse dieser Analysen ergaben keinen Hinweis für eine Einflussnahme eines transchiasmalen Übertritts auf die Schlussfolgerung der Hauptfragestellung. Ob der Gruppenvergleich hierbei statistisch signifikant oder nicht ist, hätte nur eine Rolle gespielt, wenn die Änderungsrate der Latenzen der CON-Augen positiver bzw. die Änderungsrate der Amplituden negativer als die der NOCON-Augen gewesen wäre, welches in beiden Analysen nicht der Fall ist.

Dass sich sowohl die Latenzen als auch die Amplituden signifikant verschlechtern, ist ein besonders interessanter Aspekt, welcher Unterschiede zu Analysen der VEP-Parameter bei MS-Patienten aufzeigt. Die P100-Latenzverzögerung, die auf überwiegend demyelinisierende Prozesse hinweist, die schleichend und klinisch weitgehend inapparent verlaufen, sind bei der Multiplen Sklerose bereits beschrieben, nicht aber die fortschreitende Amplitudenabnahme, die oft Ausdruck einer axonalen Schädigung ist. Somit bestätigt diese Arbeit prinzipiell beide scheinbar gegenläufigen Ergebnisse der zum aktuellen Zeitpunkt durchgeführten Querschnittsstudien, bei denen einmal im NMOSD-Kollektiv lediglich die Latenzen verzögert waren, im anderen Fall nur die Amplituden vermindert.

Insofern könnte sich die Pathogenese und/oder Dynamik der progressiven subklinischen Krankheitsaktivität bei NMOSD essenziell von der Multiplen Sklerose unterscheiden. Bei *floriden* Ereignissen gibt es hierfür bereits Hinweise, die z.B. im obigen Abschnitt „Optikusneuritiden bei NMOSD vs. MS“ detaillierter beschrieben sind.

Die quantitativen Analysen der Augen ohne Reizantwort bestätigt, was bislang in der Literatur beschrieben ist: Sehnervenentzündungen im Rahmen einer Neuromyelitis

optica Spektrumerkrankung bergen ein hohes Risiko, zu einem solchen schweren Schaden der Sehbahn zu führen, dass sich in den elektrophysiologischen Messungen keine Signalantwort mehr abgrenzen lässt. Diese Schädigung ist teils reversibel, teils irreversibel. Von den in dieser Arbeit erhobenen Daten ausgehend, erleidet statistisch gesehen fast jeder vierte (23%) NMOSD-Patient eine elektrophysiologische Konstellation, die klinisch am nächsten mit einer Erblindung auf einem Auge korrespondiert, nämlich das Ausbleiben einer messbaren Reizantwort nicht nur in einer VEP-Messung, sondern auch im Verlauf. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer direkten schnellen und korrekten Diagnosestellung und raschen Einleitung einer adäquaten Therapie. Ausbleibende Reizantworten scheinen zumindest anhand der in dieser Arbeit vorliegenden Daten jedoch keine Folge der subklinischen Krankheitsaktivität zu sein, da sie so gut wie immer mit einer in der Historie erlittenen ON verknüpft sind.

4.2 Limitationen

4.2.1 Standardisierung

Die für diese Arbeit retrospektiv analysierten Daten sind nicht standardisiert erhoben worden. Wie im Ergebnisteil beschrieben variieren sowohl die Zeiträume, in denen die Messungen erfolgten, als auch die Anzahl der Messzeitpunkte individuell. Ein kontrolliertes, standardisiertes Verfahren mit festen Messzeitpunkten und einem definierten Beobachtungszeitraum wäre optimal und eine Verbesserungsoption für zukünftige Studien. Das Problem wurde in dieser Arbeit umgangen, indem eine feste Änderungsrate mittels linearer Regressionsanalyse errechnet wurde. Sie ist von den oben genannten Faktoren losgelöst und der Rechenweg berücksichtigt dennoch alle erhobenen Messdaten. Dennoch wäre ein standardisiertes Vorgehen eine Verbesserung, da man durch Aussparung des Umweges über die lineare Regressionsanalyse die Anzahl potentieller Fehlerquellen minimiert. Leider bringen retrospektive Analysen generell mit sich, keinen Einfluss auf die (Roh-)Datenerhebung mehr zu haben. Der große Vorteil, auf die NEMOS-Datenbank zurückgegriffen zu haben, ist ein verhältnismäßig großes und vor allem sehr gut charakterisiertes Patientenkollektiv dieser seltenen Erkrankung.

Die VEP-Messungen wurden in den unterschiedlichen deutschen Kliniken nicht am gleichen VEP-Gerät durchgeführt, sondern an Geräten verschiedener Firmen (Medtronic, Nihon Kohden, Viasys, Toennis, Natus, Roland Consult). Da es sich in dieser Arbeit um eine reine *Verlaufs*begutachtung der einzelnen Patienten handelt, und alle Fälle ausgeschlossen wurden, bei denen bekannterweise ein oder mehrere Messungen im Verlauf mit einer (dann nicht mehr vergleichbaren) Methode durchgeführt wurden ($N = 6$), wiegt diese Einschränkung nicht so schwer wie beispielsweise in Querschnittsstudien, wo nicht die Veränderung über die Zeit, sondern die absoluten Messwerte in den Fokus rücken. Dennoch wären standardisierte Messungen am selben Gerät für alle Patienten zu allen Zeitpunkten eine sicherlich optimale Grundlage.

Der Mangel an einem im Vorhinein fest aufgestelltem Zeitschema machte die Festlegung der geforderten Mindestbeobachtungsdauer erforderlich. Eine diesbezügliche Festlegung ist insbesondere unter der Berücksichtigung eines so heterogenen Rohdatenkollektivs willkürlich, nicht zuletzt auch aufgrund der Tatsache, dass es bislang bzgl. der Methodik keine direkt vergleichbare Studie in der Literatur gibt. Es musste also sowohl ein Kompromiss aus Fallzahl (je kürzer das Intervall, desto weniger Ausschlüsse) und fundierter Annahme, nach welchem Zeitraum überhaupt frühestens longitudinale Veränderungen an den Sehnerven nachweisbar sind, als auch ein Einklang mit der bislang veröffentlichten Literatur gefunden werden. In der Literaturrecherche fanden sich zum einen VEP-Studien, in denen sich nach *drei Monaten* signifikante Unterschiede in longitudinalen Messungen zeigten, zum anderen auch solche, die zwar keine Unterschiede innerhalb von 3 Monaten ausmachen konnten, jedoch dieser Zeitraum der erste gewählte Messabstand war [103-107]. Aus einer VEP-Reproduzierbarkeitsstudie wissen wir außerdem, dass sich longitudinale Messungen von jeweils sowohl gesunden Kontrollen, als auch Patienten mit Multipler Sklerose innerhalb *eines* Monats *nicht* signifikant voneinander unterscheiden [90]. Da die Recherche zu einem *zweimonatigen* Intervall ohne brauchbare Ergebnisse verlief, wurden für diese Arbeit 3 Monate als Mindestzeitraum definiert. Dennoch ist diese subjektive Festlegung ein potentieller Einflussfaktor auf die Gesamtergebnisse, da sie insbesondere bei retrospektiven Analysen das zu untersuchende Kollektiv mitdefiniert.

4.2.2 Vergleichsgruppe

In dieser Arbeit gibt es kein gesundes Kontrollkollektiv. Über die Notwendigkeit lässt sich streiten, da die Fragestellung explizit lautet, ob es *innerhalb von NMOSD-Patienten* eine signifikante Dynamik der P100-Parameter über die Zeit gibt, dennoch würde eine (erneute) Bestätigung, dass ebendiese nicht auch in gesunden Kontrollen stattfindet, die Arbeit nicht abwerten. Dass die P100-Parameter von gesunden Kontrollen über lange Zeit konstant verlaufen, ist in der Literatur hinreichend belegt: Exemplarisch wurde in der aktuellsten, mit dieser Arbeit am ehesten vergleichbarste Studie von Garcia-Martin et. al. (aus Mai 2017, [97]) gezeigt, dass sich die P100-Parameter gesunder Kontrollen über die Zeit nicht signifikant verschlechtern. Es wurden hier 100 gesunde Kontrollprobanden über einen Zeitraum von *5 Jahren* beobachtet (ÄRL: -0.028ms/y ; $p = 0.618$; ÄRA $-0.010\mu\text{V/y}$; $p = 0.449$).

4.2.3 Änderungsrate der Amplituden

Die Verteilung der ÄRA-Werte ist von Extremwerten geprägt und nähert sich daher nicht der Form einer Glockenkurve an. In solch hochspeziellen Kollektiven wie bei Patienten mit NMOSD ist eine klassische Normalverteilung auch nicht unbedingt zu erwarten, jedoch weicht die hier vorliegende tatsächliche Verteilung sehr von der gewohnten Norm ab. Nach Ausschluss der Extremwerte ist die Verteilung (die letztendlich die gleichen Ergebnisse wie alle vorherigen Analysen bringt) etwas gewöhnlicher. Ein rein statistisch begründeter Ausschluss von Werten stellt aber immer einen subjektiven Einschnitt dar, da sich darüber streiten lässt, wo die artifizielle Zäsur gesetzt werden soll. Eine Zuhilfenahme von non-parametrischen Testverfahren ist für Datensätze, die sich nicht einer Normalverteilung annähern, manchmal eine geeignete Lösung (In dieser Arbeit würde der Wilcoxon Signed Rank Test für die Baseline vs. follow-up Amplitudentestung ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem p -Wert < 0.001 ($z = -3.521$) ergeben), aber sie würden in dieser Arbeit gar keine vernünftige Antwort auf die eigentliche Fragestellung geben, da sie lediglich Zahlenränge und keine absoluten Zahlenwerte miteinander vergleichen. Auch ist die tatsächliche Normalverteilung in einem solch speziellen Kollektiv ohnehin nicht bekannt. Der

bewusste Ausschluss der acht statistischen Extremwerte als „Validitätskontrolle“ ist eine legitime Kritik in dieser Hinsicht.

4.3 Schlussfolgerungen

Die erhobenen Ergebnisse dieser Arbeit sind als Nachweis primärer, fortschreitender, subklinischer Krankheitsaktivität bei Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen zu deuten, die erstmalig im Rahmen einer longitudinalen Studie im zeitlichen Verlauf anhand eines großen Patientenkollektivs nachgewiesen werden konnte. Der Charakter dieser Krankheitsaktivität könnte ein anderer sein als bei der Multiplen Sklerose und mit einer prominenteren axonalen Schädigung einhergehen. Es bietet sich an, diese Differenzierung des Charakters der subklinischen Krankheitsaktivität in zukünftigen Folgestudien näher herauszuarbeiten.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Wingerchuk, D.M., et al., *The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1107-14.
2. Jarius, S. and B. Wildemann, *The history of neuromyelitis optica*. J Neuroinflammation, 2013. **10**: p. 8.
3. Ciganek, L., *The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1961. **13**: p. 165-72.
4. Ghezzi, A., et al., *Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica*. J Neurol, 2004. **251**(1): p. 47-52.
5. Jarius, S., et al., *Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients*. J Neuroinflammation, 2012. **9**: p. 14.
6. Jarius, S. and B. Wildemann, *An early British case of neuromyelitis optica (1850)*. BMJ, 2012. **345**: p. e6430.
7. Jarius, S. and B. Wildemann, *'Noteomielite' accompanied by acute amaurosis (1844). An early case of neuromyelitis optica*. J Neurol Sci, 2012. **313**(1-2): p. 182-4.
8. Jarius, S. and B. Wildemann, *On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, F.R.S., to the early history of neuromyelitis optica*. J Neurol, 2013. **260**(1): p. 100-4.
9. Devic, E., *Myélite subaiguë compliquée de névrite optique*. Le Bulletin Médicale, 1894(8): p. 1033–1034.
10. Lennon, V.A., et al., *A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis*. Lancet, 2004. **364**(9451): p. 2106-12.
11. Wingerchuk, D.M., et al., *Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica*. Neurology, 2006. **66**(10): p. 1485-9.
12. Wingerchuk, D.M., et al., *International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders*. Neurology, 2015. **85**(2): p. 177-89.
13. Weinshenker, B.G. and D.M. Wingerchuk, *The two faces of neuromyelitis optica*. Neurology, 2014. **82**(6): p. 466-7.
14. Kleiter, I., et al., *Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses*. Ann Neurol, 2016. **79**(2): p. 206-16.
15. Trebst, C., et al., *[Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. Consensus recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group]*. Nervenarzt, 2011. **82**(6): p. 768-77.
16. Jarius, S., et al., *Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures*. J Neurol Sci, 2011. **306**(1-2): p. 82-90.
17. Lennon, V.A., et al., *IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel*. J Exp Med, 2005. **202**(4): p. 473-7.
18. Jarius, S., et al., *Testing for antibodies to human aquaporin-4 by ELISA: sensitivity, specificity, and direct comparison with immunohistochemistry*. J Neurol Sci, 2012. **320**(1-2): p. 32-7.
19. Jarius, S., et al., *Aquaporin-4 antibody testing: direct comparison of M1-AQP4-DNA-transfected cells with leaky scanning versus M23-AQP4-DNA-transfected cells as antigenic substrate*. J Neuroinflammation, 2014. **11**: p. 129.
20. Kim, S.M., et al., *Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders*. Ther Adv Neurol Disord, 2017. **10**(7): p. 265-289.

21. Gastaldi, M., E. Zardini, and D. Franciotta, *An update on the use of cerebrospinal fluid analysis as a diagnostic tool in multiple sclerosis*. Expert Rev Mol Diagn, 2017. **17**(1): p. 31-46.
22. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 292-302.
23. Link, H. and Y.M. Huang, *Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness*. J Neuroimmunol, 2006. **180**(1-2): p. 17-28.
24. Bergamaschi, R., et al., *Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations*. Mult Scler, 2004. **10**(1): p. 2-4.
25. Ramanathan, S., R.C. Dale, and F. Brilot, *Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination*. Autoimmun Rev, 2016. **15**(4): p. 307-24.
26. Yan, Y., et al., *Autoantibody to MOG suggests two distinct clinical subtypes of NMOSD*. Sci China Life Sci, 2016. **59**(12): p. 1270-1281.
27. Probstel, A.K., et al., *Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype*. J Neuroinflammation, 2015. **12**: p. 46.
28. Fernandez-Carbonell, C., et al., *Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies*. Mult Scler, 2016. **22**(2): p. 174-84.
29. Wingerchuk, D.M., *Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica*. Neurologist, 2007. **13**(1): p. 2-11.
30. Ringelstein, M., R. Lanzman, and O. Aktas, *Neuromyelitis optica – Diagnostik und Therapie*. Der Neurologe und Psychiater, 2010(2): p. 41-48.
31. Trebst, C., et al., *Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS)*. J Neurol, 2014. **261**(1): p. 1-16.
32. Harmel, J., et al., *Interferon-beta-related tumefactive brain lesion in a Caucasian patient with neuromyelitis optica and clinical stabilization with tocilizumab*. BMC Neurol, 2014. **14**: p. 247.
33. Shimizu, J., et al., *IFNbeta-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum*. Neurology, 2010. **75**(16): p. 1423-7.
34. Min, J.H., B.J. Kim, and K.H. Lee, *Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder*. Mult Scler, 2012. **18**(1): p. 113-5.
35. Kleiter, I., et al., *Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica*. Arch Neurol, 2012. **69**(2): p. 239-45.
36. Ayzenberg, I., et al., *Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study*. J Neurol, 2016. **263**(3): p. 575-82.
37. Gelfand, J.M., et al., *Massive CNS monocytic infiltration at autopsy in an alemtuzumab-treated patient with NMO*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2014. **1**(3): p. e34.
38. Elson, L., et al., *Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK*. Mult Scler, 2014. **20**(11): p. 1533-40.
39. Kitley, J., et al., *Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. **84**(8): p. 918-21.

40. Huh, S.Y., et al., *Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder*. JAMA Neurol, 2014. **71**(11): p. 1372-8.
41. Kitley, J.L., et al., *Use of mitoxantrone in neuromyelitis optica*. Arch Neurol, 2011. **68**(8): p. 1086; author reply 1086-7.
42. Kim, S.H., et al., *A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder*. JAMA Neurol, 2013. **70**(9): p. 1110-7.
43. Ringelstein, M., et al., *Neuromyelitis optica and pregnancy during therapeutic B cell depletion: infant exposure to anti-AQP4 antibody and prevention of rebound relapses with low-dose rituximab postpartum*. Mult Scler, 2013. **19**(11): p. 1544-7.
44. Kieseier, B.C., et al., *Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses*. JAMA Neurol, 2013. **70**(3): p. 390-3.
45. Ringelstein, M., et al., *Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. JAMA Neurol, 2015. **72**(7): p. 756-63.
46. Selter, R.C. and B. Hemmer, *Update on immunopathogenesis and immunotherapy in multiple sclerosis*. Immunotargets Ther, 2013. **2**: p. 21-30.
47. Hemmer, B., et al., *Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis*. Nat Clin Pract Neurol, 2006. **2**(4): p. 201-11.
48. Lublin, F.D., et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. Neurology, 2014. **83**(3): p. 278-86.
49. Dargahi, N., et al., *Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update*. Brain Sci, 2017. **7**(7).
50. Jurynczyk, M., et al., *Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017. **88**(2): p. 132-136.
51. Dale, R.C., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children*. Brain, 2000. **123 Pt 12**: p. 2407-22.
52. Khong, P.L., et al., *Childhood acute disseminated encephalomyelitis: the role of brain and spinal cord MRI*. Pediatr Radiol, 2002. **32**(1): p. 59-66.
53. de Seze, J., et al., *Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients*. Arch Neurol, 2007. **64**(10): p. 1426-32.
54. Krupp, L.B., et al., *International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions*. Mult Scler, 2013. **19**(10): p. 1261-7.
55. Stern, B.J., et al., *Sarcoidosis and its neurological manifestations*. Arch Neurol, 1985. **42**(9): p. 909-17.
56. Flanagan, E.P., et al., *Discriminating long myelitis of neuromyelitis optica from sarcoidosis*. Ann Neurol, 2016. **79**(3): p. 437-47.
57. Kidd, D.P., et al., *Optic neuropathy associated with systemic sarcoidosis*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016. **3**(5): p. e270.
58. Wegener, S., et al., *Clinically isolated neurosarcoidosis: a recommended diagnostic path*. Eur Neurol, 2015. **73**(1-2): p. 71-7.
59. Hoitsma, E., et al., *Neurosarcoidosis: a clinical dilemma*. Lancet Neurol, 2004. **3**(7): p. 397-407.
60. Smith, G.T., D. Goldmeier, and C. Migdal, *Neurosyphilis with optic neuritis: an update*. Postgrad Med J, 2006. **82**(963): p. 36-9.

61. Singh, A.E. and B. Romanowski, *Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features*. Clin Microbiol Rev, 1999. **12**(2): p. 187-209.
62. Kiss, S., F.M. Damico, and L.H. Young, *Ocular manifestations and treatment of syphilis*. Semin Ophthalmol, 2005. **20**(3): p. 161-7.
63. Parker, S.E. and J.H. Pula, *Neurosyphilis presenting as asymptomatic optic perineuritis*. Case Rep Ophthalmol Med, 2012. **2012**: p. 621872.
64. O'Connell, K., M. Marnane, and C. McGuigan, *Bilateral ocular perineuritis as the presenting feature of acute syphilis infection*. J Neurol, 2012. **259**(1): p. 191-2.
65. Girard, B., et al., *Biotinidase deficiency mimicking neuromyelitis optica beginning at the age of 4: A treatable disease*. Mult Scler, 2017. **23**(1): p. 119-122.
66. Bottin, L., et al., *Biotinidase deficiency mimicking neuromyelitis optica: Initially exhibiting symptoms in adulthood*. Mult Scler, 2015. **21**(12): p. 1604-7.
67. Yilmaz, S., et al., *A treatable cause of myelopathy and vision loss mimicking neuromyelitis optica spectrum disorder: late-onset biotinidase deficiency*. Metab Brain Dis, 2017. **32**(3): p. 675-678.
68. McVoy, J.R., et al., *Partial biotinidase deficiency: clinical and biochemical features*. J Pediatr, 1990. **116**(1): p. 78-83.
69. Brooks, J.B.B., et al., *Foix-Alajouanine is another differential diagnosis in longitudinal myelitis thought to be a case of multiple sclerosis or neuromyelitis optica*. 2017. **3**: p. 17058.
70. Krishnan, P., T.K. Banerjee, and M. Saha, *Congestive myelopathy (Foix-Alajouanine Syndrome) due to intradural arteriovenous fistula of the filum terminale fed by anterior spinal artery: Case report and review of literature*. Ann Indian Acad Neurol, 2013. **16**(3): p. 432-6.
71. Sood, D., et al., *Congestive Myelopathy due to Intradural Spinal AVM Supplied by Artery of Adamkiewicz: Case Report with Brief Literature Review and Analysis of the Foix-Alajouanine Syndrome Definition*. Pol J Radiol, 2015. **80**: p. 337-43.
72. Hoang-Xuan, K., et al., *Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology*. Lancet Oncol, 2015. **16**(7): p. e322-32.
73. Flanagan, E.P., et al., *Primary intramedullary spinal cord lymphoma*. Neurology, 2011. **77**(8): p. 784-91.
74. Kumar, N., et al., *Intravascular lymphoma presenting as a longitudinally-extensive myelitis: diagnostic challenges and etiologic clues*. J Neurol Sci, 2011. **303**(1-2): p. 146-9.
75. Johnson, B.A., et al., *The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**(3): p. 563-72.
76. Shan, F., et al., *Neuromyelitis optica spectrum disorders may be misdiagnosed as Wernicke's encephalopathy*. Int J Neurosci, 2016. **126**(10): p. 922-7.
77. Woung, L.C., et al., *A nine-year population-based cohort study on the risk of multiple sclerosis in patients with optic neuritis*. Tohoku J Exp Med, 2013. **231**(3): p. 171-7.
78. Buch, D., et al., *Combined brain and anterior visual pathways' MRIs assist in early identification of neuromyelitis optica spectrum disorder at onset of optic neuritis*. Acta Neurol Belg, 2017. **117**(1): p. 67-74.

79. Wan, H., et al., *Diffusion-weighted imaging helps differentiate multiple sclerosis and neuromyelitis optica-related acute optic neuritis*. J Magn Reson Imaging, 2017. **45**(6): p. 1780-1785.
80. Lim, Y.M., et al., *First-ever optic neuritis: distinguishing subsequent neuromyelitis optica from multiple sclerosis*. Neurol Sci, 2014. **35**(5): p. 781-3.
81. Neto, S.P., et al., *Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica*. Mult Scler, 2013. **19**(2): p. 173-8.
82. Bergamaschi, R. and A. Ghezzi, *Devic's neuromyelitis optica: clinical features and prognostic factors*. Neurol Sci, 2004. **25 Suppl 4**: p. S364-7.
83. Ventura, R.E., et al., *Cervical spinal cord atrophy in NMOSD without a history of myelitis or MRI-visible lesions*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016. **3**(3): p. e224.
84. Liu, Y., et al., *Structural MRI substrates of cognitive impairment in neuromyelitis optica*. Neurology, 2015. **85**(17): p. 1491-9.
85. Ringelstein, M., et al., *Visual evoked potentials in neuromyelitis optica and its spectrum disorders*. Mult Scler, 2014. **20**(5): p. 617-20.
86. Jeong, I.H., et al., *Subclinical primary retinal pathology in neuromyelitis optica spectrum disorder*. J Neurol, 2016. **263**(7): p. 1343-8.
87. Aktas, O. and F. Paul. *NEMOS - Ziele der Studiengruppe*. 2009 04.10.2009; Available from: <https://nemos-net.de/ziele.html>. *Letzter Zugriff 01.12.2017*
88. Plant, G.T., et al., *Symptomatic retrochiasmal lesions in multiple sclerosis: clinical features, visual evoked potentials, and magnetic resonance imaging*. Neurology, 1992. **42**(1): p. 68-76.
89. Balcer, L.J., et al., *Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis*. Brain, 2015. **138**(Pt 1): p. 11-27.
90. Narayanan, D., et al., *Reproducibility of multifocal visual evoked potential and traditional visual evoked potential in normal and multiple sclerosis eyes*. Doc Ophthalmol, 2015. **130**(1): p. 31-41.
91. Halliday, A.M., W.I. McDonald, and J. Mushin, *Delayed visual evoked response in optic neuritis*. Lancet, 1972. **1**(7758): p. 982-5.
92. Halliday, A.M., W.I. McDonald, and J. Mushin, *Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis*. Br Med J, 1973. **4**(5893): p. 661-4.
93. Holder, G.E., et al., *Electrodiagnostic assessment in optic nerve disease*. Curr Opin Neurol, 2009. **22**(1): p. 3-10.
94. Holder, G.E., *Electrophysiological assessment of optic nerve disease*. Eye (Lond), 2004. **18**(11): p. 1133-43.
95. Hemmer, B., J.J. Archelos, and H.P. Hartung, *New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis*. Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(4): p. 291-301.
96. Henderson, A.P., et al., *Early factors associated with axonal loss after optic neuritis*. Ann Neurol, 2011. **70**(6): p. 955-63.
97. Garcia-Martin, E., et al., *Retinal and Optic Nerve Degeneration in Patients with Multiple Sclerosis Followed up for 5 Years*. Ophthalmology, 2017. **124**(5): p. 688-696.
98. Langwinska-Wosko, E., K. Szulborski, and K. Broniek-Kowalik, *Visual evoked potentials in early diagnosis of demyelinating diseases--a case report of Devic's disease*. Med Sci Monit, 2012. **18**(10): p. Cs82-4.
99. Weis, J., W. Dimpfel, and J.M. Schroder, *Nerve conduction changes and fine structural alterations of extra- and intrafusal muscle and nerve fibers in streptozotocin diabetic rats*. Muscle Nerve, 1995. **18**(2): p. 175-84.

100. Fraser, J.L., *Distal sensory fiber involvement in inflammatory demyelinating polyneuropathies*. Muscle Nerve, 1994. **17**(1): p. 112-3.
101. Graf, R.J., et al., *Glycemic control and nerve conduction abnormalities in non-insulin-dependent diabetic subjects*. Ann Intern Med, 1981. **94**(3): p. 307-11.
102. Campbell, I.W., et al., *Peripheral and autonomic nerve function in diabetic ketoacidosis*. Lancet, 1976. **2**(7978): p. 167-9.
103. Schinzel, J., et al., *Efficacy of vision restoration therapy after optic neuritis (VISION study): study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2012. **13**: p. 94.
104. Aprajita, G. Sharma, and S. Aggarwal, *Visual Evoked Potentials in Overt Hypothyroid Patients before and after Achievement of Euthyroidism*. Indian J Endocrinol Metab, 2017. **21**(3): p. 419-423.
105. Kim, K.L. and S.P. Park, *Visual function test for early detection of ethambutol induced ocular toxicity at the subclinical level*. Cutan Ocul Toxicol, 2016. **35**(3): p. 228-32.
106. van der Walt, A., et al., *Parallel changes in structural and functional measures of optic nerve myelination after optic neuritis*. PLoS One, 2015. **10**(5): p. e0121084.
107. Li, X.J., Y. Tong, and S.K. Zhang, *[The clinical outcomes of idiopathic optic neuritis with no light perception in 21 eyes]*. Zhonghua Yan Ke Za Zhi, 2012. **48**(12): p. 1060-4.
108. Sawaya, R.A. and R.S. Haddad, *Effect of cataract on pattern reversal visual evoked potential*. Annals of Ophthalmology, 2002. **34**(4): p. 190-193.

Abbildungen 5, 6, 9, und 11 wurden mit Hilfe der Software *Prism (GraphPad Software®)*, *Version 5*) aus den zugehörigen statistischen Daten erstellt.

Abbildungen 8, 10 und 12 wurden mit Hilfe der Software *IBM® SPSS® Statistics*, *Version 20* aus den zugehörigen statistischen Daten erstellt.

Abbildung 2 stammt aus einer Bildserie des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Düsseldorf mit freundlicher Genehmigung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Antoch. Die Genehmigung wurde am 06.12.2017 erteilt.

Abbildungen 1, 3, 4 und 7 sind eigene Werke.

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an

Herrn Univ.-Prof. Dr. **Orhan Aktas**, der mir als Doktorvater diese Promotion ermöglichte, mir stets mit Rat und Tat beiseite stand und dies weiterhin in seinen Funktionen als Oberarzt, Mentor, Arbeitsgruppenleiter und Quelle neuroimmunologischer Expertise tut,

Herrn PD Dr. **David Finis** für die spontane Zusage sowie die sehr angenehme, unkomplizierte und konstruktive Co-Betreuung meiner Arbeit,

Herrn PD Dr. **Marius Ringelstein**, der mich Teil seines Projektes werden ließ, mir stets kollegial, immer prompt und vor allem auch freundschaftlich zur Seite stand, und ohne den mein Start in diese Promotion um ein vielfaches holpriger verlaufen wäre,

Herrn PD Dr. **Philipp Albrecht**, der Nächte und Mittagspausen opferte, um mit mir gemeinsam in konstruktiven Diskussionen insbesondere das methodische / statistische Vorgehen zu bewältigen und dabei meine SPSS-Fähigkeiten erweiterte,

Herrn Univ.-Prof. Dr. **Philipp Heusch** für die prinzipielle Bereitschaft, als Gutachter zu fungieren,

Frau Dr. med. **Rebecca May** für die neuroradiologische Co-Recherche und stets aufmunternden Worte,

Herrn Prof. Dr. Dr. **Harald Hefter**, Prof. Dr. **Harald Hofstetter**, **Eva Cohn**, **Monika Koch**, **Katrin Wagner** sowie meine Assistenzarztkollegen **Moritz Förster**, Dr. **Christian Hartmann**, Dr. **David Kremer**, **Kazimierz Logmin**, Dr. **Alexia Moldovan**, Dr. **Ann-Kristin Müller** und Dr. **Tanja Schichel** für die beharrliche motivationale Unterstützung,

meine lieben Eltern **Marita** und Dr. **Ulrich Harmel**, meine Schwester **Julia**, meine Schwiegereltern **Hubertine** und **Heinz Schmitz**, meine Schwägerin **Anja Schmitz** sowie **Stefan Masjosthusmann**, die allesamt für große Entlastung, Motivation, Kraft, hilfreiche Ratschläge und zeitliche Freiräume sorgten, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit kaum möglich gewesen wäre,

meine wunderbare Frau **Melanie**, die mich aufopferungsvoll entlastete, wo sie nur konnte, half, wo sie helfen konnte und ein unerschöpflicher Brunnen der Kraft war, die ich zur Fertigstellung meiner Arbeit benötigte,

meine Töchter **Anna** und **Lara**, die für immer mein Herz mit Freude erfüllen werden.