

Aus der Klinik für Neurologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

Veränderungen des visuellen Systems in der
mfVEP-Untersuchung bei Chronisch Inflammatorischer
Demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)

Dissertation

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

vorgelegt von
Lea Kristina Jansen

2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Philipp Albrecht

Zweitgutachter: PD Dr. med. David Finis

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Graf, J., **Jansen, L.**, Ingwersen, J., Ringelstein, M., Harmel, J., Rybak, J., Kolbe, R., Rhöse, L., Gernerzki, L., Lee, J.-I., Klistorner, A., Guthoff, R., Hartung, H-P., Aktas, O., Albrecht, P., (2018), „Multifocal visual evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, Ann Clin Transl Neurol 5(8), 952–961

weitere Publikationen/Posterpräsentationen der Autorin:

Jansen, L., Graf, J., Ingwersen, J., Ringelstein, M., Harmel, J., Rybak, J., Kolbe, R., Boerker, L., Gernerzki, L., Lee, J.-I., Klistorner, A., Guthoff, R., Hartung, H-P., Aktas, O., Albrecht, P., „Veränderungen des visuellen Systems in der mfVEP-Untersuchung bei Chronisch Inflammatorischer Demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP)“, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Stuttgart, 25. – 28.09.2019

Lee, J.-I., Gernerzki, L., Weise, M., Boerker, L., Graf, J., **Jansen, L.**, Guthoff, R., Aktas, O., Gliem, M., Jander, S., Hartung, H-P., Albrecht, P., (2020), „Retinal layers and visual conductivity changes in a case series of microangiopathic ischemic stroke patients“, BMC Neurol 20:330

Zusammenfassung

Obwohl die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) als erworbene, immunvermittelte Erkrankung des peripheren Nervensystems gilt, ist eine zusätzliche Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) fraglich. Hierauf konnten unter anderem vorherige Studien mit pathologischen Messwerten in konventionell erhobenen visuell evozierten Potentialen (kVEP) hindeuten. Mithilfe des Untersuchungsverfahrens der multifokal visuell evozierten Potentiale (mfVEP) können gleichzeitig und separat, mehrere lokale VEP des Gesichtsfelds erhoben werden, sodass Signalauslöschungen reduziert werden. Im Vergleich zu kVEP werden mfVEP als ein sensitiveres Verfahren zur Detektion von Pathologien entlang der Sehbahn angesehen. Ziel dieser Arbeit ist es, einen subklinischen ZNS-Befall bei CIDP-Patienten mithilfe von mfVEP nachzuweisen und diese Veränderungen des visuellen Systems auch zu lokalisieren. Ebenfalls sollte der Einfluss zunehmender Beeinträchtigung auf die mfVEP-Parameter erhoben werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 18 CIDP-Patienten (29 Augen) und 18 alters- und geschlechtspassende, gesunde Probanden (36 Augen) ohne relevante ophthalmologische oder systemische Erkrankungen mittels mfVEP untersucht. Die mfVEP-Parameter (Amplitude, Latenz) wurden primär als Mittelwerte aller Gesichtsfeldareale und sekundär basierend auf Zuordnungen zu Sektoren, Quadranten und anhand der Exzentrizität ausgewertet. Tertiär wurden Assoziationsanalysen mit dem Niedrigkontrastvisus sowie Schweregradmarkern der CIDP durchgeführt. Als Schweregradmarker dienten der *Overall Disability Sum Score* (ODSS), ein Beeinträchtigungsscore der oberen und unteren Extremitäten, sowie die motorische Nervenleitungsgeschwindigkeit (mNLG) des rechten *Nervus ulnaris*. Beim Vergleich der Mittelwerte der Latenz und Amplitude der beiden Kohorten konnten keine signifikanten Differenzen erhoben werden. Jedoch waren die Latenzen des superioren Sektors ($p = 0,005$, adj. $p = 0,015$) sowie des oberen temporalen Quadranten des Gesichtsfelds ($p = 0,005$, adj. $p = 0,015$) der CIDP-Patienten verzögert. Im Gegensatz zum Niedrigkontrastvisus konnten zwischen der Latenz und den Schweregradmarkern signifikante Assoziationen ermittelt werden (ODSS: positive Assoziation ($p < 0,001$), mNLG: negative Assoziation ($p < 0,001$)). Anders als in vorherigen Studien mit kVEP konnten in dieser Arbeit keine Unterschiede der gemittelten mfVEP-Parameter beider Kohorten nachgewiesen werden. Obwohl lokalisierte Latenzverlängerungen bei CIDP-Patienten identifiziert werden konnten, waren diese auf den superioren Sektor bzw. den oberen temporalen Quadranten des Gesichtsfelds begrenzt. Diese lokalisierte Veränderung, deren unzulängliche Erklärbarkeit und die große Überlappung zwischen CIDP-Patienten und gesunden Probanden verdeutlichen, dass schlussendlich weder eine klinische noch eine diagnostische Relevanz für den einzelnen CIDP-Patienten hergeleitet werden kann.

Abstract

Although chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is considered as an acquired, immune-mediated disease of the peripheral nervous system, additional involvement of the central nervous system (CNS) is unclear, as indicated by pathological measured data in conventionally assessed visual evoked potentials (cVEP) from previous studies. By using multifocal visual evoked potentials (mfVEP), several local VEP of the visual field can be recorded simultaneously and separately, so that signal cancellations are reduced. Compared to cVEP, mfVEP is considered a technique with enhanced sensitivity for the detection of pathologies along the visual pathway. The aim of this study is to identify a subclinical involvement of the CNS in CIDP patients using mfVEP and to localize conduction abnormalities in the visual system. A total of 18 CIDP patients (29 eyes) and 18 age and gender-matched, healthy controls (36 eyes) without related ophthalmological or systemic diseases were examined using mfVEP. First mfVEP parameters (amplitude, latency) were evaluated as mean values of all segments of the visual field and second as sectors, quadrants and based on the eccentricity. Additionally, the influence of increasing impairment on the mfVEP parameters was investigated. Association analyses were performed using low-contrast visual acuity and severity markers of CIDP. The overall disability sum score (ODSS), an impairment score for the upper and lower limbs, and the motor nerve conduction velocity (MNCV) of the right ulnar nerve were used as severity markers. When comparing the mean values of latency and amplitude of the cohorts, no significant differences were found. However, latency delays were revealed in the superior sector ($p = 0.005$, adj. $p = 0.015$) and the upper temporal quadrant of the visual field ($p = 0.005$, adj. $p = 0.015$) of the CIDP patients. Unlike the low-contrast visual acuity, significant associations were detected between latency and severity markers (ODSS: positive association ($p < 0.001$), MNCV: negative association ($p < 0.001$)). In contrast to previous studies with cVEP, no differences between the means of mfVEP data of the two cohorts could be demonstrated in this study. Although localized extensions of the latencies could be identified in CIDP patients, they were limited to the superior sector or the upper temporal quadrant of the visual field. These localized changes, due to its inadequate explainability and the large overlap between CIDP patients and healthy controls, suggest that neither clinical nor diagnostic relevance for the individual CIDP patient can be derived.

Abkürzungsverzeichnis

95 %-KI	95 %-Konfidenzintervall
°	Grad
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
Abb.	Abbildung
adj. p	adjustierter p-Wert
AIDP	akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
anti-MAG-IgM	Antikörper gegen das Myelin-assoziierte Glykoprotein
anti-NF155	Antikörper gegen Neurofascin 155
B	Beta
BBE	<i>Bickerstaff brainstem encephalitis</i>
CCPD	<i>combined central and peripheral demyelination</i>
CIDP	chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CSV-Datei	<i>comma-separated values</i>
d	Effektstärke d
dCohen	Cohen's d
d. h.	das heißt
DML	distal motorische Latenz
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalogramm
EFNS/PNS	<i>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society</i>
ETDRS	<i>Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study</i>
G	<i>Ground</i>
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
HHU	Heinrich-Heine-Universität
IgM	Immunglobulin M
INCAT	<i>Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment group</i>
IQR	Interquartilabstand
IVIG	intravenöse Immunglobuline
KG	Kontrollgruppe
kVEP	konventionell erhobene visuell evozierte Potentiale
LB	<i>left bumper</i>
LCD	<i>liquid crystal display</i>
m	männlich

M + SD	Mittelwert + Standardabweichung
Max.	Maximum
Mdn	Median
MFS	Miller-Fisher-Syndrom
mfVEP	multifokal visuell evozierte Potentiale
Min.	Minimum
Mio.	Millionen
mNLG	motorische Nervenleitungsgeschwindigkeit
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
n	Anzahl
N.	<i>Nervus</i>
n. g.	nicht gemessen
NLG	Nervenleitungsgeschwindigkeit
n. m.	nicht messbar
n. s.	nicht signifikant
OCT	optische Kohärenztomographie
ODSS	<i>Overall Disability Sum Score</i>
p	p-Wert
PNP	Polyneuropathie(n)
PNS	peripheres Nervensystem
RB	<i>right bumper</i>
RNFL	<i>retinal nerve fiber layer</i> (retinale Nervenfaserschichtdicke)
SCIG	subkutane Immunglobuline
SIDP	subakute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
SPSS®	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
unabh.	unabhängig
V1	primärer visueller <i>Cortex</i>
V2	sekundärer visueller <i>Cortex</i>
VEP	visuell evozierte Potentiale
wg.	wegen
w	weiblich
ZNS	zentrales Nervensystem

SI-Einheiten:

cd/m²	Candela pro Quadratmeter
cm	Zentimeter
Hz	Hertz
m	Meter
m/s	Meter pro Sekunde
ml	Milliliter
mm³	Kubikmillimeter
ms	Millisekunden
nV	Nanovolt
s	Sekunden

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	CIDP	2
1.2.1	Krankheitsbild	2
1.2.2	Pathophysiologie	3
1.2.3	Diagnostik und Therapie	4
1.2.4	aktueller Forschungsstand	7
1.3	visuelles System	8
1.4	(multifokal) visuell evozierte Potentiale	11
1.4.1	Übersicht VEP	11
1.4.2	multifokale VEP	12
1.5	Ziele der Arbeit	12
2	Material und Methoden	14
2.1	Probandenkollektiv	14
2.2	Methoden	17
2.2.1	mfVEP	17
2.2.1.1	Gerät, Software, allgemeiner Aufbau	17
2.2.1.2	Durchführung der Messung	18
2.2.1.3	Datei-Export	20
2.2.1.4	Aufteilung des visuellen Felds	20
2.2.2	ODSS	21
2.2.3	Nervenleitungsgeschwindigkeit	22
2.2.4	Visusbestimmung	23
2.2.5	Statistik	24
3	Ergebnisse	27
3.1	Primärziel: Analyse der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen aller Gesichtsfeldareale	27
3.2	Sekundärziel: Subanalysen	30
3.2.1	Sektoren	30
3.2.2	Quadranten	33
3.2.3	Exzentrizität	36
3.3	Tertiärziel: Assoziationsanalysen	37
3.3.1	Assoziation von mfVEP-Parametern und Schweregrad der CIDP	37
3.3.2	Assoziation von mfVEP-Parametern und Niedrigkontrastvisus	40

4 Diskussion	44
4.1 Zusammenfassung der Zielsetzung	44
4.2 Primärziel: Mittelwerte der Gesichtsfeldareale	44
4.3 Sekundärziel: Subanalysen	48
4.4 Tertiärziel: Assoziationsanalysen	50
4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick	53
5 Literatur- und Quellenverzeichnis	55

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Nervensystem des Menschen wird durch eine zentrale und periphere Komponente (ZNS und PNS) gebildet [1]. Anatomisch betrachtet, setzt sich das ZNS aus dem Gehirn und dem Rückenmark, welche über den Hirnstamm verbunden sind, zusammen [1]. Der Bereich der Hirnnerven und Spinalwurzeln kann als Übergang von ZNS und PNS angesehen werden [2], da nahezu alle afferenten und efferenten Nerven, welche außerhalb des ZNS lokalisiert sind, dem PNS angehören [1]. Aufgrund der Embryogenese trifft diese Definition nicht auf den *Nervus olfactorius* (1. Hirnnerv, Entstehung aus dem *Telencephalon*) und den *Nervus opticus* (2. Hirnnerv, Entstehung aus dem *Diencephalon*) zu, sodass diese Hirnnerven nicht dem PNS, sondern dem ZNS zugeordnet werden [2].

Generalisierte Erkrankungen des PNS, bei denen multiple Nerven betroffen sind, werden als Polyneuropathien (PNP) bezeichnet [3]. Die Ausprägung der klinischen Symptome hängt hierbei von dem Ort und der Ausdehnung der Affektion und dem betroffenen Abschnitt des PNS ab [4]. Typischerweise äußern sich PNP durch Missempfindungen, Schmerzen und motorische bzw. sensible Funktionsausfälle [4]. Laut Neundörfer und Heuß können die PNP anhand ihrer Entstehung in 4 Gruppen eingeteilt werden: entzündlich (immunvermittelt, erregungsbedingt, allergisch), vaskulär bedingt (vaskulitisch), exotoxisch (medikamenteninduziert, exogene Noxen) und endotoxisch-metabolisch (hereditär, infiltrativ, paraneoplastisch, ernährungsbedingt, endokrin, metabolisch) [4].

Interessanterweise konnten bei einigen PNP zusätzliche Veränderungen des ZNS beobachtet werden, welche zum Beispiel bei der diabetischen peripheren Neuropathie mithilfe von Magnetresonanztomographie-Aufnahmen (MRT) des Gehirns [5] und auch des zervikalen Rückenmarks [6] erhoben werden konnten. Auch immunvermittelte PNP können durch eine gleichzeitige PNS- und ZNS-Beteiligung charakterisiert sein, wie das Miller-Fisher-Syndrom (MFS) und die Bickerstaff-Hirnstamm-Enzephalitis (*BBE = Bickerstaff brainstem encephalitis*) zeigen [7]. In den Erstbeschreibungen in den 1950er Jahren wiesen beide Erkrankungen eine Ataxie und Ophthalmoplegie auf und zusätzlich eine Areflexie bei dem MFS [8] und Bewusstseinsstörungen bei der *BBE* [9]. Eine weitere immunvermittelte PNP, bei der eine ZNS-Beteiligung, vor allem des visuellen Systems, diskutiert wird, stellt die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) dar [10–17]. Um diese Annahme (siehe 1.2.4 aktueller Forschungsstand) eingehender zu ergründen, wurden in dieser Arbeit multifokal visuell evozierte Potentiale (mfVEP) von Patienten mit einer CIDP und gesunden

alters- und geschlechtspassenden Probanden in Bezug auf Merkmale von Myelin- und Axonschädigungen untersucht.

1.2 CIDP

1.2.1 Krankheitsbild

Die CIDP ist eine erworbene, immunvermittelte PNP, bei der eine entzündlich-bedingte multifokale Entmarkung (Demyelinisierung), bevorzugt an den Spinalwurzeln, großen Plexus und proximalen Trunci, hervorgerufen wird [18]. Anhand von populationsbasierten Studien in Norwegen, Japan, Italien, Großbritannien und Australien konnten Prävalenzen von 1,6 bis 7,7 pro 100.000 Einwohner erhoben werden [19–24], wodurch die CIDP zu den seltenen Erkrankungen gezählt wird (ORPHA code: 2932) [25]. Dennoch ist die Relevanz der CIDP beträchtlich, da sie erstens zu schwerwiegenden Behinderungen führen kann [26], zweitens effiziente Behandlungsmöglichkeiten vorhanden sind [27] und drittens oftmals aufgrund von zu strengen Diagnosekriterien unterdiagnostiziert bleibt [21]. In Südost-England beschrieben sogar 54,0 % bis 58,5 % der CIDP-Patienten schwerwiegende, teilweise nur temporär auftretende Einschränkungen im Verlauf der Erkrankung [19, 28]. Die CIDP betrifft häufiger Männer als Frauen und kann in jedem Lebensalter, auch im Kindesalter, manifest werden, auch wenn die zuvor genannten Studien ein mittleres Erkrankungsalter zwischen 48 und 60 Jahren ermittelten [19–21, 23, 24].

Der Begriff der „*chronic inflammatory polyradiculoneuropathy*“ wurde erstmals 1975 durch Dyck et al. etabliert [29], obwohl Eichhorst bereits 1890 erste Fallberichte über „rekurrierende Polyneuritiden“ veröffentlichte [30]. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche weitere Fallberichte publiziert [31] und schon 1958 ein erfolgreiches Therapieansprechen auf Kortikosteroide durch Austin demonstriert [32].

Heutzutage wird der Begriff des chronischen Guillain-Barré-Syndroms (GBS) als Synonym der CIDP verwendet [4]. Dies lässt sich einerseits durch die ähnliche klinische Symptomatik und andererseits durch den unterschiedlichen zeitlichen Verlauf der Erkrankung erklären [3]. Das Maximum der Symptome manifestiert sich beim klassischen GBS, auch akute inflammatorische demyelinisierende PNP (AIDP) genannt, in weniger als 4 Wochen, im Gegensatz dazu bei der CIDP erst nach mindestens 8 Wochen [3]. Progrediente Krankheitsverläufe zwischen 4 bis zu 8 Wochen werden zu den subakuten inflammatorischen demyelinisierenden PNP (SIDP) gezählt [33, 34]. Symmetrische, distal und proximal ausgeprägte, sensomotorische Funktionsdefizite der peripheren Nerven [3] mit motorischer Dominanz [4], welche teilweise eine prominentere Ausprägung in der oberen Extremität

aufzeigen [35], sind typische Symptome einer CIDP. Des Weiteren zeigt sich bei CIDP-Patienten eine Abschwächung oder sogar ein Ausfall der Muskeleigenreflexe [4]. Im Gegensatz zum GBS sind Beteiligungen der Hirnnerven oder des autonomen Nervensystems [4] und ein infektassoziierter Krankheitsbeginn [3] seltener aufzufinden. Die CIDP kann schubförmig mit Remissionen oder chronisch progredient verlaufen, wobei sich ein fortgeschrittener Axonverlust prognostisch ungünstig auf den Verlauf auswirken kann [36].

1.2.2 Pathophysiologie

Obwohl die Entstehung der CIDP nur teilweise verstanden ist, wird sie nach heutigem Kenntnisstand als immunvermittelte Erkrankung ausgelegt, welche allem Anschein nach mit einer zellulären und einer humoralen Komponente einhergeht [37]. Diese Annahme wird durch die zum GBS ähnliche klinische Symptomatik [38], das gute Ansprechen auf Immunmodulatoren [27] und das in Fallberichten beschriebene gleichzeitige Vorhandensein anderer systemischer Autoimmunerkrankungen [39, 40] untermauert. In experimentellen Tiermodellen konnte zudem durch eine aktive Immunisierung mit PNS-spezifischen Antigenen und auch durch den Transfer autoreaktiver Lymphozyten eine Autoimmunneuritis induziert werden [41, 42].

Grundsätzlich werden primär die Myelinscheiden der peripheren Nerven durch inflammatorische Infiltrate beschädigt, was bei längerem Bestehen und fehlender Remyelinisierung zu einem sekundären Axonuntergang führt [43, 44]. Der Myelinschaden entsteht vermutlich durch ein Zusammenspiel aus aktivierten T-Zellen, die durch eine defekte Blut-Nerven-Schranke ins Endoneurium passieren können, Makrophagen und bislang nur zum Teil identifizierten Autoantikörpern [45].

Interessanterweise können Demyelinisierungen des PNS und des ZNS gemeinsam vorkommen [46], obwohl die Myelinscheiden durch 2 verschiedene Gliazelltypen gebildet werden (Schwannzellen = PNS, Oligodendrozyten = ZNS) [47]. Dieses Phänomen könnte dadurch erklärt werden, dass das PNS und das ZNS gemeinsame Angriffspunkte für autoimmune Prozesse teilen oder die Demyelinisierung als Folgeerscheinung der Primärerkrankung oder der immunmodulatorischen Therapie auftritt [46]. Des Weiteren könnte auch ein gleichzeitiges unabhängiges Auftreten beider Erkrankungsformen möglich sein [46]. Die erste Hypothese wird durch Studien aus Japan unterstützt, bei denen 5 von 11 bzw. 6 von 7 Patienten mit *combined central and peripheral demyelination (CCPD)* Antikörper gegen Neurofascin 155 (anti-NF155) im Blut aufwiesen [48, 49]. Neurofascin 155 ist ein gliales Adhäsionsmolekül an der paranodalen Schleife [50], welches im PNS und ZNS vorkommt und eine Verbindung mit den axonalen Proteinen Contactin und dem Contactin-assoziierten

Protein (Caspr) herstellt [51]. Bei der Betrachtung von 38 anti-NF155-positiven CIDP-Patienten wiesen 3 zusätzlich eine ZNS-Beteiligung auf [52].

1.2.3 Diagnostik und Therapie

Im Allgemeinen beruht die Diagnose der CIDP auf verschiedenen Kriterien, welche die klinische Manifestationsart, den elektrodiagnostischen Nachweis von Demyelinisierungen und den Ausschluss anderer Ursachen einschließen [27]. Demyelinisierungen sind in der Neurographie durch verlangsamte Nervenleitungsgeschwindigkeiten (NLG), Leitungsblockierungen und temporale Dispersion charakterisiert [35]. Weitere wichtige elektrophysiologische Untersuchungsparameter stellen die distal motorische Latenz (DML), die F-Wellen-Antwort und die Dauer des distalen Muskelsummenaktionspotentials (MSAP) dar [40]. Oftmals können eine untypische Symptomanifestation und eine die Demyelinisierung verschleiernde axonale Degeneration eine verzögerte Diagnosestellung nach sich ziehen [53]. In uneindeutigen Fällen können sowohl Liquoreiweißerhöhungen mit einer Leukozytenanzahl unter 10 Zellen/mm³ [54] als auch der therapeutische Versuch mit Immunmodulatoren [27] sowie MRT-Aufnahmen der Spinalwurzeln, Plexus und einzelner Nerven [53] diagnostisch wegweisend sein. Biopsien peripherer Nerven mit „Makrophagen-assoziierte Demyelinisierung, Zwiebelschalenformation, demyelinisierten und in geringerem Ausmaß remyelinisierten Nervenfasern, endoneurale Ödeme, endoneurale mononukleäre Zellinfiltration und Variationen zwischen den Faszikeln“ [40] können zudem zur Diagnosestellung beisteuern.

Aufgrund von fehlenden verlässlichen Biomarkern für die CIDP [55] beruht die Diagnose auf der Verwendung von verschiedenen Untersuchungskriterien [45]. In den letzten Jahren wurden zahlreiche hiervon etabliert [39, 40, 56–60], obwohl mittlerweile die Verwendung der *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS)* CIDP Kriterien [40, 57, 60] sowohl im klinischen Alltag [61] als auch für wissenschaftliche Studien empfohlen wird [62]. Im Vergleich zu den 1991 veröffentlichten Kriterien eines Ad-hoc-Komitees der *American Academy of Neurology (AAN)* [56] konnten Breiner et al. eine deutlich größere Sensitivität (AAN: 3,6 – 25,0 % versus EFNS/PNS: 73,2 – 91,1 %) und eine kleinere Spezifität (AAN: 100,0 % versus EFNS/PNS: 65,8 – 88,2 %) zugunsten der EFNS/PNS Kriterien feststellen [61]. Diese große Sensitivitätsdiskrepanz liegt wahrscheinlich an den strengeren Diagnosekriterien der AAN, welche für eine „mögliche Diagnose“ das Vorhandensein von 3 aus 4 Demyelinisierungszeichen in der Neurographie und für eine „definitive Diagnose“ nicht nur eine Untersuchung des Liquors, sondern auch eine Nervenbiopsie mit typischen Krankheitszeichen voraussetzt [56]. Im Kontrast dazu stellen die

beiden letztgenannten Untersuchungen in den *EFNS/PNS Guidelines* nur supportive Kriterien dar [40]. Einen Überblick über die geforderten Diagnosekriterien der *EFNS/PNS* soll Tabelle 1 geben, wohingegen Tabelle 2 die daraus resultierende Klassifikation der CIDP in 3 Kategorien (definitiv, wahrscheinlich, möglich) darstellt.

Tabelle 1: Übersicht über die Diagnosekriterien der *EFNS/PNS CIDP Guidelines*. Die Tabelle zeigt die klinischen Einschluss- (unterteilt in typisch und atypisch) und Ausschlusskriterien sowie die elektrodiagnostischen (unterteilt in definitiv, wahrscheinlich und möglich) und supportiven Kriterien, welche zur Diagnosestellung einer CIDP dienen (in Anlehnung an [40]).

Kriterien	Einteilung und Definition
klinisch (Einschluss)	typisch: chronisch progrediente, schubweise o. rezidivierende symmetrische proximale & distale Muskelschwäche & Sensibilitätsstörungen & keine o. reduzierte Sehnenreflexe in allen Extremitäten, > 2 Monate, evtl. Hirnnervenbeteiligung atypisch: wie „typisch“, aber v. a. distal o. asymmetrisch o. fokal o. rein motorisch/-sensorisch, teilweise normale Sehnenreflexe in nicht betroffener Extremität
klinisch (Ausschluss)	B. burgdorferi-Infektion, Diphtherie, toxin- o. drogeninduzierte NP, erblich bedingte dNP, prominente Sphinkterstörung, MMN, hoch positive IgM-monoklonale Gammopathie für anti-MAG-AK, andere Ursachen einer dNP (POEMS-Syndrom, osteosklerotisches Myelom, nicht-/diabetische lumbosakrale Radikuloplexopathie,) PNS-Lymphom & Amyloidose (evtl. mit Demyelinisierungszeichen)
elektro-diagnostisch	definitiv: mindestens 1 der folgenden Kriterien: a.) DML-Verlängerung ≥ 50 % über ONG in 2 Nerven (außer KTS des <i>Nmed</i>) b.) NLG-Verlangsamung ≥ 30 % unter UNG in 2 Nerven c.) F-Wellen-Latenz-Verlängerung ≥ 30 % über ONG in 2 Nerven (≥ 50 %, wenn Amplitude des MSAP < 80 % der UNG) d.) abwesende F-Wellen in 2 Nerven, wenn diese Nerven eine MSAP-Amplitude ≥ 20 % der UNG haben + ≥ 1 anderes definitives elektrodiagnostisches Kriterium in ≥ 1 anderen Nerven aufweisen e.) partieller motorischer Leitungsblock: ≥ 50 % Amplitudenreduktion in proximalem MSAP im Vergleich zu distal, wenn dieser ≥ 20 % der UNG in 2 Nerven o. 1 Nerven + ≥ 1 anderes definitives elektrodiagnostisches Kriterium in ≥ 1 anderen Nerven aufweisen f.) abnormale temporale Dispersion (> 30 % Zunahme der Dauer zwischen proximalem und distalem MSAP) in ≥ 2 Nerven g.) Zunahme der distalen MSAP-Dauer (Intervall zwischen Beginn des ersten negativen Ausschlags und Rückkehr des letzten negativen Ausschlags zur Grundlinie) in ≥ 1 Nerven + ≥ 1 anderes definitives elektrodiagnostisches Kriterium in ≥ 1 anderen Nerven wahrscheinlich: ≥ 30 % Amplitudenreduktion des proximalen MSAP zum distalen (ohne <i>N. tibialis posterior</i>), wenn distale MSAP ≥ 20 % der UNG, in 2 Nerven oder in 1 + ≥ 1 anderes definitives elektrodiagnostisches Kriterium in ≥ 1 anderen Nerven möglich: wie definitive elektrodiagnostische Kriterien, aber nur in 1 Nerven
supportiv	1.) erhöhtes Liquoreiweiß mit Leukozytenanzahl $< 10/\text{mm}^3$ 2.) MRT mit Gadolinium-Anreicherung &/o. Hypertrophie (<i>Cauda equina</i>, lumbosakrale o. cervikale Nervenwurzeln, brachialer o. lumbosakraler Plexus) 3.) abnormale sensible Elektrophysiologie in mind. 1 Nerven: a.) <i>Nsur</i> normal, <i>Nmed</i> abnormal (außer KTS) o. radiale SNAP-Amplituden b.) NLG < 80 % der UNG (< 70 %, wenn SNAP-Amplitude < 80 % der UNG)

- c.) verzögerte SSEP ohne Erkrankung des ZNS
 4.) objektive klinische Verbesserung nach Immunmodulatoren
 5.) Nervenbiopsie mit eindeutigem Beweis der Demyelinisierung &/o. Remyelinisierung (Elektronenmikroskopie oder Faseranalyse)

EFNS/PNS = European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society, CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, o. = oder, v. a. = vor allem, evtl. = eventuell, B. = Borrelia, NP = Neuropathie, dNP = demyelinisierende Neuropathie, MMN = multifokale motorische Neuropathie, IgM = Immunglobulin M, anti-MAG-AK = Antikörper gegen das Myelin-assoziierte Glykoprotein, POEMS = Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Plasmazellerkrankung und Haut- („Skin“)-Veränderungen, DML = distal motorische Latenz, ONG = obere Normgrenze, KTS = Karpaltunnelsyndrom, *Nmed* = *N. medianus*, NLG = Nervenleitungsgeschwindigkeit, UNG = untere Normgrenze, MSAP = Muskelsummenaktionspotential, *N.* = *Nervus*, MRT = Magnetresonanztomographie, SNAP = sensible Nervenaktionspotentiale, SSEP = somatosensorisch evozierte Potentiale, ZNS = zentrales Nervensystem, *Nsur* = *N. suralis*

Tabelle 2: Darstellung der Klassifikation der CIDP anhand der EFNS/PNS CIDP Guidelines. Die CIDP kann anhand der Zusammenstellung der erfüllten klinischen, elektrodiagnostischen und supportiven Kriterien in 3 Kategorien (definitiv, wahrscheinlich, möglich) eingeteilt werden (vgl. Tabelle 1). (in Anlehnung an [40])

Kategorie	Kriterien		
	klinisch	elektrodiagnostisch	supportiv
definitiv	immer alle Einschluss- (typisch o. atypisch) und Ausschlusskriterien	definitive Kriterien	-
		wahrscheinliche Kriterien	mind. 1
		mögliche Kriterien	mind. 2
wahrscheinlich	Ausschlusskriterien	wahrscheinliche Kriterien	-
		mögliche Kriterien	mind. 1
möglich		mögliche Kriterien	-

EFNS/PNS = European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society, CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, vgl. = vergleiche o. = oder, mind. = mindestens

Die Wahl der Behandlungsmöglichkeit der CIDP richtet sich nach patientenabhängigen Faktoren wie beispielsweise den Begleiterkrankungen, der voraussichtlichen Therapiedauer und dem Nebenwirkungsprofil des Arzneimittels [53, 63]. Zu den *First-Line*-Therapien zählen Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline (IVIG), welche mittlerweile auch subkutan (SCIG) applizierbar sind, oder die Plasmapherese [53]. Laut Oaklander et al. unterscheidet sich das Kurzzeitansprechen von IVIG versus Kortikosteroiden und auch von IVIG versus Plasmapherese nur minimal bis gar nicht [27]. Bei Therapieversagen oder bestehenden Kontraindikationen werden in der klinischen Praxis aufgrund des beobachteten positiven Effekts auf die Symptomatik häufig Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolat und Cyclophosphamid verwendet [27].

1.2.4 aktueller Forschungsstand

Obwohl das PNS bei der CIDP als primärer Angriffspunkt für immunvermittelte Prozesse gilt [64], sind in den letzten 30 Jahren zahlreiche Studien und Fallberichte/-serien veröffentlicht worden, bei denen ein zusätzlicher Befall des ZNS diskutiert wird [10–17, 65–68]. Die Ergebnisse wurden hierbei mithilfe von MRT-Aufnahmen des Gehirns bzw. Rückenmarks oder evozierten Potentialen, vor allem visuell evozierten Potentialen (VEP), erbracht [10–17, 65–68]. Auch eine ZNS-typische klinische Symptomatik konnte bei diesem Krankheitsbild beobachtet werden, wie beispielsweise eine Studie aus Frankreich zeigte, bei der 5 von 100 CIDP-Patienten einen symptomatischen ZNS-Befall aufwiesen [43].

1987 veröffentlichten Mendell et al. eine Studie mit 16 CIDP-Patienten, von denen 6 ZNS-Demyelinisierungen in cranialen MRT-Aufnahmen aufwiesen, wobei 3 sowohl klinisch manifeste ZNS-Symptome als auch verzögerte VEP-Antworten in mindestens einem Auge hatten [10]. Im selben Jahr konnten Thomas et al. bei 5 von 6 CIDP-Patienten mit ZNS-Beteiligung verlängerte VEP-Latenzen in mindestens einem Auge und bei 5 von 5 Läsionen in der MRT des Gehirns nachweisen [16]. Auch Pakalnis et al. konnten bei 6 von 18 CIDP-Patienten Demyelinisierungen in cranialen MRT-Aufnahmen und bei 9 von 18 pathologische VEP entdecken [13]. Ormerod et al. zeigten bei 5 von 30 CIDP-Patienten minimale klinisch manifeste ZNS-Symptome und bei 14 von 28 abnormale MRT-Befunde, wobei 9 Veränderungen in den Hirnnerven aufwiesen [65]. Im Gegensatz dazu waren pathologische MRT-Befunde bei 6 von 26 Patienten mit CIDP oder chronisch demyelinisierender Neuropathie mit monoklonaler Gammopathie ohne Anzeichen einer ZNS-Mitbeteiligung sichtbar, welche Hawke et al. als hyperintense Läsionen der weißen Substanz beschrieben [66]. Hierbei wurde jedoch nur bei 2 Patienten eine Demyelinisierung als Ursache vermutet [66]. Laura et al. [67] und Ioannidis et al. [68] konnten zwar keine typischen Veränderungen für demyelinisierende Prozesse in der cranialen MRT nachweisen, aber dafür fielen die untersuchten CIDP-Patienten durch Atrophien des cervikalen Rückenmarks auf [67] und durch Demyelinisierungen des thorakalen Rückenmarks, welche retrospektiv bei 2 von 12 CIDP-Patienten gefunden werden konnten [68].

Veränderungen des visuellen Signalwegs konnten bei 6 von 7 [11], 3 von 10 [15] und 4 von 9 CIDP-Patienten [12] mithilfe von verlangsamten Latenzen in den VEP demonstriert werden. Bei 7 von 8 untersuchten Augen von CIDP-Patienten wurde derselbe Befund erhoben [17]. In einer Studie von Stojkovic et al. mit 17 CIDP-Patienten, wobei 1 Patient manifeste ZNS-Symptome aufwies, konnten Latenzverzögerungen in mindestens einem Auge oder erhöhte innerokulare Latenzdifferenzen bei 8 Patienten gezeigt werden [14]. Dieselbe Studie fand außerdem bei 4 von 16 Patienten periventrikuläre und subkortikale T2-gewichtete Signale in

der MRT [14]. 2020 konnten Dziadkowiak et al. verlängerte Latenzen bei 13 von 24 CIDP-Patienten dokumentieren [69]. Auch Studien mit CCPD-Patienten konnten abnormale VEP nachweisen: in Japan bei 15 von 21 [48], in China bei 11 von 22 [70] und in Italien bei 9 von 14 Patienten [71]. Diese 3 Studien zeigten außerdem pathologische MRT-Befunde des Gehirns bei 30 von 40 (zusätzlich: Cerebellum 6/40, Hirnstamm 13/40, Sehnerv 7/40) [48], 15 von 22 [70], 19 von 26 [71] und des Rückenmarks bei 30 von 40 [48], 21 von 22 [70] und 24 von 30 CCPD-Patienten [71]. Zéphir et al. untersuchten 5 Patienten mit gleichzeitig vorliegenden demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS (Multiple Sklerose (MS) anhand von McDonald-Kriterien [72]) und des PNS (CIDP anhand von EFNS/PNS Guidelines [57], Nicolas et al. Kriterien [58], Ad Hoc Subcommittee Kriterien [56]) [73]. Hierbei wiesen alle Patienten craniale MRT-Läsionen auf und bei 4 von 4 Patienten waren die VEP-Antworten verzögert [73].

Zusammenfassend wurden vereinzelt pathologische Befunde bei CIDP-Patienten beschrieben, jedoch in niedriger Frequenz und größtenteils ohne quantitative Gruppenvergleiche.

1.3 Visuelles System

Damit der Mensch seine Umwelt bewusst optisch wahrnehmen und interpretieren kann, nutzt er das visuelle System, welches anatomisch in 3 Komponenten unterteilt werden kann [1]. Um Gesehenes, welches als Lichtreize zum Auge reflektiert wird, in elektrische Signale umzuwandeln, benötigt der Mensch als erste Komponente den *Bulbus oculi*, insbesondere die *Retina* [1]. Die entstandenen Impulse werden daraufhin mithilfe des *Tractus opticus* zum primären visuellen *Cortex* transportiert und dort bewusst gemacht [1]. Eine weiterführende Interpretation des Gesehenen findet in den übergeordneten visuellen Rindenfeldern statt [1]. Die folgenden Abschnitte sollen das visuelle System des Menschen zusammenfassen, um wichtige Grundlagen für die Methodik und Analyse der mfVEP zu vermitteln.

Für den Menschen sind Lichtreize mit einer Wellenlänge von 380 bis 760 nm sichtbar [74]. Nachdem die Lichtreize den dioptrischen Apparat bestehend aus *Cornea*, vorderer Augenkammer, Linse und Glaskörper durchquert haben, erreichen sie die *Retina*, in welcher die Transduktion der Lichtreize in Aktionspotentiale stattfindet [1]. Aufgrund der Embryonalentwicklung des *Bulbus oculi* [2] durchtreten die Lichtreize zuerst alle 10 Schichten der *Retina*, um schließlich von den Außensegmenten der Photorezeptoren aufgenommen und via photochemischer Reaktion in Membranpotentiale transformiert zu werden [74]. Die Photorezeptoren, welche das 1. Neuron des visuellen Systems bilden, bestehen aus 100 Mio.

Stäbchen und 6 Mio. Zapfen [2]. Die für das Farbsehen (photopisches Sehen) verantwortlichen Zapfen befinden sich in einer hohen Dichte im Zentrum der *Retina* (*Fovea centralis*), dem „Ort des schärfsten Sehens“ [2]. Im Gegensatz dazu sind die dämmerungsempfindlichen Stäbchen (skotopisches Sehen) eher in der Peripherie der *Retina* lokalisiert [2]. Ihre Axone leiten die Aktionspotentiale weiter an die Bipolarzellen (2. Neuron), welche auf die Ganglienzellen (3. bzw. 4. Neuron) verschalten [1]. Bei den Stäbchen sind zwischen Bipolar- und Ganglienzellen noch Amakrinzellen geschaltet [75]. Durch die Konkavität der Netzhaut entsteht der sogenannte „*Camera-obscura*-Effekt“, bei dem das visuelle Objekt seitenverkehrt und horizontal gespiegelt auf der *Retina* dargestellt wird [76].

Die 1 Mio. Axone der Ganglienzellen bilden gemeinsam in der Papille den *N. opticus*, welcher durch Oligodendrozyten myelinisiert ist [47]. Am *Chiasma opticum* kreuzen nun die Nervenfasern des *N. opticus* der nasalen Netzhauthälfte, d. h. des temporalen Gesichtsfelds, auf die Gegenseite, sodass der nachfolgende Abschnitt des *N. opticus*, der *Tractus opticus*, nur Nervenfasern der ipsilateralen Netzhauthälfte, bzw. der kontralateralen Gesichtsfeldhälfte, beinhaltet [77]. Daraus ergibt sich eine *per definitionem* „gekreuzte zentrale Projektion“, da jede Gehirnhälfte die kontralaterale Gesichtsfeldhälfte verarbeitet [77]. Vor Erreichen des 4. bzw. 5. Neurons, dem *Corpus geniculatum laterale* des Thalamus, verlaufen 10 % der Nervenfasern zu extragenikulären Strukturen wie dem Hypothalamus, der *Area praetectalis* und dem *Tectum*, um dort z. B. Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus oder auch optische Reflexe zu nehmen [77]. Die restlichen 90 % der Nervenfasern werden nach der Verschaltung auf die genikulären Schaltzellen mit der *Radiatio optica* zum primären visuellen *Cortex* (5. bzw. 6. Neuron, V1) im Okzipitallappen geleitet [77].

Für das kortikale Bewusstsein müssen die Informationen entlang des *Tractus opticus* bis zur medialen Fläche des Okzipitallappens und zum Okzipitalpol am *Sulcus calcarinus* transportiert werden, wo sich V1 im Brodmann-Areal 17 befindet [1]. Aufgrund des weißen Streifens innerhalb von V1, auch Genarri-Streifen genannt, wird diese darüber hinaus als *Area striata* bezeichnet [1]. Die Nervenfasern sind bis einschließlich zu V1 retinotopisch angeordnet, sodass jedem Retinaareal ein Areal des visuellen *Cortex* zugeteilt werden kann und benachbarte Areale auch benachbart bleiben [1]. Hierbei ist zu beachten, dass durch die hohe Zapfendichte in der *Fovea centralis* der *Retina* diese überproportional groß in V1, insbesondere im Bereich des Okzipitalpols, repräsentiert ist und somit 80 % ausmacht („makuläre Überrepräsentation“ [78]), wohingegen die peripheren Anteile eher weiter anterior verarbeitet werden [1, 2]. Die untere Gesichtsfeldhälfte wird in V1 oberhalb des *Sulcus calcarinus* und die obere Gesichtsfeldhälfte unterhalb projiziert [2, 79]. Die Efferenzen von V1, bestehend aus kortikokortikalen Verbindungen, werden an die Brodmann-Areale 18 und 19, den sekundären visuellen *Cortex* (V2), weitergeleitet, wo eine Analyse und Interpretation der

Lichtreize stattfindet [1]. Diese liegen in direkter Nachbarschaft zu V1 [1]. Um nicht nur eine Interpretation des Gesehenen zu gewährleisten, sondern auch dieses mit anderen kortikalen Funktionsbereichen wie Sprache, Erlerntem, optischen Reflexen und Bewegungen zu verknüpfen, erfolgt eine weiterführende Verarbeitung in übergeordneten visuellen Rindenfeldern wie beispielsweise dem *Gyrus angularis* [1]. Diese werden in der Literatur auch V3, V4 und V5 genannt [2]. Zur schematischen Darstellung der Sehbahn dient Abbildung 1.

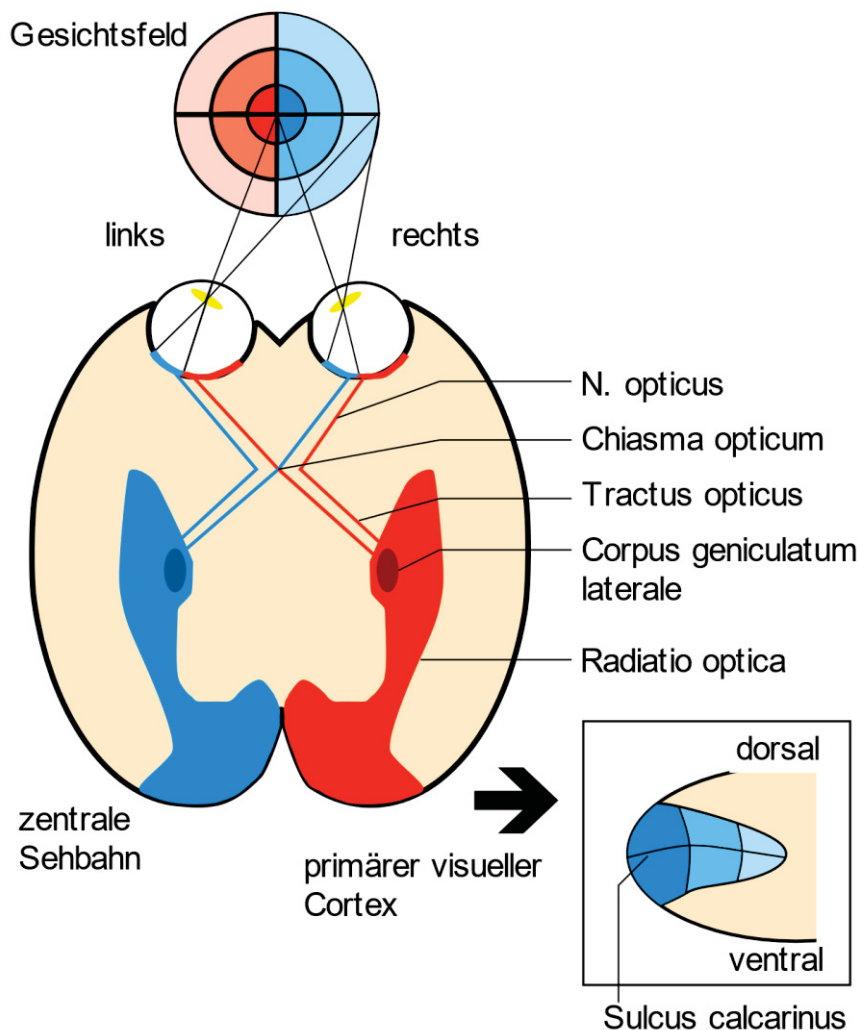


Abb. 1: schematische Darstellung der Sehbahn. Die Abbildung gibt einen Überblick über die Verarbeitungswege und -prozesse visueller Reize und den Aufbau des primären visuellen Cortex (V1). Visuelle Reize werden auf der kontralateralen Netzhauthälfte wahrgenommen („*Camera-obscura*-Effekt“) und anschließend als elektrische Signale mit dem *Nervus opticus* bis zum *Chiasma opticum* transportiert. Hier kreuzen nun die Nervenfasern der nasalen Netzhauthälfte, also der temporalen Gesichtsfeldhälfte, nach kontralateral. Der nachfolgende *Tractus opticus* leitet das Signal bis zum *Corpus geniculatum laterale* und anschließend als *Radiatio optica* zu V1 im Brodmann-Areal 17. Hier findet eine retinotopisch angeordnete Verarbeitung statt. Zentrale Gesichtsfeldanteile werden in V1 weiter posterior verarbeitet und die peripheren Anteile weiter anterior. Zudem werden die oberen Gesichtsfeldareale unterhalb des *Sulcus calcarinus* und die unteren Gesichtsfeldareale oberhalb davon dargestellt (in Anlehnung an [77]).

1.4 (multifokal) visuell evozierte Potentiale

1.4.1 Übersicht VEP

Konventionell erhobene VEP (kVEP), auch als „isoliertes okzipitales Elektroenzephalogramm (EEG)“ bezeichnet [74], stellen nichtinvasive Funktionsuntersuchungsmethoden des visuellen Systems dar, bei denen mithilfe von optischen Stimuli elektrische Impulse erzeugt und am Hinterkopf über V1 abgeleitet werden können [35]. Als optischen Stimulus wird dem Untersuchten ein Blitzreiz oder ein Musterreiz präsentiert [35]. Vorteil des blitzevozierten Verfahrens ist die unproblematische Anwendung bei Kindern und vigilanzgeminderten Patienten, da zur Erhebung keine konstante Fixation eines bestimmten Punktes nötig ist [35]. Aufgrund von hohen interindividuellen Differenzen der Blitz-VEP, die eine Standardisierung kaum zulassen, werden heutzutage häufiger die musterevozierten Stimuli in Form eines schwarz-weißen Schachbrettmusters verwendet [80]. Hierbei kann das Muster auf einem neutralen Hintergrund mittlerer Leuchtdichte auftauchen bzw. verschwinden (*pattern-onset/-offset*) oder kontinuierlich seine komplementären Farben abwechseln (*pattern-reversal*) [80]. Abhängig von der Frequenz der Stimulusdarbietung kann zusätzlich zwischen *steady-state* VEP (8 – 9 Hz) und transienten VEP (0,5 – 2 Hz) unterschieden werden, welche sich als sinusförmige Signale oder Einzelsignale darstellen [81].

Bei der Auswertung der VEP liegt der Fokus auf der Signalform, den Latenzen und den Amplituden, da diese Parameter Hinweise auf Ursachen (sub-)klinischer Symptome geben können [82]. Demyelinisierungen äußern sich ähnlich wie in der Elektroneurographie typischerweise als Verlangsamungen der Latenz, wohingegen axonale Schäden überwiegend durch Amplitudenreduktionen oder veränderte Wellenformen auffallen [81].

Die konventionelle Erhebung von VEP birgt einige Nachteile. Signalauslöschungen, die aufgrund der Summation von Potentialen entgegengesetzter Dipole hervorgerufen werden, können dazu führen, dass Pathologien unterschätzt werden, sodass die klinische Begutachtung verzerrt wird [83]. Diese Signalauslöschung beruht auf der anatomisch bedingten Verarbeitung der visuellen Reize der beiden Gesichtsfeldhälften in unterschiedlichen Bereichen des Okzipitallappens [79]. Zusätzlich entsteht durch die „makuläre Überrepräsentation“ [78] im Okzipitallappen eine Fokussierung auf der zentralen Region des Gesichtsfelds in den VEP, wohingegen die Peripherie kaum begutachtet wird [79, 81].

1.4.2 multifokale VEP

Um den Nachteilen der kVEP entgegenzuwirken, existiert seit circa 3 Jahrzehnten ein Untersuchungsverfahren, bei dem gleichzeitig mehrere lokale VEP des Gesichtsfelds erhoben werden können [84], sodass Signalauslöschungen reduziert werden [83]. Dafür wird dem Probanden ein dartscheibenförmiges schwarz-weißes Schachbrettmuster mit multiplen unabhängigen Arealen (in dieser Studie: 56 Areale) präsentiert, welches die Farben seines Musters umkehrt [83]. Bei den sogenannten multifokalen VEP verhindert eine speziell auf den *Cortex* abgestimmte Skalierung des Reizmusters die „makuläre Überrepräsentation“, d. h. die Größe des Schachbrettmusters nimmt von zentral nach peripher zu [85]. Dies bietet durch die Stimulation nahezu gleich großer Kortexareale eine gute Vergleichbarkeit der erhobenen evozierten Potentiale untereinander und begünstigt eine zusätzliche Begutachtung peripherer Anteile des Gesichtsfelds [85]. Im Vergleich zu kVEP werden mfVEP als ein sensitiveres Verfahren zur Detektion von Pathologien entlang der Sehbahn angesehen [86]. Die simultane, individuelle Stimulation multipler Areale des Gesichtsfelds erlaubt eine genaue Lokalisation von VEP und Areal [84]. Dies wird dadurch ermöglicht, dass jedes Stimulusareal anhand einer binären pseudozufälligen Sequenz zu unterschiedlichen Zeitpunkten sein Muster umkehrt [84]. Das Muster besteht hierbei aus insgesamt 8 schwarzen und 8 weißen Karos pro Areal, da die Gesamtzahl von 16 Feldern als optimale Stimulationsvoraussetzung angesehen wird [87]. Durch die vorbestimmte Abfolge von Musterwechseln können mithilfe einer Kreuzkorrelation die Einzelsignale für jedes Areal aus dem kontinuierlichen EEG-Antwortpotential selektiert werden [84].

1.5 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob bei CIDP-Patienten ein zusätzlicher subklinischer Befall des visuellen Systems nachweisbar ist. Mittels mfVEP können Funktionsstörungen des visuellen Systems nichtinvasiv in Form von abnormen Latenzen oder Amplituden sichtbar gemacht werden und im Vergleich zu kVEP auch topographisch lokalisiert werden [84]. Vorausgegangene Studien mit kVEP konnten bereits vielversprechende Ergebnisse liefern, bei denen z. B. 43 % der CIDP-Patienten Abnormalitäten aufwiesen [14]. Da die mfVEP als sensitiveres Verfahren zur Detektion von Demyelinisierungen aufgefasst werden [86] und in den zuvor durchgeführten Studien sowohl der Vergleich mit einer alters- und geschlechtspassenden Kontrollgruppe als auch teilweise der Ausschluss relevanter Erkrankungen ophthalmologischer oder systemischer Genese fehlten [88–95], führten wir eine Querschnittsstudie mit entsprechenden Kriterien durch (siehe auch [96]). Hierbei galten Latenzverzögerungen aufgrund von Demyelinisierungen und Amplitudenreduktionen aufgrund

des sekundären Axonverlusts in den mfVEP als Hinweis auf eine mögliche koexistente ZNS-Beteiligung bei CIDP-Patienten.

Primär thematisiert die vorliegende Arbeit, ob CIDP-Patienten trotz fehlender visueller Dysfunktionen oder anderer ZNS-Manifestationen insgesamt im Vergleich zu gesunden nach Alter und Geschlecht passenden Probanden Latenzverzögerungen und Amplitudenreduktionen in den mfVEP aufweisen, wenn die Mittelwerte aller Areale des erhobenen Gesichtsfelds analysiert werden.

Sekundär sollen Subanalysen die genaue Lokalisation der pathologischen Veränderungen identifizieren, indem das erhobene Gesichtsfeld in 3 bestimmte Muster unterteilt wird.

1. Sektoren (superior, inferior, nasal, temporal)
2. Quadranten (oben temporal, oben nasal, unten temporal, unten nasal)
3. Exzentrizität (zentral, peripher)

Das tertiäre Ziel dieser Arbeit umfasst den Nachweis einer Assoziation von abnormen mfVEP-Parametern mit Schweregradmarkern der CIDP, also ob sich zunehmende Beeinträchtigung in einer Latenzzunahme bzw. Amplitudenabnahme in den mfVEP widerspiegelt. Außerdem soll hierbei erhoben werden, inwieweit der Niedrigkontrastvisus mit den mfVEP-Parametern assoziiert ist.

Bei aussagekräftigen Ergebnissen könnte das visuelle System mithilfe von mfVEP in Zukunft vielleicht als zusätzliche Messlokalisation zur Elektroneurographie etabliert werden, falls bei Progression der Erkrankung Ableitungen entlang des PNS erschwert sind [96]. Außerdem könnten mfVEP-Parameter als zusätzliche Biomarker für die Prognose oder den objektiven Schweregrad einer Erkrankung genutzt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Wir führten eine nichtinterventionelle Querschnittsstudie mit an CIDP erkrankten Patienten und gesunden Probanden durch (siehe auch [96]). Diese wurde zuvor von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität (HHU) Düsseldorf (Studiennummer: 4849, „Untersuchung des visuellen Systems mittels multifokal visuell evozierter Potentiale (mfVEP) bei entzündlichen, degenerativen und metabolischen Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems“) bewilligt.

Als Einschlusskriterien für die Studienteilnahme wurde festgelegt, dass die Probanden ein Mindestalter von 18 Jahren erreicht hatten und eine vor Beginn der Untersuchungen unterschriebene Einverständniserklärung gemäß der Deklaration von Helsinki vorlag [97]. Zusätzlich mussten die Patienten die Kriterien für eine definitive oder wahrscheinliche CIDP anhand der *EFNS/PNS* CIDP-Leitlinien erfüllen und darüber hinaus von einer immunmodulatorischen Therapie hinsichtlich der klinischen Symptomatik profitieren [40].

Insgesamt trafen die Einschlusskriterien auf 43 CIDP-Patienten zu, deren Rekrutierung an der Klinik für Neurologie der HHU in Düsseldorf stattfand (siehe Abbildung 2). Hiervon wurden 25 Patienten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, da relevante koexistente Erkrankungen vorlagen, welche möglicherweise Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse genommen hätten. Aufgrund eines Kopftremors wären bei 2 CIDP-Patienten Messfehler durch inkonstante Fixation des Musterzentrums in den mfVEP zu erwarten gewesen [98]. Dreizehn Patienten mit Diabetes mellitus konnten nicht in Betracht gezogen werden, da auch bei fehlender diabetischer Retinopathie Veränderungen in den mfVEP auftreten können [88] und somit unklar gewesen wäre, ob diese durch eine Mitbeteiligung des ZNS bei der CIDP, durch Vorstufen der diabetischen Retinopathie oder durch eine Kombination beider Erkrankungen hervorgerufen wurden. Des Weiteren zeigten sich bei 9 Patienten bilaterale ophthalmologische Erkrankungen, welche potentiell abnormale Messwerte in den mfVEP bzw. VEP hervorrufen könnten. Bei einem dieser Patienten lag ein Glaukom vor [89], wohingegen 2 an einer Katarakt litten [90, 91]. Bei 4 Patienten wurden bilaterale Drusen [92] diagnostiziert, eine Person wies eine Stauungspapille [93] auf und eine weitere Person konnte aufgrund von Neovaskularisationen in der Choroidea [94] nicht an der Studie teilnehmen. Nach Abschluss der Untersuchungen konnte ein Patient mit einer monoklonalen IgM-Gammopathie nicht in die finale Analyse eingeschlossen werden, da er positiv für Antikörper gegen das Myelin-

assoziierte Glykoprotein (anti-MAG-IgM) getestet wurde, was laut *EFNS/PNS* CIDP-Leitlinien ein klinisches Ausschlusskriterium für eine CIDP darstellt [40].

Es wurden 12 männliche (M = 57,08 Jahre, Mdn = 61,50 Jahre) und 6 weibliche CIDP-Patienten (M = 54,17 Jahre, Mdn = 56,50 Jahre) untersucht. Unter den 18 CIDP-Patienten befanden sich 2 mit einer monoklonalen Gammopathie. Alle Patienten wurden neuroophthalmologisch mittels optischer Kohärenztomographie (OCT), Tonometrie, Spaltlampenuntersuchung und Funduskopie untersucht. Daraus resultierend konnten 7 Augen der verbliebenen 18 CIDP-Patienten nicht in die statistische Auswertung eingeschlossen werden, da in 6 Augen Drusen [92] und in einem Auge ein Makulaödem [95] nachgewiesen wurden. Bei allen CIDP-Patienten wurde ein Beeinträchtigungsscore der Arme und Beine, der *Overall Disability Sum Score* (ODSS) [99] in einer klinischen Routineuntersuchung erhoben, welcher retrospektiv analysiert wurde. Ebenfalls retrospektiv wurden Analysen der motorischen NLG (mNLG) des rechten *N. ulnaris* von 13 CIDP-Patienten durchgeführt. Diese wurden zuvor in der Klinik für Neurologie der HHU in Düsseldorf oder in externen Krankenhäusern bei Routineuntersuchungen mittels motorischer Elektroneurographie erhoben. Für unsere Untersuchung bestimmten wir bei allen CIDP-Patienten den 100 %-Kontrastvisus (Hochkontrastvisus) und bei 17 Patienten den 2,5 %-Kontrastvisus (Niedrigkontrastvisus), wobei zu erwähnen ist, dass die Messungen bei 3 Patienten aufgrund von fehlender Compliance nicht suffizient möglich waren.

Als Vergleichskohorte dienten 18 gesunde Probanden mit passendem Geschlecht und Alter, wovon 12 männlich (M = 55,08 Jahre, Mdn = 55,00 Jahre) und 6 weiblich (M = 56,50 Jahre, Mdn = 53,00 Jahre) waren. Die gesunden Probanden zeigten keine klinischen Anzeichen für eine Polyneuropathie. Auch relevante Augenerkrankungen und systemische Erkrankungen wie beispielsweise ein Diabetes mellitus waren zum Untersuchungszeitpunkt nicht bekannt. Zusätzlich wurde bei allen Kontrollprobanden der Hochkontrastvisus und bei 17 Kontrollprobanden der Niedrigkontrastvisus erhoben.

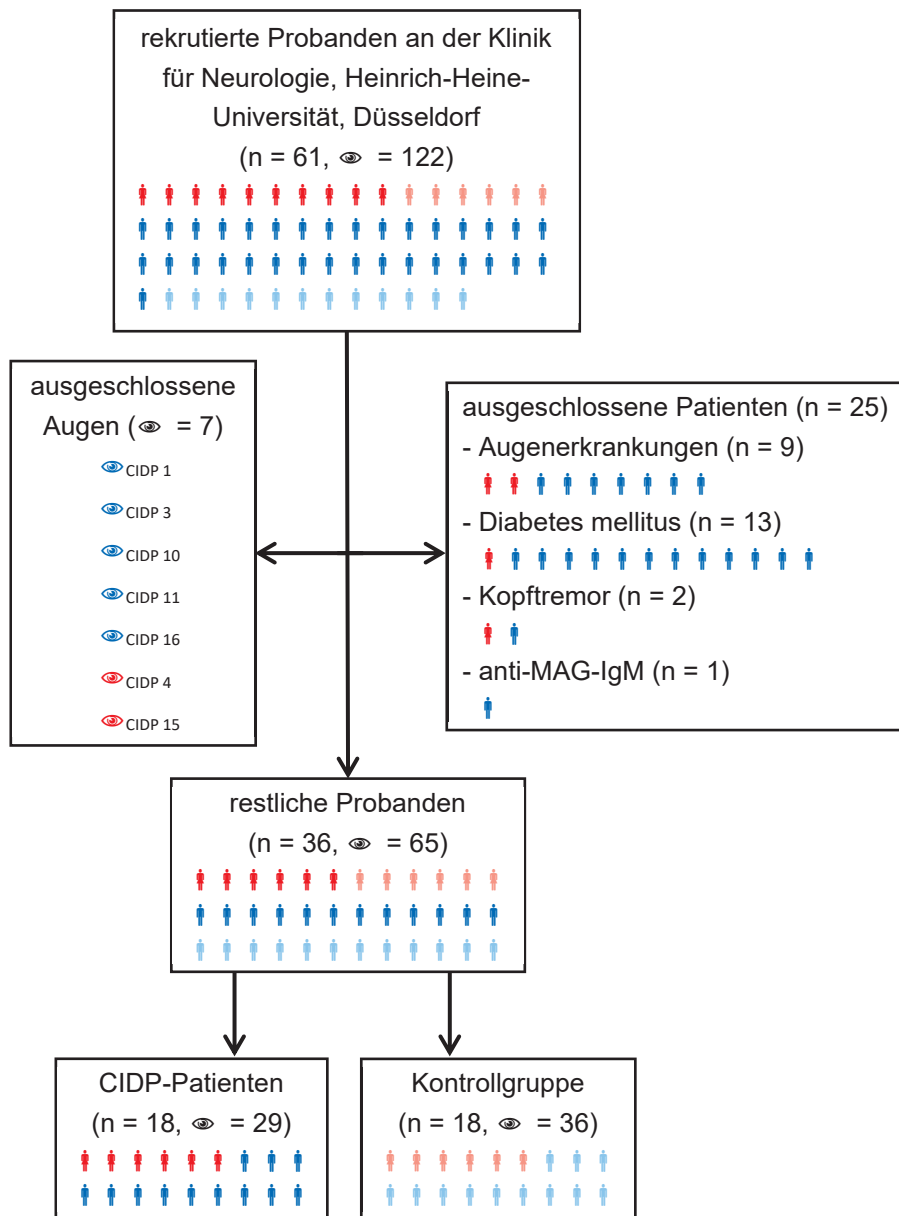


Abb. 2: schematische Darstellung der Rekrutierung der Studienteilnehmer. Insgesamt wurden 61 Probanden (43 CIDP-Patienten (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie), 18 Kontrollprobanden) an der Klinik für Neurologie der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf, Deutschland rekrutiert. Fünfundzwanzig Patienten konnten nicht an der Studie teilnehmen (9 wg. beidseitigen Augenerkrankungen, 13 wg. Diabetes mellitus, 2 wg. eines Kopftremors und 1 wg. Antikörpern gegen das Myelin-assoziierte Glykoprotein (anti-MAG-IgM)). Von den restlichen 36 Versuchspersonen wurden 7 Augen wegen Augenerkrankungen (6 Drusen, 1 Makulaödem) nicht in die finale Analyse eingeschlossen (mit entsprechender Patientennummer markiert), sodass insgesamt 18 CIDP-Patienten, bzw. 29 CIDP-Augen und 18 Kontrollprobanden, bzw. 36 Kontroll-Augen analysiert wurden. Die weiblichen CIDP-Patienten sind als rote Figuren und die männlichen als blaue Figuren dargestellt. Im Vergleich dazu sind die weiblichen Kontrollprobanden in Rosa und die männlichen in Hellblau gefärbt. Die Anzahl der Versuchspersonen (n) und der Augen (👁) sind in den Kästen des Flussdiagramms enthalten (modifiziert nach [96])

2.2 Methoden

2.2.1 mfVEP

2.2.1.1 Gerät, Software, allgemeiner Aufbau

Um Veränderungen der Sehbahn mithilfe von mfVEP darzustellen, verwendeten wir für unsere Untersuchungen das Gerät *The Visionsearch 1* (Visionsearch, Sydney, Australien) und die Software TERRA 1.6.21 (Visionsearch, Sydney, Australien) (siehe auch [96]). Dadurch konnten die Amplituden und Latenzen von 56 verschiedenen Arealen des visuellen Felds gleichzeitig und unabhängig voneinander bestimmt werden. Als visuellen Reiz wurde dem Probanden ein schwarz-weißes Schachbrettmuster (Leuchtdichte: weiß = $146,0 \text{ cd/m}^2$; schwarz = $1,1 \text{ cd/m}^2$) in Kreisform auf einem grauen Hintergrund (Leuchtdichte = $73,5 \text{ cd/m}^2$) dargeboten, dessen komplementäre Farben sich in einer 60 Hz pseudozufälligen binären Sequenz abwechselten (*pattern reversal*). Die Areale, die jeweils aus einem 4x4-Raster mit 8 schwarzen und 8 weißen Karos bestanden, waren in 5 konzentrischen Ringen um einen Fixationspunkt angeordnet. Hierdurch nahm die Größe der Areale von zentral nach peripher zu und die Areale waren insgesamt in bis zu 24° Exzentrizität arrangiert. Die elektrischen Signale wurden okzipital über ein Elektrodenkreuz abgeleitet, zweikanalig (vertikal und horizontal) aufgezeichnet und um den Faktor 10^5 verstärkt (Grass 15LT Amplifier, Grass Technologies®, West Warwick, Rhode Island, USA). Außerdem wurden Frequenzen zwischen 1 und 20 Hz mithilfe eines Bandpasses gefiltert. Durch die TERRA-Software konnte automatisch eine Kreuzkorrelation zwischen der dargebotenen Mustersequenz und den evozierten Potentialen generiert werden, wodurch eine genaue Zuordnung von elektrischem Signal und stimuliertem Areal des visuellen Felds möglich war. Für die Latenzanalyse galt der zweite größere Amplitudenausschlag als Anhaltspunkt.

In Abbildung 3 ist der visuelle Stimulus und eine schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zu sehen.

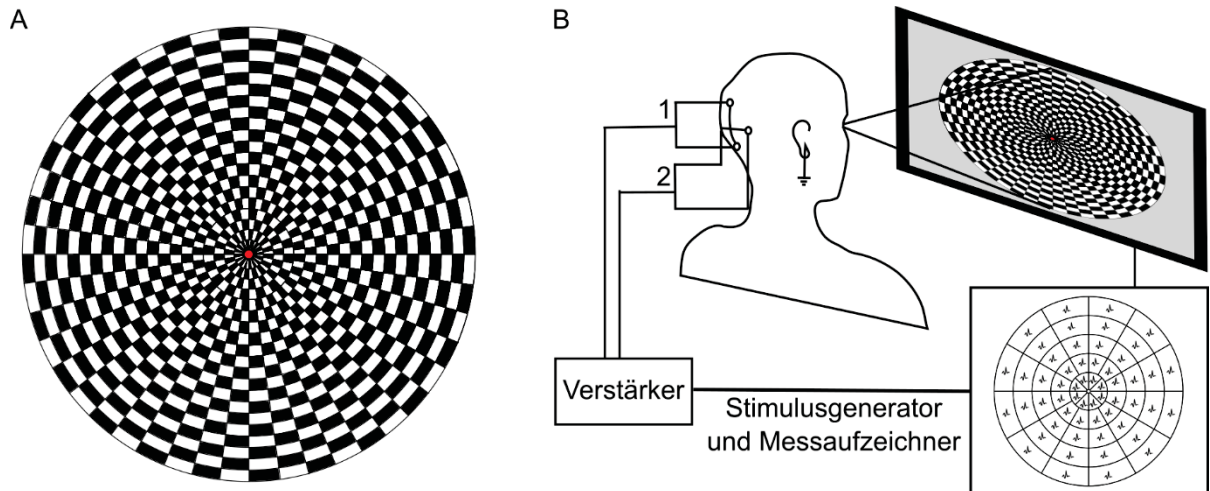


Abb. 3: schematische Darstellung des visuellen Stimulus und des Versuchsaufbaus für die Ableitung der multifokal visuell evozierten Potentiale (mfVEP). Die mfVEP werden durch eine multifokale Reizung (A) von 56 Segmente des visuellen Felds mithilfe eines schwarz-weißen Schachbrettmusters generiert, bei dem jedes Segment aus 16 Einzelschachbrettfeldern (8 weiße, 8 schwarze) besteht. Dem Probanden wird 68s lang eine pseudozufällige Musterumkehr der einzelnen Felder dargeboten, wobei er konstant den zentralen roten Fixationspunkt anvisieren muss (während der Messung erscheinen hier nach rechts oder links gerichtete Pfeile, deren Richtung er mithilfe eines Xbox-Controllers angeben soll). Die Segmente sind in 5 konzentrischen Kreisen (24° Exzentrizität) mit einer Größenzunahme von zentral nach peripher arrangiert. In (B) ist ein schematischer Versuchsaufbau dargestellt. Der Proband sitzt mit einem verdeckten Auge vor einem Bildschirm, auf dem der durch den PC erzeugte, visuelle Stimulus erscheint. Die mfVEP werden okzipital über ein Elektrodenkreuz über 2 Kanäle (vertikal = 1, horizontal = 2) abgeleitet, wobei eine Erdungselektrode am rechten Ohrfläppchen befestigt ist. Das elektrische Signal wird nach der Verstärkung auf den PC übertragen und nach der Mittelung der Signale wird für jedes Segment das entsprechende Potential als Wellenform dargestellt, welches durch Kreuzkorrelation von Reiz und elektrischer Antwort zugeordnet werden kann. (in Anlehnung an [35])

2.2.1.2 Durchführung der Messung

Die nichtinvasiven Untersuchungen fanden in einem ruhigen Raum ohne Fenster mit gedimmtem Licht statt, wobei darauf geachtet wurde, dass der Proband nicht durch Außenreize abgelenkt wurde. Der Proband saß vor einem 19 Zoll LCD-Computerbildschirm (AOC 919Vz, TPV Electronics Co., Fuqing, Fujian, China) auf einem bequemen Stuhl. Der verstellbare Monitor war mit dem Fixationspunkt auf Höhe der Augen des Probanden angebracht und der Monitor-Auge-Abstand wurde mithilfe eines 42 cm langen geknickten Stabes abgemessen. Zuerst wurde ein an einem elastischen Kopfband befestigtes Silikon-Kreuz am Hinterkopf des Probanden positioniert, sodass das Zentrum des Kreuzes über dem Inion in der Medianebene lag. Zuvor wurden 4 Silikon-Elektrodenhalterungen mit jeweils einer goldenen Cup-Elektrode (Grass Technologies®, West Warwick, Rhode Island, USA) an den dafür vorgesehenen Öffnungen des Kreuzes platziert. Hierdurch befand sich eine Elektrode 2,5 cm über dem Inion, eine andere 4,5 cm unter dem Inion und die 2 restlichen jeweils 4,0 cm lateral des Inions. Danach wurden die Kabel entsprechend der Elektrodenposition in eine nummerierte Elektrodeneingangsbox (Grass Technologies®, West Warwick, Rhode Island,

USA), welche an einer Kordel um den Hals des Probanden hing, eingesteckt. Die Elektroden wurden wie folgt mit den Eingängen der Box verbunden: oben = *Channel 1*, G1, unten = *Channel 1*, G2, links = *Channel 2*, G1, rechts = *Channel 2*, G2. Am rechten Ohr läppchen wurde die Erdungselektrode mittels eines Ohrclips angebracht und anschließend in den mittleren Eingang G (*Ground*) gesteckt. Um den elektrischen Hautwiderstand zu reduzieren und damit die Ableitung der elektrischen Signale zu verbessern, wurde ein Hautvorbereitungsgel (Nuprep) verwendet, welches mit einem Wattestäbchen unter den Elektroden aufgetragen wurde. Dafür wurden zuvor Haare, die den Kontakt der Elektroden zur Haut vergrößerten, mit leichtem Druck zur Seite geschoben. Der Widerstand konnte mittels Impedanzmessung zweikanalig kontrolliert werden. Hierfür stand eine farbliche Anzeige der Impedanz auf dem Bildschirm des Untersuchers zur Verfügung (rot, gelb, grün). Wenn die Impedanz im grünen oder gelben Referenzbereich lag, wurde jeweils 0,5 ml eines Elektrodengels (Signagel) gleichmäßig mit einer 2,5 ml Spritze in die Öffnung der Elektrodenhalterungen gefüllt, damit durch das Mehrzweckelektrolyt eine hohe Leitfähigkeit erreicht wurde. Da die Untersuchungen monokular durchgeführt wurden, wurde das kontralaterale Auge mit einer Augenklappe und einer Mullkompressen verdeckt. Patienten mit Refraktionsanomalien sollten die Messungen mit ihrer Brille ausführen. Zuvor fand keine medikamentöse Weitstellung der Pupillen statt. Um bei jedem Messdurchlauf eine Fixation des Musterzentrums zu gewährleisten, wurden dort nach rechts oder links gerichtete Pfeile dargeboten. Entsprechend der Richtung der Pfeile sollte der Proband während des Messdurchlaufs jeweils die *RB*- oder *LB*-Taste (*right bumper*, *left bumper*) eines Microsoft® *Xbox-Controllers* (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) mit den Zeigefingern drücken. Die zentrale Fixation des Auges wurde dadurch erleichtert und konnte mithilfe einer auf dem Bildschirm des Untersuchers angezeigten Trefferquote kontrolliert werden. Jeder Durchlauf dauerte 68 Sekunden und die Anzahl der Messdurchläufe pro Auge wurde individuell anhand des farblichen Reproduzierbarkeitsbalken (rot, gelb, grün) und der maximalen Anzahl von Durchläufen (Max. = 12 Durchläufe) entschieden. Während eines Durchlaufs sollte sich der Proband möglichst wenig bewegen und nicht sprechen, wobei das Blinzeln der Augen erlaubt war. Bei Bedarf (z. B. tränendes Auge) wurden kleine Untersuchungspausen eingelegt. Untersuchungsdurchläufe mit Artefakten oder markanten alpha-Wellen, welche auf einen Mangel visueller Aufmerksamkeit oder geschlossene Augen hinwiesen [77], wurden manuell verworfen.

Für den Datei-Export und die Analysen (s. u.) wurde für jedes Segment jeweils der Kanal (vertikal oder horizontal) mit der höchsten und reproduzierbarsten Welle verwendet, wobei die Auswahl automatisiert von der *Visionsearch* Software getroffen wurde (*best channel*).

2.2.1.3 Datei-Export

Die Amplituden und Latenzen der 56 Areale des visuellen Felds konnten für jedes Auge einzeln tabellarisch als CSV-Datei exportiert und anschließend mithilfe von Microsoft® Office Excel (*Microsoft Corporation*, Redmond, Washington, USA) aufgearbeitet werden. Hierbei wurden immer die Messwerte des besseren Kanals verwendet. Die endgültige Datenanalyse wurde mit IBM® SPSS® Statistics 24.0 (*International Business Machines Corporation*, Armonk, New York, USA) ausgeführt.

2.2.1.4 Aufteilung des visuellen Felds

Für die Analyse der mfVEP wurde nicht nur das gesamte erhobene visuelle Feld als Mittelwert aller Segmente betrachtet, sondern auch die Segmente detaillierter begutachtet. Hierfür wurden diese anhand ihrer Lokalisation in 3 verschiedene Muster unterteilt. Zur visuellen Veranschaulichung und damit einhergehend besseren Nachvollziehbarkeit der Musterzuordnung dient Abbildung 4.

Bei der ersten Musterzuordnung wurden die 56 Segmente in 4 Sektoren gruppiert (superior, inferior, nasal, temporal) [96]. Sowohl der superiore als auch der inferiore Sektor beinhalteten insgesamt 18 Segmente [96]. Im Vergleich dazu wurden dem nasalen und temporalen Sektor jeweils nur 10 Segmente zugeteilt [96].

Bei der zweiten Einteilung wurden die Segmente in 4 gleich große Quadranten (oben temporal, oben nasal, unten temporal, unten nasal) aufgeteilt, die sich jeweils aus 14 Segmenten zusammensetzten.

Als letztes wurden die Areale einem von 5 konzentrischen Ringen zugeordnet [96]. Der zentrale Ring bestand aus 8 Segmenten und die peripheren Ringe jeweils aus 12 [96].

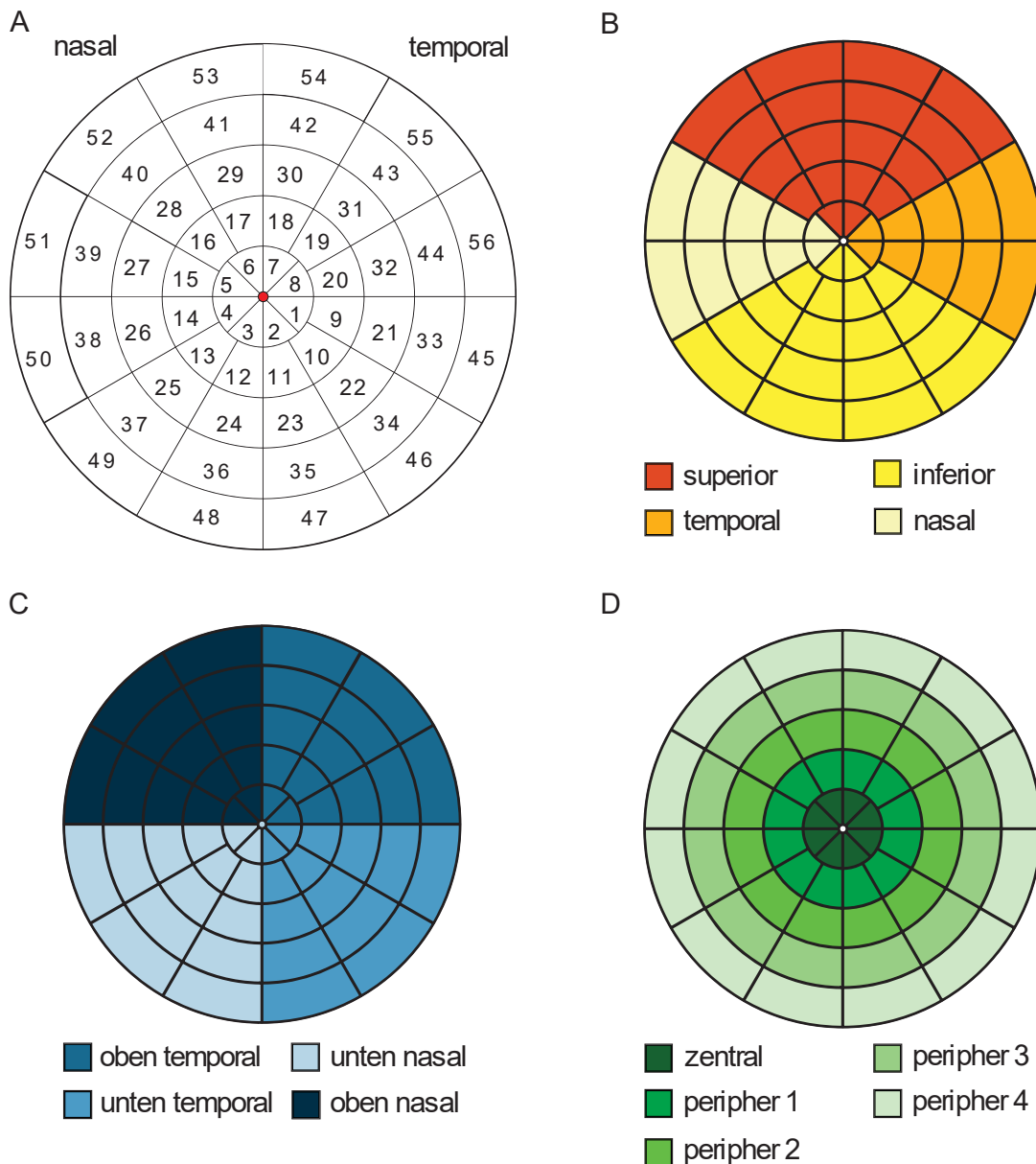


Abb. 4: Aufteilung des visuellen Felds des rechten Auges in Segmente, Sektoren, Quadranten und anhand der Exzentrizität. Die 56 Segmente des visuellen Felds (A) sind nummeriert dargestellt. Zur besseren Orientierung sind die nasale und temporale Hälfte beschriftet. Für die Analyse des linken Auges wird die Verteilung der Segmente jeweils vertikal gespiegelt. Der rote Punkt im Zentrum stellt den Fixationspunkt dar. Die Segmente können in Sektoren (B), Quadranten (C) oder anhand ihrer Exzentrizität (D) eingeteilt werden. Die Musterzuordnungen sind farblich dargestellt und unterhalb der entsprechenden Abbildung angegeben.

2.2.2 ODSS

Beeinträchtigungen, die CIDP-Patienten aufgrund ihrer Erkrankung im Alltag verspüren, können mithilfe eines von der *Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment Group (INCAT)* konzipierten Scores, dem ODSS, in der klinischen Routineuntersuchung quantifiziert werden [99]. Hierbei werden beeinträchtigte Funktionen der Arme und auch eingeschränkte Mobilität

berücksichtigt [99]. Dafür wird jeweils ein Wert für die obere und untere Extremität gebildet und anschließend addiert, sodass ein Gesamtscore zwischen 0 (nicht beeinträchtigt) und 12 (maximal beeinträchtigt) entsteht [99]. Bei der Erhebung des Scores wird der Patient mithilfe eines Fragebogens zu verschiedenen Alltagsaktivitäten befragt und gebeten seinen aktuellen Zustand einzuschätzen [99].

Der erste Wert umfasst 5 Alltagsaktivitäten der Arme („Oberkörper anziehen, Knöpfe und Reißverschlüsse benutzen, Haare waschen und -kämmen, Schlüssel im Schloss drehen, Messer und Gabel benutzen“), die jeweils aus 3 Schweregraden („nicht betroffen“, „betroffen, aber nicht verhindert“ oder „verhindert“) bewertet werden [99]. Die Konstellation der Antworten wird daraufhin in einen Wert von 0 („normal“) bis 5 („Unfähigkeit beide Arme durch schwerste Symptome gezielt zu bewegen“) umgewandelt [99].

Der zweite Wert beschreibt die Funktionseinschränkungen der Beine bezogen auf die Mobilität, welche durch 8 Fragen („Beeinträchtigungen beim Gehen, Gehen mit Hilfsmitteln, 10 m Wegstrecke: ohne Hilfsmittel, einseitige Hilfe, beidseitige Hilfe, im Rollstuhl, bei Rollstuhlverwendung auch Gehen/Stehen mit Hilfe möglich, wenn bettlägerig: gezielte Bewegungen möglich“) repräsentiert werden [99]. Der Patient beantwortet die Fragen jeweils mit „ja“, „nein“ oder „nicht anwendbar“ [99]. Insgesamt wird ein Wert von 0 („unbeeinträchtigtes Gehen“) bis 7 („Rollstuhlpflicht oder Bettlägerigkeit die meiste Zeit des Tages, Unfähigkeit die Beine gezielt zu bewegen“) erhoben [99].

2.2.3 Nervenleitungsgeschwindigkeit

Die Verlangsamung der mNLG peripherer Nerven kann als Marker für Demyelinisierungsprozesse verwendet werden [100] und stellt dadurch eines der primären elektrodiagnostischen Kriterien für die Diagnose der CIDP anhand der *EFNS/PNS* Leitlinien dar [40]. Außerdem kann die mNLG potentiell als Marker für die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls trotz Therapieansprechens von Nutzen sein, um die Krankheitsaktivität abzubilden [101]. Daher wurde für diese Arbeit die mNLG verwendet, um den Schweregrad der CIDP zu objektivieren.

Bei der motorischen Elektroneurographie wird ein peripherer Nerv zuerst mithilfe von Oberflächen Elektroden supramaximal stimuliert und daraufhin das Muskelantwortpotential über der muskulären Endplattenregion abgeleitet [102]. Der Nerv muss dafür entlang seines Verlaufs an 2 Lokalisationen gereizt werden, um eine Differenz der Latenzzeiten bilden zu können [102]. Für die Bestimmung der mNLG in m/s wird der Abstand der beiden Reizorte durch die Latenzzeitdifferenz dividiert [102].

Für unsere Studie nutzten wir den *N. ulnaris* des rechten Arms, da eine Vielzahl der elektrodiagnostischen Messungen, insbesondere die mNLG der unteren Extremität und die sensorische NLG der oberen Extremität, durch Signalverluste charakterisiert war (siehe auch [96]). Der *N. ulnaris* wird entlang des natürlichen Nervenverlaufs am ulnaren Handgelenk und in der Ellenbeugenregion stimuliert (4-6 cm vom *Epicondylus medialis humeri* entfernt) und am Hypothenar (über dem *Musculus abductor digiti minimi*) oder Thenar (über dem *Musculus interosseus dorsalis I*) abgeleitet [103, 104].

2.2.4 Visusbestimmung

Um zu analysieren, ob Patienten mit einer CIDP im Vergleich zu gesunden Probanden Veränderungen des Kontrastsehens aufweisen und ob diese Veränderungen mit pathologischen Werten in den mfVEP einhergehen, wurden für diese Arbeit mithilfe von Sehprobentafeln von *Precision Vision*® (Woodstock, Illinois, USA, CAT No. 2180) der 100 %- und 2,5 %-Kontrastvisus bestimmt. Hierfür wurden ETDRS-Tafeln (*early treatment of diabetic retinopathy study*) aus lichtundurchlässigem weißem Hartplastik verwendet, welche 36 cm lang und 36 cm breit waren. Die pro Reihe dargebotenen 5 Sehzeichen gleicher Größe setzten sich aus unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten von 10 Buchstaben nach Louise L. Sloan (C, D, H, K, N, O, R, S, V und Z) zusammen [105]. Im Vergleich zu den tiefschwarzen Buchstaben der 100 %-Kontrastsehprobentafel waren die Buchstaben der 2,5 %-Kontrastsehprobentafel in Grau gefärbt, wobei die weiße Hintergrundfarbe unverändert blieb. Die Buchstabengröße nahm von der ersten bis zur zwölften Reihe um einen konstanten Wert ab (0,1 *log Units*, Faktor 1,26). Am linken Rand der Sehprobentafel waren Ziffern in der Einheit *M Units* angegeben, welche die Normentfernung anzeigen, bei der eine Person mit einem Visus von 1,0 die Buchstaben noch erkennen kann. Abbildung 5 zeigt eine schematische Darstellung der verwendeten Sehprobentafeln.

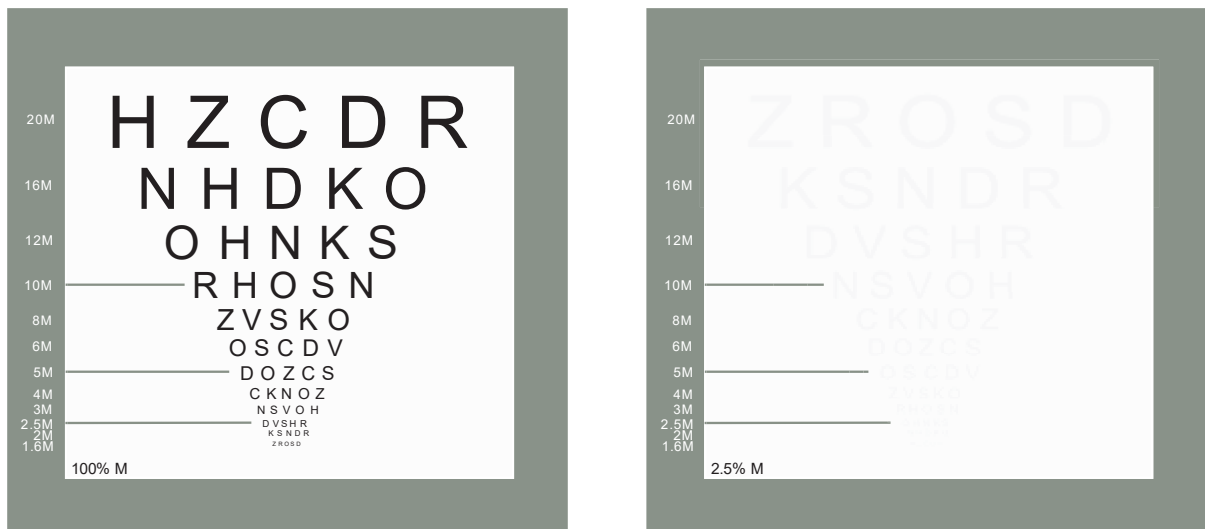


Abb. 5: schematische Darstellung der Sehprobentafeln (*Precision Vision*®). Die monokulare Visusbestimmung der Versuchspersonen erfolgte mithilfe einer 100 %- und 2,5 %-Kontrastsehprobentafel der Firma *Precision Vision*® (Woodstock, IL, USA, CAT No. 2180). Pro Reihe sind 5 gleich große Sloan-Buchstaben dargestellt, deren Größe von der ersten bis zur zwölften Reihe um einen konstanten logarithmischen Faktor abnimmt (Faktor 1,26). Am linken Rand sind die Normwertentfernungen in *M Units* angegeben. Die schwarzen (100 %) oder grauen (2,5 %) Buchstaben sind auf einem weißen Untergrund gedruckt.

Die Messungen fanden in einem gut beleuchteten Raum ohne Fenster statt. Zuerst wurde der 100 %-Kontrastvisus, auch Hochkontrastvisus genannt, gemessen und daraufhin der 2,5 %-Kontrastvisus bzw. Niedrigkontrastvisus. Nachdem die Sehprobentafel verdeckt an der Wand befestigt wurde und sich der Proband davor in 2 m Entfernung hinstellte (Ist-Entfernung), wurde der Proband gebeten ein Auge mit seiner Hohlhand vollständig zu verdecken. Daraufhin wurde die Hochkontrastsehprobentafel aufgedeckt und der Proband las die Buchstaben Reihe für Reihe laut vor. Für die Sehschärfenbestimmung wurde die zuletzt erkennbare Buchstabenreihe gewertet. Nach der ersten Messung wurde diese für das kontralaterale Auge wiederholt und abschließend in gleicher Weise für die Niedrigkontrastsehprobentafel erneut durchgeführt. Bei Bedarf wurde die Messung mit angemessener Korrektur von Refraktionsanomalien (eigene Brille des Probanden) ausgeübt und der bestkorrigierte Visus notiert. Um den Wert des Visus zu ermitteln, wurde die Ist-Entfernung durch die Normentfernung geteilt und als Dezimalzahl vermerkt.

2.2.5 Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mithilfe des Programms *IBM*® *SPSS*® *Statistics* 24.0 (*International Business Machines Corporation*, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Die deskriptive Datenauswertung diente sowohl zur Beschreibung der Stichprobe bezüglich Alter

und Geschlecht als auch zur Beschreibung der analysierten Untersuchungsparameter. Bei intervallskalierten Daten (Alter, mfVEP-Parameter, mNLG, Visus) wurden der Mittelwert und die Standardabweichung ($M + SD$) berechnet und bei ordinalskalierten Daten (ODSS) jeweils der Median (Mdn), der Interquartilabstand (IQR) und der Minimal- bzw. Maximalwert (Min., Max.).

Mittelwertsvergleiche von 2 normalverteilten unabhängigen Gruppen erfolgten mithilfe eines t-Tests (Altersverteilung von CIDP-Patienten und Kontrollgruppe). Zuvor wurde die Normalverteilung mittels Shapiro-Wilks-Tests überprüft.

Um signifikante Unterschiede zwischen den CIDP-Patienten und der Kontrollgruppe bezüglich der für zwei Augen pro Patienten vorliegenden mfVEP-Parameter und auch des Niedrigkontrastvisus festzustellen, erfolgte die Analyse mit verallgemeinernden Schätzungsgleichungen, den *Generalized Estimating Equations (GEE)* (siehe auch [96]). Vorteil dieser statistischen Testverfahren war, dass einerseits Einflüsse von relevanten Faktoren wie dem Alter und dem Geschlecht herausgerechnet werden konnten und andererseits auch die Innersubjektvariabilität, die zwischen den Augenpaaren vorhanden war, betrachtet wurde. Hierdurch konnte jedes Auge individuell in die Analyse eingeschlossen werden, was einen positiven Einfluss auf die statistische *Power* hatte.

Bei den Subanalysen hinsichtlich der Sektoren, der Quadranten und der Exzentrizität wurde neben der Innerokularvariabilität auch die innersegmentale Korrelation mitbetrachtet, sodass hierbei jedes Segment separat einbezogen werden konnte. Außerdem wurde aufgrund von multipler Testung (n = Anzahl der getesteten Subgruppen) bei den Subanalysen eine manuelle *post hoc* Korrektur nach Bonferroni durchgeführt (siehe auch [96]). Der adjustierte p-Wert ließ sich mit folgender Formel berechnen: $adj. p = p \times (n - 1)$. Adjustierte p-Werte, die aufgrund dieser Korrektur Werte $> 1,0$ erreichten, wurden als „nicht signifikant“ (n. s.) gekennzeichnet. Bei allen Analysen wurden p-Werte $< 0,05$ als signifikant erachtet.

Bei den Assoziationsanalysen von ODSS und mNLG mit den mfVEP-Parametern wurden ebenfalls *GEE* verwendet. Im Gegensatz zu den vorherigen Analysen erfolgte hierbei die statistische Analyse nur mit den Daten der CIDP-Patienten. Jedes Auge wurde separat betrachtet, um die innerokulare Assoziation nicht zu maskieren.

Eine weitere Statistiksoftware, *G*Power* 3.1.9.2 (HHU, Düsseldorf, Deutschland) kam zur Durchführung von Poweranalysen zum Einsatz [96]. *Post hoc* erfolgte eine Berechnung der Effektstärke d für die Amplitude und Latenz anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen beider Gruppen. Gemeinsam mit der Effektstärke d , dem Signifikanzniveau α ($\alpha = 0,05$) und der Stichprobengrößen von CIDP-Patienten und Kontrollgruppe konnte daraufhin die *Power* ausgerechnet werden. Um die benötigte

Stichprobengröße für eine große *Power* von 0,8 zu berechnen, wurde eine *a priori* Poweranalyse durchgeführt. Dafür wurde die Effektstärke d , die *Power* und das Signifikanzniveau α benötigt. Um das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) des *Cohen's d* auszurechnen, verwendeten wir einen Online-Berechner von Psychometrica (https://www.psychometrica.de/effect_size.html), der uns zuvor von der Statistikberatung Punkt05 (Düsseldorf, Deutschland) empfohlen wurde [96].

3 Ergebnisse

3.1 Primärziel: Analyse der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen aller Gesichtsfeldareale

Um zu untersuchen, ob Patienten mit einer CIDP trotz fehlender visueller Einschränkungen im Vergleich zu gesunden, nach Alter und Geschlecht passenden Probanden bereits objektiv messbare Veränderungen in den mfVEP aufweisen, wurden die Mittelwerte der mfVEP-Parameter aller Gesichtsfeldareale beider Kohorten miteinander verglichen (siehe auch [96]). Zunächst wurden hierfür die Mittelwerte der Latenzen und Amplituden aus den 56 Segmenten des erhobenen visuellen Felds für jedes Auge einzeln gebildet und anschließend mittels *GEE* (alters- und geschlechtskorrigiert, Innersubjektvariable = Auge) analysiert.

18 CIDP-Patienten ($n_{\text{männlich}} = 12$, $n_{\text{weiblich}} = 6$, Tabelle 3) und 18 Kontrollprobanden ($n_{\text{männlich}} = 12$, $n_{\text{weiblich}} = 6$, Tabelle 4) konnten in die finale Analyse eingeschlossen werden. Sowohl die weiblichen ($M = 54,17$ Jahre, $SD = 11,51$ Jahre) als auch die männlichen CIDP-Patienten ($M = 57,08$ Jahre, $SD = 11,64$ Jahre) waren nicht signifikant älter als die weiblichen ($M = 56,50$ Jahre, $SD = 14,11$ Jahre) und männlichen Kontrollprobanden ($M = 55,08$ Jahre, $SD = 12,49$ Jahre) (t-Test unabh. Variablen, zweiseitig getestet: weiblich: $t(10) = -0,314$, $p = 0,760$, männlich: $t(22) = 0,406$, $p = 0,689$). Die Tabellen 3 und 4 geben einen Überblick über das Geschlecht, das Alter und die Mittelwerte der mfVEP-Parameter der analysierten CIDP-Patienten und Kontrollprobanden.

Tabelle 3: Übersicht der mfVEP-Werte der CIDP-Patienten. Die Tabelle zeigt das Geschlecht, das Alter in Jahren und die Mittelwerte der Amplitude in nV und der Latenz in ms des gesamten visuellen Felds für CIDP-Patienten. Für jedes Auge wurde der Mittelwert aus 56 Segmenten des visuellen Felds gebildet. CIDP-Patienten mit einem ophthalmologisch erkrankten Auge sind mit einem Sternchen markiert. (in Anlehnung an [96])

Patient	Geschlecht	Alter	Mittelwert Amplitude (nV)		Mittelwert Latenz (ms)	
			links	rechts	links	rechts
CIDP 1*	m	63	167,14	-	148,83	-
CIDP 2	w	58	157,88	250,23	144,55	137,88
CIDP 3*	m	67	196,41	-	149,70	-
CIDP 4*	w	63	229,46	-	147,08	-
CIDP 5	m	63	94,55	95,29	161,78	150,54
CIDP 6	w	39	263,28	268,98	139,92	142,62

CIDP 7	w	55	158,39	184,11	144,71	138,84
CIDP 8	m	60	190,39	208,42	149,23	148,51
CIDP 9	m	33	137,26	148,61	155,63	151,99
CIDP 10*	m	74	-	188,16	-	158,60
CIDP 11*	m	50	-	119,99	-	153,13
CIDP 12	m	48	139,12	182,53	154,14	153,04
CIDP 13	m	66	208,91	160,18	155,36	161,04
CIDP 14	m	53	129,75	135,21	149,29	145,06
CIDP 15*	w	68	183,22	-	141,49	-
CIDP 16*	m	64	155,55	-	157,06	-
CIDP 17	m	44	222,40	209,10	154,29	155,98
CIDP 18	w	42	259,56	235,68	145,03	144,56

mfVEP = multifokal visuell evozierte Potentiale, CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, * = Patient mit einem ophthalmologisch erkrankten Auge, m = männlich, w = weiblich

Tabelle 4: Übersicht der mfVEP-Werte der Kontrollprobanden. In der Tabelle sind das Geschlecht, das Alter in Jahren und die Mittelwerte der Amplitude in nV und der Latenz in ms des gesamten visuellen Felds für jeden Kontrollprobanden angegeben. Die Mittelwerte wurden für jedes Auge aus 56 Segmenten des visuellen Felds erhoben. (in Anlehnung an [96])

KG	Geschlecht	Alter	Mittelwert Amplitude (nV)		Mittelwert Latenz (ms)	
			links	rechts	links	rechts
KG 1	m	56	185,41	206,79	145,89	150,36
KG 2	m	78	276,79	272,12	148,00	151,63
KG 3	w	80	147,17	164,46	157,23	164,11
KG 4	w	48	174,94	193,42	143,09	147,95
KG 5	m	61	246,56	259,62	141,11	141,78
KG 6	m	50	231,06	224,00	140,21	137,65
KG 7	w	40	184,66	187,64	137,89	141,19
KG 8	m	55	104,66	101,94	149,94	151,11
KG 9	w	52	131,63	122,07	147,02	149,52
KG 10	m	48	165,60	177,62	147,59	143,06
KG 11	m	54	202,67	191,09	151,25	144,47
KG 12	w	54	179,30	198,41	140,24	140,71
KG 13	m	57	139,64	133,46	152,61	155,00
KG 14	w	65	212,66	228,07	153,31	151,63
KG 15	m	68	153,26	159,75	148,69	149,34

KG 16	m	55	217,62	209,14	145,80	150,33
KG 17	m	25	170,22	162,99	151,48	149,73
KG 18	m	54	134,72	155,95	149,11	152,05

mfVEP = multifokal visuell evozierte Potentiale, KG = Kontrollgruppe, m = männlich, w = weiblich

Aufgrund von relevanten ophthalmologischen Erkrankungen konnten 7 Augen nicht in die Untersuchung einbezogen werden. Da für die Analyse jedes Auge einzeln betrachtet wurde, ergab sich folgende Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen: 29 Augen von CIDP-Patienten (19 Augen männlicher Patienten, 10 Augen weiblicher Patienten) und 36 Augen von Kontrollprobanden (24 Augen männlicher Probanden, 12 Augen weiblicher Probanden). Auch nach Ausschluss der 7 erkrankten Augen unterschied sich das Alter beider Kohorten innerhalb der Geschlechter nicht signifikant (t-Test unabh. Variablen, zweiseitig getestet: männlich: $t(41) = 0,078$, $p = 0,938$, weiblich: $t(20) = -0,878$, $p = 0,390$).

Obwohl die Mittelwerte der Amplituden der CIDP-Patienten ($M = 182,06$ nV, $SD = 48,37$ nV) insgesamt niedriger ausfielen als diejenigen der gesunden Probanden ($M = 183,53$ nV, $SD = 43,85$ nV), konnte keine signifikante Differenz nachgewiesen werden ($p = 0,855$, Abb. 6A) [96]. Bezüglich der Mittelwerte der Latenzen konnte gezeigt werden, dass diese bei den CIDP-Patienten ($M = 149,65$ ms, $SD = 6,51$ ms) im Vergleich zu den gesunden Probanden ($M = 147,84$ ms, $SD = 5,68$ ms) verlängert waren [96]. Diese Veränderung war aber nicht signifikant ausgeprägt ($p = 0,213$, Abb. 6B) [96]. Abbildung 6 zeigt *Boxplots* mit den Mittelwerten der Amplitude in nV (A) und der Latenz in ms (B) von Patienten mit CIDP und gesunden Probanden.

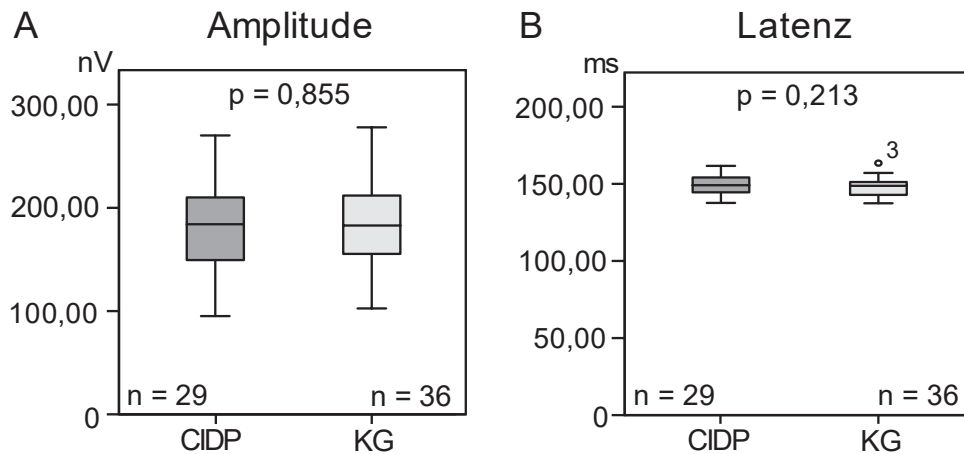


Abb. 6: Mittelwerte der mfVEP-Parameter von Patienten mit CIDP und der Kontrollgruppe (KG). In den *Boxplots* von den Mittelwerten der Amplitude in nV (A) und den Mittelwerten der Latenz in ms (B) sind die Werte der CIDP-Patienten (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) in dunkelgrauen Kästen und die der gesunden Probanden in hellgrauen Kästen dargestellt. Der Mittelwert wird durch den schwarzen Strich im Kasten, der Interquartilabstand durch den Kasten selbst und der Minimal- bzw. Maximalwert durch *Whisker* markiert. Ausreißer sind mit einem Kreis-Symbol und der entsprechenden Fallnummer gekennzeichnet. Die Anzahl der analysierten Augen jeder Gruppe und die p-Werte (*GEE*) sind in der Graphik angegeben. (modifiziert nach [96])

Bezüglich unserer Daten konnte sowohl für die Amplitude ($d = 0,02$, $dCohen = 0,03$ (95 %-KI = $[-0,46 - 0,52]$)), als auch für die Latenz ($d = 0,36$, $dCohen = 0,30$ (95 %-KI = $[-0,19 - 0,79]$)) nur ein schwacher Effekt nachgewiesen werden, woraus sich eine statistische *Power* ($Power = 1 - \beta$) von 5 % für die Amplitude und von 30 % für die Latenz ergeben [96]. Eine geringe *Power* erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines β -Fehlers, sodass in dieser Studie letztendlich minimale Veränderungen bei den CIDP-Patienten nicht sicher ausgeschlossen werden können [96]. Da dies unter anderem auf die relativ geringe Stichprobengröße zurückzuführen ist, wurde mithilfe von *G*Power* 3.1 berechnet, welche Stichprobengrößen erforderlich gewesen wären, um eine *Power* von 80 % zu erzielen [96]. Folglich hätten sich die Studienkohorten aus jeweils 121 Probanden für die Amplitude und aus jeweils 32.598 Probanden für die Latenz zusammensetzen müssen [96].

3.2 Sekundärziel: Subanalysen

3.2.1 Sektoren

Für den nächsten Schritt der Analyse wurden die Latenzen und Amplituden der 56 Segmente verschiedenen Sektoren zugeteilt (siehe auch [96]). Dafür wurde jedes Segment jeweils einem von vier Sektoren zugeordnet (nasal, superior, temporal oder inferior). Dies zielte darauf ab intersegmentale Variabilität genauer zu betrachten, was in den zuvor durchgeführten

Mittelwertanalysen des gesamten visuellen Felds nicht erfolgen konnte. Für diese Analyse wurde erneut eine *GEE* (alters- und geschlechtskorrigiert, Innersubjektvariablen = Auge, Segment) angewandt, wobei die p-Werte im Anschluss aufgrund der α -Fehlerakkumulierung bei multipler Testung zusätzlich manuell nach Bonferroni korrigiert wurden ($adj. p = p \times (n - 1)$). Die Mittelwerte und Standardabweichungen der mfVEP-Parameter beider Kohorten sind für jeden Sektor in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5: Überblick über die mfVEP-Werte der Sektoren. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden in nV und der Latenzen in ms für die CIDP-Patienten und die Kontrollgruppe sind für jeden Sektor des visuellen Felds in der Tabelle angegeben. (in Anlehnung an [96])

Sektor	Amplitude (nV)				Latenz (ms)			
	CIDP		KG		CIDP		KG	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
superior	146,14	57,96	147,73	46,72	156,16	18,29	151,29	19,72
inferior	214,21	77,49	220,33	85,31	144,45	15,93	142,96	16,88
temporal	173,41	68,66	171,50	59,93	148,13	21,36	148,12	19,58
nasal	197,50	74,70	193,77	69,41	148,83	15,57	150,10	17,99

mfVEP = multifokal visuell evozierte Potentiale, CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, KG = Kontrollgruppe, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Die Amplituden der verschiedenen Sektoren unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Kohorten (superior: $p = 0,684$, $adj. p = n. s.$, inferior: $p = 0,782$, $adj. p = n. s.$, temporal: $p = 0,940$, $adj. p = n. s.$, nasal: $p = 0,781$, $adj. p = n. s.$, Abb. 7). Jedoch zeigte sich eine signifikante Latenzverlängerung im superioren Sektor bei den CIDP-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden ($p = 0,005$, $adj. p = 0,015$, Abb. 8A) [96]. Dahingegen wiesen die Latenzen der restlichen Sektoren keine signifikanten Veränderungen auf (inferior: $p = 0,226$, $adj. p = n. s.$, temporal: $p = 0,896$, $adj. p = n. s.$, nasal: $p = 0,531$, $adj. p = n. s.$, Abb. 8). Abbildungen 7 und 8 zeigen *Boxplots* der Amplituden und Latenzen der verschiedenen Sektoren der CIDP-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden.

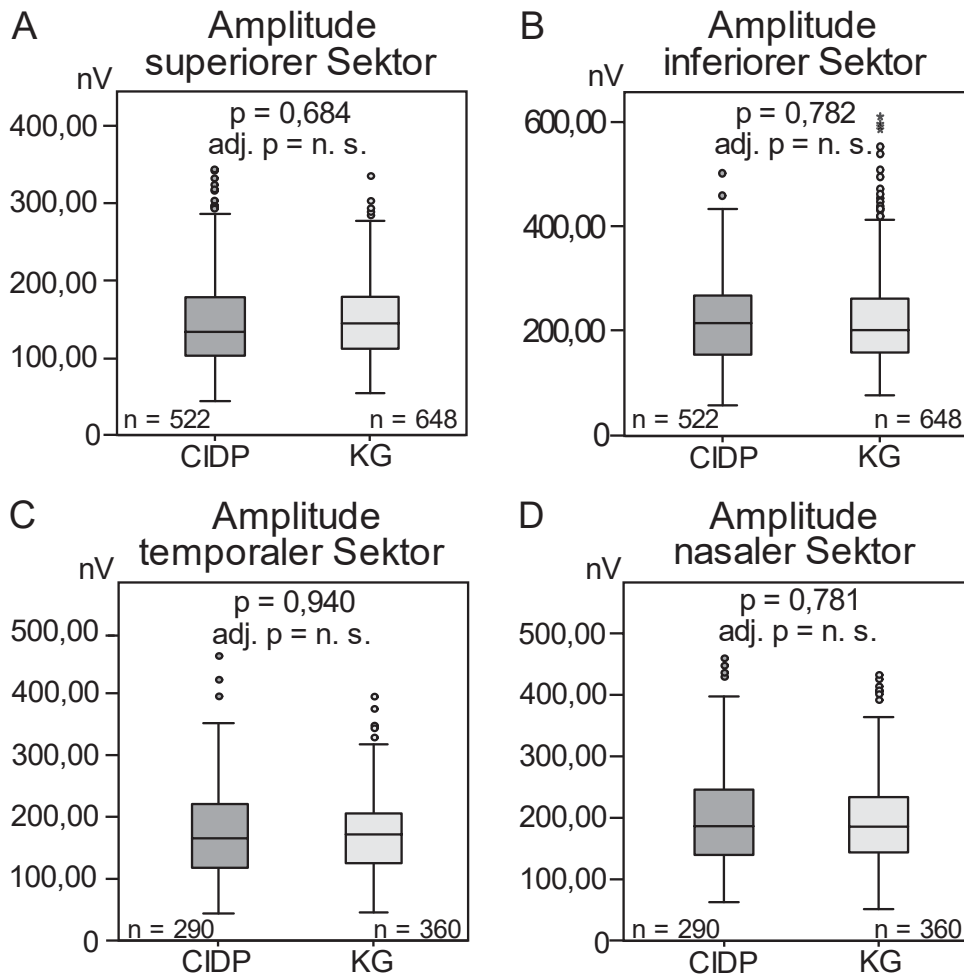


Abb. 7: Amplituden der verschiedenen Sektoren der CIDP-Patienten und der Kontrollgruppe (KG). Die *Boxplots* zeigen die Amplituden in nV des superioren (A), inferioren (B), temporalen (C) und nasalen Sektors (D) für CIDP-Patienten (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, dunkelgrauer Kasten) und gesunde Probanden (hellgrauer Kasten). Die Mittelwerte sind als schwarzer Strich im Kasten dargestellt, der Kasten umgibt den Interquartilabstand und die *Whisker* markieren den Minimal- und Maximalwert. Ausreißer sind als Kreis-Symbol und Extremwerte als Sternchen angegeben. Die Anzahl der analysierten Segmente des visuellen Felds, die p-Werte (*GEE*) und adjustierten p-Werte (adj. p, Bonferroni-Korrektur) sind in den *Boxplots* abgebildet (n. s. = nicht signifikant).

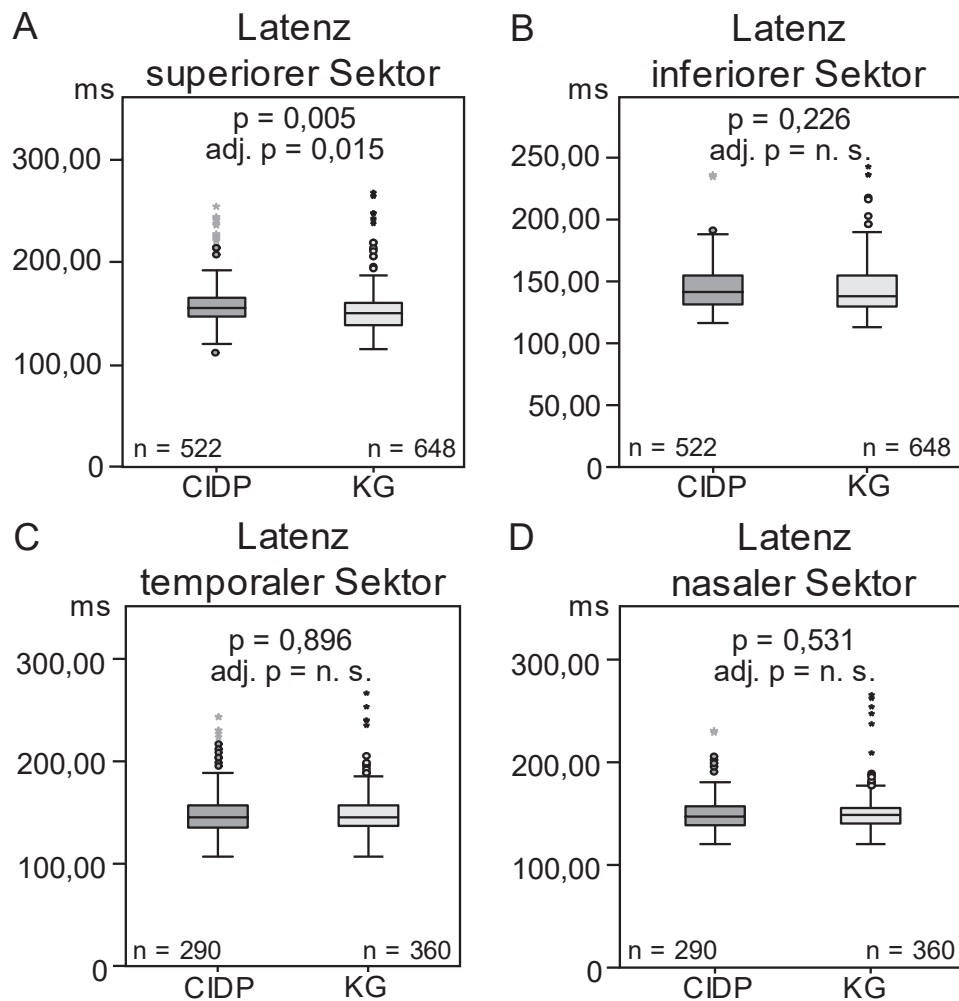


Abb. 8: Latenzen der verschiedenen Sektoren der CIDP-Patienten und der Kontrollgruppe (KG). In den *Boxplots* sind die Latenzen in ms des superioren (A), inferioren (B), temporalen (C) und nasalen Sektors (D) von CIDP-Patienten (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, dunkelgrauer Kasten) und gesunden Probanden (hellgrauer Kasten) abgebildet. Der schwarze Strich im Kasten kennzeichnet den Mittelwert. Der Kasten umrahmt den Interquartilabstand und die *Whisker* markieren den Minimal- und Maximalwert. Die Ausreißer sind als Kreis-Symbole und die Extremwerte als Sternchen dargestellt. Die Anzahl der analysierten Segmente des visuellen Felds, die p-Werte (*GEE*) und adjustierten p-Werte ($\text{adj. } p$, Bonferroni-Korrektur) sind in den *Boxplots* enthalten (n. s. = nicht signifikant). (Abb. 8A modifiziert nach [96])

3.2.2 Quadranten

Da die vorausgegangene Analyse signifikante Unterschiede der Latenzen im superioren Sektor darstellen konnte, stellte sich die Frage, ob sich diese Veränderungen mittels einer Quadrantenanalyse noch besser eingrenzen lassen würden. Hierfür wurden die mfVEP-Parameter der Segmente jeweils vier Quadranten zugeordnet (oben nasal, oben temporal, unten temporal, unten nasal). Insgesamt wurden 116 Quadranten der CIDP-Patienten und 144 Quadranten der gesunden Probanden mithilfe von *GEE* (geschlechts- und alterskorrigiert, Innersubjektvariablen = Auge, Segment) und *post hoc* Bonferroni-Korrektur ($\text{adj. } p =$

$p \times (n - 1)$) untersucht. Tabelle 6 zeigt die quadrantenabhängigen Mittelwerte und Standardabweichungen der mfVEP-Parameter für beide Kohorten.

Tabelle 6: Überblick über die mfVEP-Werte der Quadranten. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden in nV und Latenzen in ms sind für die Patienten mit CIDP und die gesunden Probanden hinsichtlich der Quadranten dargestellt.

Quadrant	Amplitude (nV)				Latenz (ms)			
	CIDP		KG		CIDP		KG	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
oben nasal	160,78	61,93	164,53	55,88	154,44	17,52	151,25	18,33
oben temporal	150,77	61,72	152,68	48,46	154,38	19,93	149,17	19,69
unten temporal	205,59	77,57	206,54	83,64	143,61	17,83	144,30	18,56
unten nasal	211,10	78,18	210,38	81,92	146,17	15,19	146,61	18,04

mfVEP = multifokal visuell evozierte Potentiale, CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, KG = Kontrollgruppe, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Weder der obere nasale ($p = 0,639$, adj. $p = n. s.$, Abb. 9A) oder der obere temporale ($p = 0,712$, adj. $p = n. s.$, Abb. 9B), noch der untere temporale ($p = 0,922$, adj. $p = n. s.$, Abb. 9C) oder der untere nasale Quadrant ($p = 0,846$, adj. $p = n. s.$, Abb. 9D) wiesen signifikante Unterschiede zwischen beiden Kohorten hinsichtlich der Amplitude auf. Bei Betrachtung der Latenzen fiel jedoch eine signifikante Verlängerung im oberen temporalen Quadranten der CIDP-Patienten ($p = 0,005$, adj. $p = 0,015$, Abb. 10B) auf, wohingegen sich die Latenzen der restlichen Quadranten nicht signifikant unterschieden (oben nasal: $p = 0,095$, adj. $p = n. s.$, unten temporal: $p = 0,796$, adj. $p = n. s.$, unten nasal: $p = 0,845$, adj. $p = n. s.$, Abb. 10). Abbildungen 9 und 10 stellen *Boxplots* der Amplituden in nV und Latenzen in ms der verschiedenen Quadranten für beide Kohorten dar.

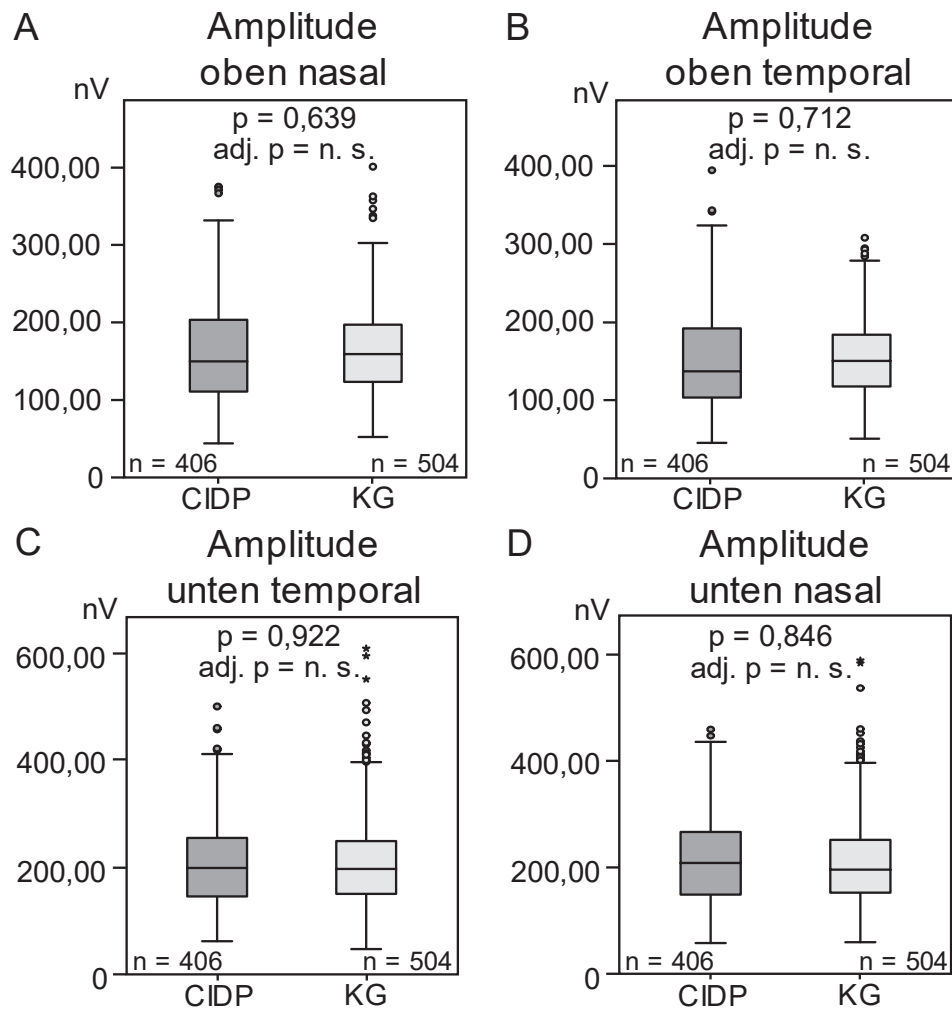


Abb. 9: Amplituden der Quadranten von CIDP-Patienten und der Kontrollgruppe (KG). In den *Boxplots* sind die Amplituden des oberen nasalen (A), oberen temporalen (B), unteren temporalen (C) und unteren nasalen Quadranten (D) in nV von CIDP-Patienten (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, dunkelgrauer Kasten) und gesunden Probanden (hellgrauer Kasten) dargestellt. Die Mittelwerte sind als schwarzer Strich im Kasten, der Interquartilabstand durch den Kasten selbst und der Minimal- und Maximalwert durch die *Whisker* abgebildet. Kreissymbole stehen für Ausreißer und Sternchen für Extremwerte. Die *Boxplots* zeigen zusätzlich die Anzahl der analysierten Segmente des visuellen Felds, die p-Werte (*GEE*) und adjustierten p-Werte (adj. p) nach Bonferroni-Korrektur (n. s. = nicht signifikant).

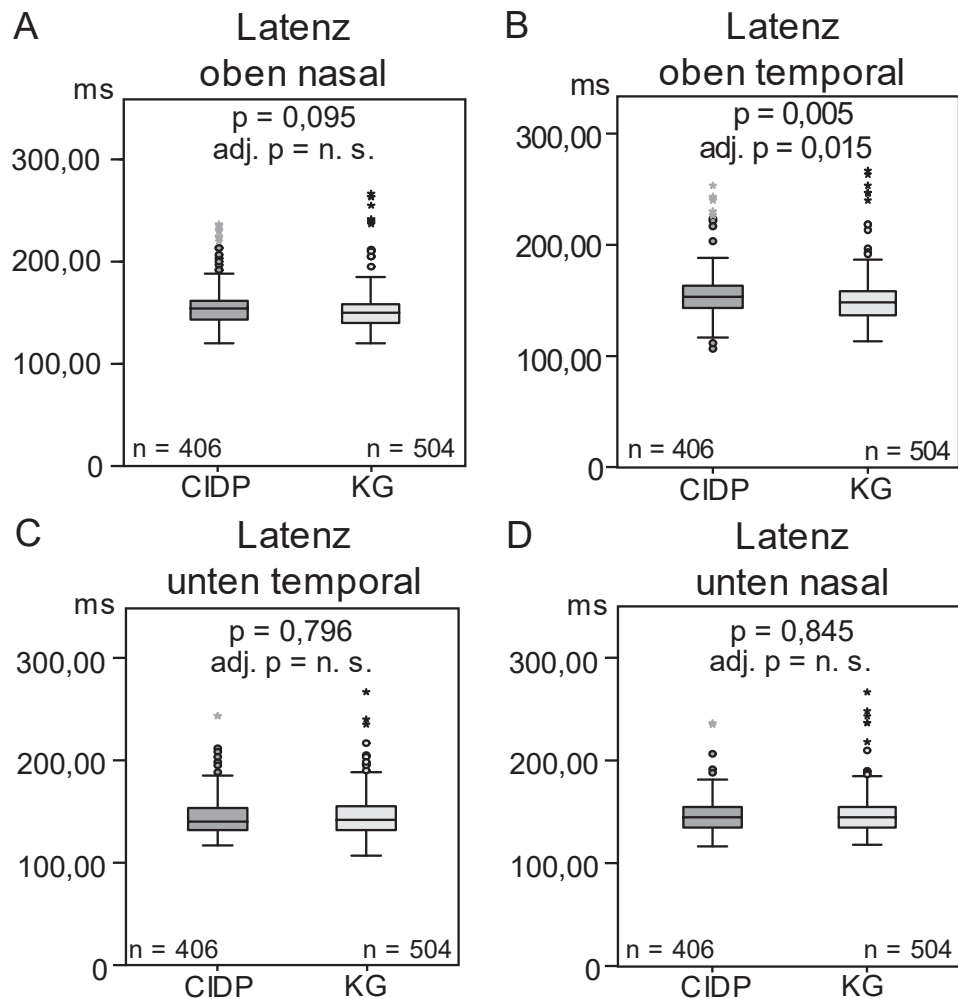


Abb. 10: Latenzen der Quadranten von CIDP-Patienten und der Kontrollgruppe (KG). Die *Boxplots* zeigen die Latenzen des oberen nasalen (A), oberen temporalen (B), unteren temporalen (C) und unteren nasalen Quadranten (D) in ms von CIDP-Patienten (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, dunkelgrauer Kasten) und gesunden Probanden (hellgrauer Kasten). Die Mittelwerte sind als schwarzer Strich im Kasten dargestellt, der Kasten umgibt den Interquartilabstand und die *Whisker* markieren den Minimal- und Maximalwert. Ausreißer sind als Kreissymbole und Extremwerte als Sternchen abgebildet. Die Anzahl der analysierten Segmente, die p-Werte (*GEE*) und adjustierten p-Werte (adj. p) nach Bonferroni-Korrektur sind in den *Boxplots* enthalten (n. s. = nicht signifikant).

3.2.3 Exzentrizität

Um herauszufinden, ob Veränderungen der Latenz oder der Amplitude von CIDP-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden im Zentrum des visuellen Felds oder in der Peripherie lokalisiert sind, wurden die Segmente anhand ihrer Exzentrizität analysiert. Hinzukommend sollte hierbei erörtert werden, welchen Einfluss die makuläre Überrepräsentation auf die Messergebnisse vorheriger VEP-Studien genommen haben könnte. Hierfür wurde jedes Segment einem von fünf konzentrischen Ringen zugeordnet (zentral, peripher 1, peripher 2, peripher 3, peripher 4) und mittels *GEE* (geschlechts- und alterskorrigiert,

Innersubjektvariablen = Auge, Segment) und *post hoc* Bonferroni-Korrektur ($adj. p = p \times (n - 1)$) analysiert [96]. Sowohl bezüglich der Amplitude als auch der Latenz wurden keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Kohorten festgestellt. Die Ergebnisse der Auswertung der mfVEP-Werte jeder Exzentrizität sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Überblick über die mfVEP-Werte jeder Exzentrizität. Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden in nV und Latenzen in ms für die Patienten mit CIDP und die Kontrollgruppe bezüglich der Exzentrizität. Die Signifikanz wird mittels p-Wert (*GEE*) und adjustiertem p-Wert (nach Bonferroni-Korrektur, $adj. p = p * (n - 1)$) angegeben. (in Anlehnung an [96])

mfVEP	Exzentrizität	CIDP		KG		Signifikanz	
		M	SD	M	SD	p	adj. p
Amplitude (nV)	zentral	175,97	85,27	184,11	71,86	0,723	n. s.
	peripher 1	186,84	79,51	192,45	73,41	0,787	n. s.
	peripher 2	192,48	67,81	195,77	76,61	0,791	n. s.
	peripher 3	179,70	71,16	176,90	70,66	0,916	n. s.
	peripher 4	173,28	72,98	168,61	72,04	0,754	n. s.
Latenz (ms)	zentral	151,36	20,10	147,67	18,74	0,173	n. s.
	peripher 1	151,01	17,13	147,57	16,62	0,104	n. s.
	peripher 2	148,43	15,73	147,78	17,87	0,679	n. s.
	peripher 3	149,13	17,91	147,28	18,87	0,224	n. s.
	peripher 4	148,90	20,86	148,83	21,71	0,917	n. s.

mfVEP = multifokal visuell evozierte Potentiale, CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, KG = Kontrollgruppe, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, adj. p = adjustierter p-Wert, n. s. = nicht signifikant

3.3 Tertiärziel: Assoziationsanalysen

3.3.1 Assoziation von mfVEP-Parametern und Schweregradmarkern der CIDP

Um die Abhängigkeit von Latenzverlängerungen bzw. Amplitudenabnahmen und dem Schweregrad der CIDP darzustellen, wurden Assoziationsanalysen durchgeführt (siehe auch [96]). Hierfür wurden die mfVEP-Parameter als Mittelwerte des gesamten visuellen Felds mit einerseits einem klinisch erhobenen Beeinträchtigungsscore der Arme und Beine (*ODSS*) und andererseits der mNLG des rechten *N. ulnaris* verglichen. Für beide Analysen wurden *GEE* (alters- und geschlechtskorrigiert, Innersubjektvariable = Auge) eingesetzt. Um interokulare Unterschiede und Interaktionen zu berücksichtigen, wurde jedes Auge individuell betrachtet und zuvor kein Mittelwert der mfVEP-Parameter aus beiden Augen gebildet. Tabelle 8 soll einen Überblick über die *ODSS*- und NLG-Werte der Patienten mit CIDP geben.

Tabelle 8: Übersicht über die ODSS- und Nervenleitungsgeschwindigkeitswerte der CIDP-Patienten. Die NLG vom rechten *Nervus ulnaris* wird in m/s angegeben. Patienten mit einem ophthalmologisch erkrankten Auge sind mit einem Sternchen gekennzeichnet. (in Anlehnung an [96])

Patient	Geschlecht	Alter	ODSS	NLG (m/s)	Patient	Geschlecht	Alter	ODSS	NLG (m/s)
CIDP 1*	m	63	3	n. m.	CIDP 10*	m	74	5	10,00
CIDP 2	w	58	2	n. m.	CIDP 11*	m	50	4	20,70
CIDP 3*	m	67	5	49,00	CIDP 12	m	48	4	64,00
CIDP 4*	w	63	4	17,00	CIDP 13	m	66	6	45,30
CIDP 5	m	63	4	36,80	CIDP 14	m	53	2	n. m.
CIDP 6	w	39	2	61,00	CIDP 15*	w	68	1	n. m.
CIDP 7	w	55	2	60,00	CIDP 16*	m	64	4	n. m.
CIDP 8	m	60	0	55,40	CIDP 17	m	44	4	26,80
CIDP 9	m	33	0	54,30	CIDP 18	w	42	4	7,80

CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, m = männlich, w = weiblich, ODSS = *Overall Disability Sum Score*, NLG = Nervenleitungsgeschwindigkeit, n. m. = nicht messbar, * = Patient mit einseitiger ophthalmologischer Erkrankung

Für die erste Assoziationsanalyse wurde der ODSS verwendet, welcher bei allen CIDP-Patienten (n = 18) erhoben wurde (Mdn = 4, IQR = 2, Min. = 0, Max. = 6) [96]. Es konnte keine signifikante Assoziation von der Amplitude mit dem ODSS nachgewiesen werden ($p = 0,296$, $B = 6,129$, Abb. 11A) [96]. Demgegenüber zeigte sich bezüglich der Latenz eine signifikante positive Assoziation mit dem ODSS ($p < 0,001$, $B = 1,318$, Abb. 11B) [96]. Aus diesem Ergebnis kann für dieses Patientenkollektiv geschlossen werden, dass sich die Latenz mit steigendem Beeinträchtigungsscore verlängert. Abbildung 11 zeigt Streudiagramme mit Regressionslinien von den mfVEP-Parametern und dem ODSS, welche den Zusammenhang dieser Variablen darstellen sollen.

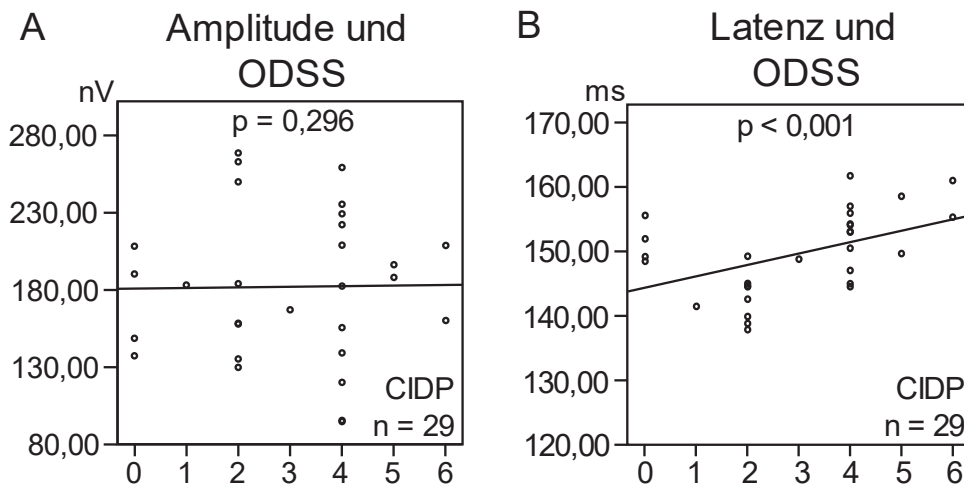


Abb. 11: Zusammenhang von mfVEP-Parametern und ODSS. Die Streudiagramme bilden die Assoziationen des ODSS (*Overall Disability Sum Score*) mit der Amplitude in nV (A) und der Latenz in ms (B) von CIDP-Patienten (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) ab. Die Anzahl der analysierten Augen, die Regressionslinien und die p-Werte (GEE) sind in den Graphen angegeben. Jedes analysierte Auge wird als Punkt dargestellt. (Abb. 11B modifiziert nach [96])

Für die zweite Assoziationsanalyse wurde die mNLG des rechten *N. ulnaris* mit der Amplitude und Latenz des gesamten visuellen Felds verglichen (CIDP-Patienten: n = 13) [96]. Hierbei wurden 4 weibliche (M = 36,45 m/s, SD = 28,03 m/s) und 9 männliche Patienten (M = 40,26 m/s, SD = 17,97 m/s) eingeschlossen. Für die Analyse waren aufgrund von ophthalmologischen Erkrankungen anstelle von 26 nur 22 Augen der CIDP-Patienten verfügbar. Die CIDP-Patienten zeigten insgesamt im Vergleich zu normativen Studien eine reduzierte mNLG (M = 39,08 m/s, SD = 19,96 m/s) [96, 103, 104]. Bezüglich des Zusammenhangs von Amplitude und mNLG konnte keine signifikante Assoziation festgestellt werden (p = 0,738, B = -0,170, Abb. 12A), aber bezogen auf die Latenz war eine signifikante negative Assoziation nachweisbar (p < 0,001, B = -0,081, Abb. 12B) [96]. Die Assoziationen von mfVEP-Parametern und mNLG sind in Abbildung 12 mithilfe von Streudiagrammen und Regressionslinien dargestellt.

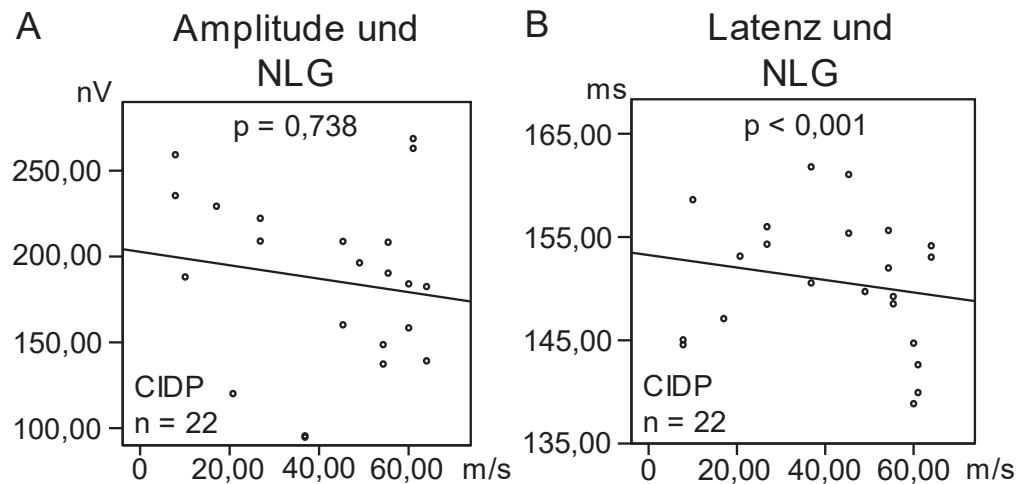


Abb. 12: Zusammenhang von mfVEP-Parametern und Nervenleitungsgeschwindigkeit. In den Streudiagrammen werden die Assoziationen der Nervenleitungsgeschwindigkeit (NLG) des rechten *Nervus ulnaris* in m/s mit der Amplitude in nV (A) und der Latenz in ms (B) dargestellt. Die Punkte kennzeichnen jedes analysierte Auge. Die Anzahl der Augen von CIDP-Patienten (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) ist im Graphen angegeben. Die p-Werte (*GEE*) und die Regressionslinien sind ebenfalls beigefügt. (Abb. 12B modifiziert nach [96])

Zusammenfassend konnten beide Assoziationsanalysen zeigen, dass in den vorliegenden Daten die Zunahme des Schweregrads der CIDP sowohl hinsichtlich der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung als auch der objektiv messbaren Veränderungen im PNS mit Latenzverlängerungen einherging.

3.3.2 Assoziation von mfVEP-Parametern und Niedrigkontrastvisus

Im abschließenden Schritt der Analyse wurde der Zusammenhang zwischen den Mittelwerten der mfVEP-Parameter des gesamten visuellen Felds und dem Niedrigkontrastvisus untersucht (siehe auch [96]). Hierfür wurden insgesamt 24 Augen von CIDP-Patienten (Tabelle 9) und 34 Augen gesunder Probanden (Tabelle 10) mithilfe von *GEE* (geschlechts- und alterskorrigiert, Innersubjektvariable = Auge) analysiert. Tabellen 9 und 10 sollen eine Übersicht über die Hoch- und Niedrigkontrastvisuswerte der CIDP-Patienten und Kontrollprobanden geben.

Tabelle 9: Übersicht über die Hoch- und Niedrigkontrastvisuswerte der CIDP-Patienten. Die Tabelle gibt das Geschlecht, das Alter in Jahren und die Visuswerte für das rechte und linke Auge von CIDP-Patienten an. Patienten mit einem ophthalmologisch erkrankten Auge sind mit einem Sternchen markiert. (in Anlehnung an [96])

Patient	Geschlecht	Alter	Hochkontrastvisus		Niedrigkontrastvisus	
			links	rechts	links	rechts
CIDP 1*	m	63	1,25	1,25	0,50	0,50
CIDP 2	w	58	0,13	1,00	n. m.	0,30
CIDP 3*	m	67	1,25	1,00	n. m.	n. m.
CIDP 4*	w	63	1,00	1,00	0,25	0,30
CIDP 5	m	63	1,25	1,25	0,30	0,30
CIDP 6	w	39	1,00	1,00	n. g.	n. g.
CIDP 7	w	55	1,00	1,00	0,25	0,25
CIDP 8	m	60	1,25	1,00	0,30	0,25
CIDP 9	m	33	1,25	1,25	0,50	0,50
CIDP 10*	m	74	0,50	1,00	0,05	0,10
CIDP 11*	m	50	1,25	1,25	0,17	0,20
CIDP 12	m	48	1,25	1,25	0,50	0,60
CIDP 13	m	66	0,80	0,80	0,25	0,25
CIDP 14	m	53	1,00	1,25	0,30	0,50
CIDP 15*	w	68	1,25	1,00	0,17	0,17
CIDP 16*	m	64	0,40	1,00	n. m.	n. m.
CIDP 17	m	44	1,25	1,25	0,60	0,50
CIDP 18	w	42	1,25	1,25	0,50	0,33

CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, m = männlich, w = weiblich, n. m. = nicht messbar, n. g. = nicht gemessen, * = Patient mit einseitiger ophthalmologischer Erkrankung

Tabelle 10: Übersicht über die Hoch- und Niedrigkontrastvisuswerte der Kontrollgruppe. In der Tabelle sind das Geschlecht, das Alter in Jahren und die 100 %- und 2,5 %-Visuswerte für beide Augen angegeben. (in Anlehnung an [96])

KG	Geschlecht	Alter	Hochkontrastvisus		Niedrigkontrastvisus	
			links	rechts	links	rechts
KG 1	m	56	1,00	1,25	0,20	0,40
KG 2	m	78	1,25	1,00	0,40	0,40
KG 3	w	80	1,00	0,80	0,25	0,17
KG 4	w	48	0,80	1,25	0,12	0,20
KG 5	m	61	0,80	0,80	0,25	0,25

KG 6	m	50	1,00	1,00	0,50	0,50
KG 7	w	40	1,25	1,25	0,40	0,50
KG 8	m	55	1,00	1,00	0,30	0,40
KG 9	w	52	1,25	1,00	0,50	0,50
KG 10	m	48	1,25	1,00	0,40	0,40
KG 11	m	54	1,25	1,25	0,33	0,40
KG 12	w	54	1,25	1,25	0,50	0,40
KG 13	m	57	1,25	1,25	0,40	0,50
KG 14	w	65	1,25	1,25	0,40	0,40
KG 15	m	68	1,00	1,00	0,33	0,33
KG 16	m	55	1,25	1,00	0,50	0,33
KG 17	m	25	1,25	1,00	0,33	0,25
KG 18	m	54	1,00	1,00	n. g.	n. g.

KG = Kontrollgruppe, m = männlich, w = weiblich, n. g. = nicht gemessen

Obwohl der Niedrigkontrastvisus bei den CIDP-Patienten ($M = 0,33$, $SD = 0,15$) insgesamt niedriger war als bei den gesunden Probanden ($M = 0,36$, $SD = 0,11$), konnte dieser Unterschied nicht als signifikant nachgewiesen werden ($p = 0,500$) [96]. Bezüglich der mfVEP-Parameter konnte bei den CIDP-Patienten eine signifikante positive Assoziation von der Amplitude mit dem Niedrigkontrastvisus festgestellt werden ($p = 0,040$, $B = 108,549$, Abb. 13A), wohingegen keine signifikante Assoziation von der Latenz mit dem Niedrigkontrastvisus nachweisbar war ($p = 0,111$, $B = -8,219$, Abb. 13B) [96]. Auch die gesunden Probanden zeigten keine signifikanten Assoziationen der mfVEP-Parameter mit dem Niedrigkontrastvisus (Amplitude: $p = 0,607$, $B = -20,136$, Abb. 13A, Latenz: $p = 0,102$, $B = -10,132$, Abb. 13B) [96]. In Abbildung 13 veranschaulichen Streudiagramme mit Regressionslinien die Assoziationen zwischen Niedrigkontrastvisus mit der Amplitude in nV (A) und der Latenz in ms (B) von CIDP-Patienten und gesunden Probanden.

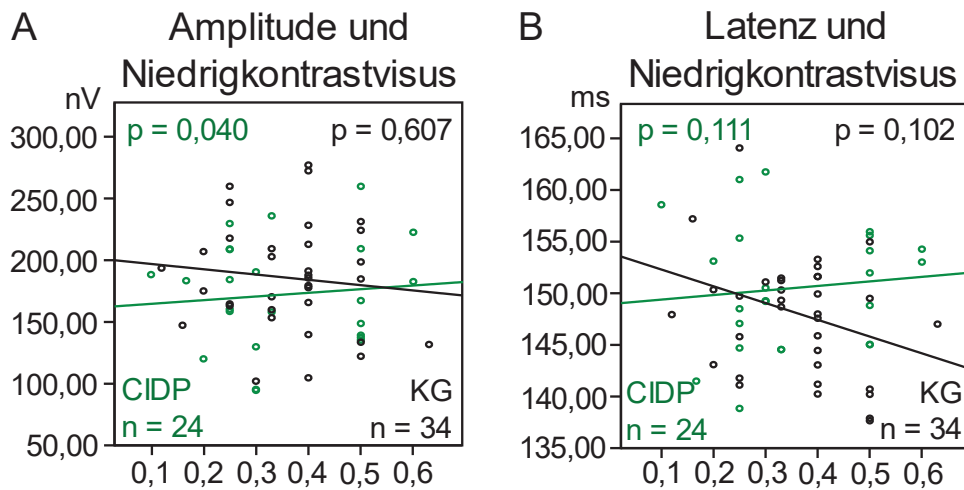


Abb. 13: Zusammenhang von mfVEP-Parametern und Niedrigkontrastvisus. Die Streudiagramme mit Regressionslinien stellen die Assoziationen des Niedrigkontrastvisus mit der Amplitude in nV (A) und der Latenz in ms (B) dar. Die Werte der CIDP-Patienten (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) sind in Dunkelgrün und die der gesunden Probanden in Schwarz angegeben. Ein Kreissymbol bildet ein einzelnes Auge ab. Die p-Werte (GEE) und die Anzahl der analysierten Augen sind im Streudiagramm in den entsprechenden Farben angegeben. (Abb. 13A modifiziert nach [96])

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Zielsetzung

Manche immunvermittelte PNP wie das MFS und die *BBE* präsentieren Symptomkomplexe, die durch einen gleichzeitigen Befall des PNS und ZNS charakterisiert sind [8, 9, 96]. Im Gegensatz dazu stellt der zusätzliche Befall des ZNS bei Patienten, die an einer CIDP leiden, heutzutage ein kontrovers beschriebenes Phänomen dar, welches in der Literatur zwar oftmals erwähnt wird, aber in bisher veröffentlichten Arbeiten weder bestätigt noch widerrufen werden konnte [10–17, 65–68]. Eine Messmethode, die subtile Veränderungen des ZNS und deren Lokalisation mit einer hohen Sensitivität und Spezifität detektieren kann, könnte bei der Erforschung einer solchen Beteiligung bei der CIDP weiterhelfen. Hierbei bietet sich das visuelle System durch die retinotopische Anordnung entlang der Sehbahn [1] und die nichtinvasive Messmöglichkeit als optimale Untersuchungslokalisation an.

Mithilfe von mfVEP, einer sensitiveren Untersuchungsmethode im Vergleich zu kVEP [86], strengen Ein- und Ausschlusskriterien und einer gesunden Vergleichskohorte mit passendem Alter und Geschlecht sollte in dieser Arbeit ein klinisch und diagnostisch relevanter Nachweis bereits minimaler Veränderungen des visuellen Systems von CIDP-Patienten ohne manifeste Sehstörungen gezeigt werden (siehe auch [96]). Die Diskussion der Untersuchungsergebnisse wird hierfür in 3 Unterkapitel gegliedert:

- Primärziel (Mittelwerte der Gesichtsfeldareale)
- Sekundärziel: Subanalysen (Sektoren, Quadranten, Exzentrizität)
- Tertiärziel: Assoziationsanalysen (Schweregradmarker, Niedrigkontrastvisus)

4.2 Primärziel (Mittelwerte der Gesichtsfeldareale)

In dieser Arbeit wiesen die Latenzverlängerungen und Amplitudenreduktionen in den mfVEP des gesamten Gesichtsfelds von CIDP-Patienten im Vergleich zu gesunden alters- und geschlechtspassenden Probanden keine Signifikanz auf (siehe auch [96]). Hierdurch konnte im Gegensatz zu vorherigen Studien mit kVEP kein Nachweis subklinischer Veränderungen des visuellen Systems dieser CIDP-Patienten bestätigt werden.

Da zum aktuellen Zeitpunkt keine Studien mit CIDP-Patienten und mfVEP vorliegen, werden nachfolgend Vergleiche der Messergebnisse mit kVEP-Studien gezogen. Die Vergleichbarkeit ist jedoch durch unterschiedliche Studienkonzepte mit ähnlichen Messverfahren begrenzt

möglich. Eine Übersicht über den Vergleich von Studien und Fallserien mit kVEP soll Tabelle 11 geben.

Tabelle 11: Vergleich von Studien/Fallserien mit konventionell erhobenen visuell evozierten Potentialen (kVEP). Nachfolgend werden verschiedene Studien/Fallserien anhand der Größe der Studienkohorte, der Anzahl von CIDP-Patienten mit pathologischen Veränderungen in den kVEP, der Limitationen hinsichtlich des Ausschlusses relevanter Erkrankungen (ZNS-/Augen-/systemische Erkrankungen) und der Zusammensetzung der Kontrollgruppe dargestellt.

Studie/Fallserie, Jahr	n _{CIDP}	n _{CIDP} mit pathologischen kVEP	Limitationen (relevante Erkrankungen)			Kontroll- gruppe
			ZNS	Augen	systemisch	
Stojkovic et al., 2000	17	8	X			
Mendell et al., 1987	16	3	X			
Pakalnis et al., 1988	18	9	X			nicht
Uncini et al., 1991	7	6	X	X		alters- und
Gigli et al., 1988	4	7 Augen		X		geschlechts- passend
Knopp et al., 2014	9	4		X	X	
Thomas et al., 1987	6	5	X	X	X	
Takeda et al., 2010	10	3				
Dziadkowiak et al., 2020	24	13				alters- und geschlechts- passend

n = Anzahl, CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, kVEP = konventionell erhobene visuell evozierte Potentiale, ZNS = zentrales Nervensystem

Ein wichtiger Nachteil bisheriger Studien ist, dass pathologische Messwerte anhand von Normwerten gesunder Probanden definiert wurden, diese jedoch nicht wie in der vorliegenden Arbeit mithilfe einer gesunden Kontrollkohorte mit vergleichbarem Geschlecht und Alter ermittelt wurden [10–14, 16, 17]. Das Nichtbeachten dieser Einflussfaktoren könnte zu einer Überschätzung bzw. Zunahme falsch positiver Ergebnisse geführt haben. In einer Studie mit kVEP konnten Sawaya et al. neben einer Zunahme der Latenz und einer Abnahme der Amplitude mit zunehmenden Alter, auch eine verlängerte Latenz bei männlichen im Vergleich zu weiblichen gesunden Probanden beobachten [106].

In einer Studie von Stojkovic et al. wurden bei 8 von 17 CIDP-Patienten monokulare oder binokulare Verlängerungen der Latenz bzw. eine Erhöhung der Latenzdifferenz zwischen beiden Augen detektiert [14]. Hierbei führten relevante Erkrankungen, insbesondere ophthalmologischer Genese, zum Ausschluss von der Studie, jedoch gleichzeitig vorliegende ZNS-Symptome nicht [14]. Ebenso durften bei Pakalnis et al. insgesamt 4 von 18 CIDP-

Patienten und bei Mendell et al. 3 von 16 CIDP-Patienten mit klinischen Zeichen einer ZNS-Erkrankung an der Studie teilnehmen [10, 13]. Der Studienausschluss von Patienten mit bestehender ZNS-Symptomatik wie in der vorliegenden Arbeit birgt den Vorteil, dass Veränderungen in den (mf)VEP am ehesten durch eine zusätzliche ZNS-Beteiligung bei der CIDP bedingt sind und nicht von einem anderen ZNS-Grundleiden differenziert werden müssen.

Uncini et al. konnten bei 6 von 7 CIDP-Patienten abnormale VEP nachweisen, wobei 1 Patient klinische Zeichen einer ZNS-Erkrankung aufwies [11]. Hierbei durften wie bei einer Fallserie von Gigli et al., welche verlängerte P100-Latenzen in 7 Augen von 4 CIDP-Patienten identifizieren konnte, auch CIDP-Patienten mit relevanten ophthalmologischen Erkrankungen an der Studie teilnehmen [17]. Die Aussagekraft der genannten Studien bzw. Fallserien ist durch den Einschluss von CIDP-Patienten mit koexistenten ophthalmologischen Erkrankungen gemindert, da hierbei vergleichsweise mit dem ZNS-Grundleiden nicht erörtert werden kann, ob die VEP-Veränderungen durch die Augenerkrankung selbst oder einen zusätzlichen ZNS-Befall der CIDP hervorgerufen wurden. Gleiches gilt für den Einschluss von CIDP-Patienten mit systemischen Erkrankungen mit sekundärer Affektion des visuellen Systems wie in einer Studie von Knopp et al., bei der 4 von 9 CIDP-Patienten, teilweise mit Diabetes mellitus, eine pathologische Latenzverlängerung in den VEP zeigten [12]. In einer Fallserie von Thomas und Kollegen, welche bei 5 von 6 CIDP-Patienten mit ZNS-Beteiligung abnormale Latenzwerte in den VEP aufzeigen konnte, erfolgte ebenfalls kein Ausschluss eines Patienten mit Diabetes mellitus [16]. Der Ausschluss von CIDP-Patienten mit relevanten ophthalmologischen oder systemischen Erkrankungen verhindert die Verzerrung der Endergebnisse ähnlich eines *confirmation bias* („Bestätigungsfehler“), welcher auftritt, wenn Kriterien für den Studieneinschluss bewusst zur Bestätigung einer bestimmten Fragestellung gewählt wurden [107, 108]. Eine diesbezügliche Anpassung des Studiendesigns wurde von Takeda et al. und Dziadkowiak et al. vorgenommen [15, 69]. Jedoch konnten Takeda et al. lediglich bei 3 von 10 CIDP-Patienten abnorme VEP-Latenzen anhand von Normwerten von 25 Kontrollprobanden identifizieren [15].

Außerdem weist ein Teil der vorherigen Studien im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit sehr geringe Stichprobenzahlen auf [11, 12, 15]. Um eine statistische Power von 80 % mit einer großen Effektstärke ($d = 0,8$) und einem Signifikanzniveau von 5 % zu erreichen, hätten mindestens 26 Probanden pro Kohorte in die Studien eingeschlossen werden müssen (G*Power 3.1.9.2). Eine Übertragung der erhobenen Ergebnisse auf die Gesamtpopulation von CIDP-Erkrankten ist dadurch nur begrenzt möglich, da die ausgewählten CIDP-Patienten nicht repräsentativ für die erkrankte Gesamtpopulation angesehen werden können.

Bezüglich der Kohorten-Repräsentativität ist ergänzend zu erwähnen, dass vor dem Studieneinschluss verschiedene Kriterien zur Diagnostik der CIDP angewandt wurden, welche laut Breiner et al. einen unterschiedlichen Grad an Sensitivität und Spezifität aufweisen [61]. Die bisherigen Studien definierten eine CIDP anhand der Kriterien von Dyck et al. [10, 13, 29], Albers und Kelly [11, 109], der *EFNS/PNS* [12, 15, 40, 57, 69] und der *AAN* [14, 56]. Kriterien mit einer Sensitivität < 50,0 % wie diejenigen der *AAN* (3,6 – 25,0 %) bzw. von Albers und Kelly (32,1 %) erhöhen den Anteil falsch nichtdiagnostizierter CIDP-Patienten [61], sodass die Vermutung naheliegt, dass die Rate an unterdiagnostizierten Patienten zu einem verzerrten Ergebnis geführt haben könnte. Eine niedrigere Spezifität wie bei Dyck et al. (61,8 %) und der *EFNS/PNS* (mögliche CIDP: 65,8 – 68,4 %) könnte eine Fehlerquelle für fehldiagnostizierte CIDP-Patienten darstellen [61]. Vorteil der vorliegenden Arbeit ist, dass anhand der *EFNS/PNS Guidelines* [40] nur Patienten mit einer definitiven oder wahrscheinlichen CIDP, nicht aber mit einer möglichen CIDP in die Studie eingeschlossen wurden. Diese Kriterien weisen eine Sensitivität von 73,2 – 76,8 % und eine Spezifität von 84,2 – 88,2 % auf [61].

Des Weiteren setzte die vorliegende Arbeit den Fokus nicht nur auf die Analyse der Latenzen, sondern thematisierte auch Amplitudenveränderungen, welche durch den sekundären Axonverlust infolge von demyelinisierenden Prozessen hervorgerufen werden könnten.

Zusätzlich darf bei der Betrachtung der vorherigen Studien nicht unbeachtet bleiben, dass in kVEP ein Fokus auf der Verarbeitung der zentralen Region des Gesichtsfelds (kortikale Überrepräsentation der Makula) liegt [79, 110], wohingegen mfVEP einen größeren Anteil peripherer Regionen erfassen können [85]. Laut Klistorner et al. sollen in kVEP die zentralen 2° des Gesichtsfelds den Großteil der Reizantwort erzeugen [110, 111]. Der Vergleich von mfVEP-Parametern der zentralen und peripheren Gesichtsfeldarealen konnte jedoch keine signifikanten Unterschiede aufdecken (s. 4.3 Subanalysen). Die Hypothese, dass Bestandteile der zentralen Projektion in größerem Ausmaß von demyelinisierenden Prozessen betroffen sind als welche der Peripherie, konnte hierdurch nicht bestätigt werden.

Nichtsdestotrotz müssen folgende Limitationen der vorliegenden Arbeit betrachtet werden. Die Stichprobenanzahl von je 18 Probanden pro Kohorte ist sehr gering, wodurch die Aussagekraft des Ergebnisses herabgesetzt wird. Dadurch kann nur eine geringe *Power* erreicht werden, was die Wahrscheinlichkeit senkt, dass in der Realität vorhandene Veränderungen des visuellen Systems auch statistische Signifikanz erreichen. Auch die Möglichkeit eines falsch negativen Ergebnisses aufgrund der Summation von normalen und pathologischen Messwerten bei den Mittelwertsvergleichen scheint nicht von erheblicher Relevanz zu sein. Obwohl generell ein Trend hinsichtlich einer Latenzverlängerung und Amplitudenreduktion bei

CIDP-Patienten beobachtet werden konnte, sind die Unterschiede zwischen beiden Kohorten so gering, dass ein Zufall nicht ausgeschlossen werden kann.

4.3 Sekundärziel: Subanalysen

In den Subanalysen wurde demonstriert, dass die CIDP-Patienten dieser Studie lokalisierte Veränderungen der Leitfähigkeit in den mfVEP aufwiesen, wohingegen ein sekundärer Axonverlust, repräsentiert durch Amplitudenveränderungen, nicht nachgewiesen werden konnte. Erst bei genauerer Betrachtung der einzelnen Gesichtsfeldareale konnten leichtgradige Veränderungen aufgedeckt werden.

Zuerst wurden die Gesichtsfeldareale anhand ihrer Lokalisation in 4 Sektoren aufgeteilt und analysiert. Diese Aufteilung des Gesichtsfelds in Sektoren ist an die Quadranten-Auswertung von OCT-Parametern angelehnt [112], da hierbei in einer vorherigen Studie mit Patienten mit MS mithilfe von OCT-Aufnahmen und Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) gezeigt werden konnte, dass eine Abnahme der retinalen Nervenfaserschichtdicke (*retinal nerve fiber layer* = *RNFL*) des temporalen Quadranten mit abnormen DTI-Aufnahmen der ipsilateralen Sehbahn korrelierte [113]. Die *RNFL* repräsentiert die unmyelinisierten Axone der retinalen Ganglienzellen, welche unter anderem den Sehnerven bilden [112]. Da die MS im Gegensatz zur CIDP eine „chronische, autoimmune demyelinisierende Erkrankung des ZNS“ [114] darstellt, könnte dieser Axonuntergang retrograd durch Demyelinisierungsprozesse hervorgerufen worden sein [115]. Mithilfe der Sektorenanalyse konnte eine Verlängerung der Latenz im superioren Sektor des Gesichtsfelds identifiziert werden, wohingegen ein Befall des temporalen Sektors, welcher die Hypothese eines ähnlichen Befallsmusters bei CIDP- und MS-Patienten unterstützen würde, nicht nachgewiesen werden konnte.

Obwohl Latenzverlängerungen auf eine gestörte Leitfähigkeit von Nervenfasern aufgrund von Myelinschäden hinweisen können [81], ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu bewerten, da die Latenzveränderung in einem beschränkten Gesichtsfeldbereich auftrat und dies nicht ohne Weiteres biologisch erklärt werden kann [96]. Des Weiteren unterschieden sich die Latenzen des superioren Sektors zwischen beiden Kohorten nur um 4,87 ms, was als minimale Differenz bewertet werden kann. Die ungleiche Anzahl von Segmenten pro Sektor (nasal und temporal jeweils 10 Segmente, superior und inferior jeweils 18 Segmente) hat zur Folge, dass Ausreißer unterschiedlich viel Einfluss auf den Mittelwert des Sektors haben, sodass eine geringere Anzahl von Segmenten schneller durch Extremwerte beeinflusst wird als eine höhere Anzahl.

Bei Betrachtung der gemittelten mfVEP-Parameter hinsichtlich der Sektoren fiel auf, dass sich die Messwerte insgesamt zwischen superiorem und inferiorem Sektor deutlich unterschieden

(t-test unabh. Variablen, zweiseitig getestet: Amplitude: $t(98,963) = 7,834$, $p < 0,001$, Latenz: $t(114,991) = -8,249$, $p < 0,001$), sodass niedrigere Amplitudenwerte und höhere Latenzwerte im superioren Sektor beobachtet werden konnten. Die Messwerte der Latenz des nasalen und temporalen Sektors bildeten nahezu einen Mittelwert aus superiorem und inferiorem Sektor ab (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Übersicht über die Mittelwerte der Sektoren. Nachfolgend sind die Mittelwerte der Amplitude in nV und der Latenz in ms der CIDP-Patienten und der Kontrollgruppe dargestellt. Der superiore und inferiore Sektor wurden gemittelt.

Sektor	Amplitude (nV)		Latenz (ms)	
	CIDP	KG	CIDP	KG
superior + inferior	180,18	184,03	150,31	147,13
temporal	173,41	171,50	148,13	148,12
nasal	197,50	193,77	148,83	150,10

CIDP = chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, KG = Kontrollgruppe

Eine Mittelung der Segmente oberhalb und unterhalb des horizontalen Meridians könnte durch die Summation normaler und pathologischer Messergebnisse zu einem verzerrten Ergebnis geführt haben.

Um den Einfluss der Mittelung am horizontalen Meridian zu untersuchen, wurde anschließend eine Quadrantenanalyse durchgeführt, welche eine Zuordnung der Gesichtsfeldareale entlang des vertikalen und horizontalen Meridians in 4 gleich große Kreissektoren ermöglicht. Diese Analyse zeigte, dass die Verzögerungen der Latenz im oberen temporalen Quadranten lokalisiert waren. Anatomisch ähnelt dieser Befall einer bitemporalen Hemianopsie, welche auf pathologische Veränderungen im Bereich des *Chiasma opticum* hindeuten würde, da dort die Nervenfasern des *N. opticus* der nasalen Retinahälfte, d. h. des temporalen Gesichtsfelds, auf die Gegenseite kreuzen [77]. Jedoch fehlt hierzu der zusätzliche Befall des unteren temporalen Quadranten [76].

Der subklinische Befall des oberen temporalen Quadranten bei den CIDP-Patienten scheint trotz fehlendem Nachweis eines sekundären Axonuntergangs anhand der mfVEP dem Befallsmuster der OCT-DTI-Studie mit MS-Patienten zu ähneln [113]. Eine Untersuchung der RNFL von CIDP-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und eine Assoziation dieser mit der Latenz der mfVEP könnte vielversprechende Hinweise bezüglich des ähnlichen Befallsmusters geben.

Tertiär konnte die Analyse der mfVEP-Parameter anhand ihrer Exzentrizität zeigen, dass durch die CIDP hervorgerufene demyelinisierende Prozesse mit sekundärer Axondegeneration keine Veränderungen der zentralen Gesichtsfeldareale im Vergleich zur Peripherie hervorrufen. Das Ergebnis resultiert aus dem fehlenden Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen beiden Kohorten, wenn die Latenzen und Amplituden der Gesichtsfeldareale hinsichtlich 5 konzentrischer Ringe ausgewertet werden. Dadurch kann die Hypothese, dass pathologische Messwerte in vorherigen Studien mit kVEP durch die makuläre Überrepräsentation begründet sind, als unwahrscheinlich eingestuft werden. Welcher Einflussfaktor zu diesen Ergebnissen geführt haben könnte, bleibt dadurch weiterhin fraglich.

Bei allen 3 Subanalysen wurde aufgrund von multipler Testung nach Bonferroni korrigiert. Hierdurch kann die Wahrscheinlichkeit eines α -Fehlers, d. h. eines falsch positiven Ergebnisses, reduziert werden, wohingegen das Auftreten einer β -Fehlers, d. h. eines falsch negativen Ergebnisses, begünstigt werden kann. Jedoch änderten die unkorrigierten p-Werte auch nach Adjustierung nicht ihre Signifikanz bzw. Nichtsignifikanz. Hierbei sollte beachtet werden, dass jeweils für die Anzahl der Subanalysen korrigiert wurde und nicht für die Gesamtzahl der Tests, was zu einem falsch positiven Ergebnis geführt haben könnte [96].

Letztendlich müssen die signifikanten Ergebnisse der Subanalysen dahingehend beurteilt werden, dass aktuell keine biologische Erklärung des lokalisierten Befallsmusters vorliegt [96]. Außerdem konnten nur minimale Unterschiede von 4,87 ms im superioren Sektor und 5,21 ms im oberen temporalen Quadranten zwischen beiden Kohorten erhoben werden. Schlussfolgernd kann anhand dieser Daten keine klinisch oder diagnostisch relevante ZNS-Manifestation bei Patienten mit CIDP belegt werden [96].

4.4 Tertiärziel: Assoziationsanalysen

Knopp et al. stellten die Vermutung auf, dass eine Affektion des visuellen Systems einen erheblichen Einfluss auf Behinderung haben könnte [12]. Die Daten dieser Studie von CIDP-Patienten konnten zwar statistisch veranschaulichen, dass ein höherer Grad der Beeinträchtigung, bzw. des ODSS, mit einer verlangsamten Leitung entlang der Sehbahn, bzw. der Latenz in den mfVEP, einherging, was durch eine signifikant positive Assoziation widerspiegelt wurde [96]. Jedoch birgt die Verwendung eines Beeinträchtigungsscores wie des ODSS als Schweregradmarker Vor- und Nachteile. Einerseits unterliegt der ODSS einer gewissen Beeinflussbarkeit durch den Patienten selbst und hängt nicht nur von Faktoren der CIDP ab, sondern auch von anderen physischen und psychischen Aspekten [116].

Andererseits stellt die Subjektivität einen erheblichen Vorteil dar, da der Untersucher hierdurch Einblicke in die Perspektive des Patienten erhält [116] und durch den ODSS die klinische Selbstbeurteilung des Patienten besser erhoben werden kann [117]. Um diese Komponente nicht zu vernachlässigen und somit einen optimalen Vergleich von subjektivem und objektivem Schweregrad zu gewährleisten, wurde die mNLG als zweiter Messparameter des Schweregrads genutzt.

Bezüglich des objektiv gemessenen Schweregrads konnte anhand dieser Daten auch eine signifikante Assoziation mit der Latenz der mfVEP erhoben werden [96]. Hierbei zeigte diese eine negative Assoziation mit der mNLG des rechten *N. ulnaris*, sodass eine Abnahme der mNLG, also eine Zunahme des Schweregrads, eine Zunahme der Latenz zur Folge hatte. Die Verwendung des *N. ulnaris* für diese Studie resultierte daraus, dass eine Analyse der Messparameter der unteren Extremitäten in diesem Patientenkollektiv aufgrund von Signalverlusten nicht möglich gewesen wäre [96]. Rajabally et al. konnten in einer Kohorte von 31 CIDP-Patienten elektrodiagnostisch feststellen, dass demyelinisierende Befunde in einer höheren Rate an der oberen Extremität erhoben werden können, da im Vergleich die Identifikation derartiger Befunde entlang der unteren Extremität aufgrund des vermehrten Axonverlusts erschwert war [118]. Die Mittelwerte der vorliegenden Arbeit ($M = 39,08 \text{ m/s}$, $SD = 19,96 \text{ m/s}$) sind vergleichbar mit Messwerten des *N. ulnaris* aus einer Studie von Kerasnoudis et al. ($M = 38,27 \text{ m/s}$, $SD = 17,59 \text{ m/s}$), bei der unter anderem die mNLG des *N. ulnaris* von 48 CIDP-Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe ($M = 59,8 \text{ m/s}$, $SD = 4,50 \text{ m/s}$) verglichen wurde ($p < 0,001$, *Student's t-test*) [119]. Aufgrund der nachfolgend aufgeführten Limitationen kann der dargestellte Zusammenhang zwischen der mNLG und der mfVEP-Latenz nicht als klinisch relevant interpretiert werden. Erstens war die Stichprobenzahl von 13 CIDP-Patienten sehr gering, wodurch die Heterogenität des Patientenkollektivs größeren Einfluss auf das Ergebnis genommen haben könnte. Zweitens wurde die mNLG nur unilateral erhoben und nicht mit einer gesunden *gematchten* Kontrollgruppe verglichen, womit ein Einfluss von anderen CIDP-unabhängigen Faktoren wie dem Alter und Geschlecht nur unzulänglich ausgeschlossen werden konnte. Drittens wurde in beiden Schweregradanalysen jedes Auge separat eingeschlossen. Dadurch konnten innerokulare Abhängigkeiten beachtet werden und die statistische *Power* aufgrund der größeren Anzahl analysierbarer Messparameter erhöht werden. Auch eine Analyse gemittelter Latenzwerte von beiden Augen führte zu signifikanten Assoziationen mit den Schweregradparametern (ODSS/Latenz: $p < 0,001$, mNLG/Latenz: $p = 0,002$, *GEE* ohne Innersubjektvariable).

Es sollte insgesamt bedacht werden, dass sich die Mittelwerte der Latenzen zwischen CIDP-Patienten und gesunden Kontrollprobanden nicht signifikant unterschieden (s. Primärhypothese) [96]. Dies lässt die Vermutung aufstellen, dass Veränderungen des

visuellen Systems in Form von Demyelinisierungen erst bei weit fortgeschrittener Krankheitsprogression zum Vorschein kommen [96]. Größere Studien mit CIDP-Patienten unterschiedlich schwerer Krankheitsprogression, aber vor allem mit besonders schwer Betroffenen (anhand des ODSS), könnten bei der Exploration dieser unbewiesenen Annahme helfen [96]. Hierbei wäre eine Betrachtung von mfVEP-Parametern und mNLG im Vergleich zu gesunden nach Alter und Geschlecht passenden Probanden von besonderer Relevanz [96].

Zudem spielen vermutlich humorale Faktoren eine wichtige Rolle, wie die Identifikation von Autoantikörpern gegen Neurofascin 155 bei CCPD-Patienten in Japan zeigte [48, 49]. Anti-NF155 konnte auch bei CIDP-Patienten mit ZNS-Beteiligung nachgewiesen werden [52] und zusätzlich in einer anderen Studie mit einer schweren Krankheitsmanifestation beobachtet werden [120]. Obwohl bisher keine Studien veröffentlicht wurden, die den Nachweis von Anti-NF155 bei CIDP-Patienten mit ZNS-Beteiligung und dem Schweregrad der Symptome verbinden konnten, soll dieses Beispiel einen Überblick über aktuelle vielversprechende Forschungsansätze bieten.

Außerdem wurden im Blut zirkulierende M-Proteine als Ursache für das Auftreten von ZNS-Symptomen bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie und peripherer Neuropathie vermutet [96, 121].

Hinsichtlich der Korrelation der beiden Schweregradmarker miteinander sollte nicht unerwähnt bleiben, dass der ODSS und die mNLG von 13 CIDP-Patienten zwar eine Tendenz zu einem negativen Zusammenhang zeigen, dieser Effekt jedoch nicht signifikant ausfällt ($r_s = -0,476$, $p = 0,100$, Spearman). Auch Kerasnoudis et al. konnten keinen statistischen Zusammenhang zwischen elektrophysiologischen Parametern des *N. ulnaris* (DML, MSAP = cMAP) und Beeinträchtigungsscores (*Medical Research Council Sum Score*, *Rasch-built Overall Disability Scale*, *Rasch-built Fatigue Severity Scale*) in einer Kohorte von 48 CIDP-Patienten feststellen [119]. Rajabally et al. konnten in ihrer Studie beobachten, dass elektrodiagnostisch erhobene Demyelinisierungen bevorzugt in Bereichen ohne klinische Beeinträchtigung aufzufinden waren [118]. Daraus resultierend könnte geschlossen werden, dass eine Diskrepanz zwischen der subjektiven Empfindung des Patienten und den objektiv messbaren Veränderungen der peripheren Nerven besteht.

Eine sensitive Methode zur Detektion von Pathologien des visuellen Systems, beispielsweise bei Patienten mit MS, stellt die Erhebung des Niedrigkontrastvisus dar [122]. Patienten können hierbei teilweise eine reduzierte Sehschärfe im Niedrigkontrastbereich aufweisen, auch wenn die konventionell gemessene Sehschärfe im Hochkontrastbereich (Snellen) normwertig ist [123]. Aus diesem Grund führten wir monokulare Untersuchungen des 2,5 %-Niedrigkontrastvisus von CIDP-Patienten und gesunden Kontrollprobanden durch, welche

schlussendlich keine relevanten Unterschiede aufzeigten. Auch die Assoziationsanalysen von Niedrigkontrastvisus und mfVEP-Parameter wiesen bis auf die Amplitude der CIDP-Patienten, welche signifikant positiv assoziiert war, keine Signifikanz auf. Vorherige VEP-Studien mit MS-Patienten konnten im Gegensatz dazu einen solchen Effekt nicht nachweisen [124]. Jedoch dokumentierten Weinstock-Guttman et al. Assoziationen des 5 %-Niedrigkontrastvisus mit verlängerten P100-Latenzen und auch mit dem absoluten Latenzwert [124]. Auch Schinzel et al. konnten eine negative Assoziation der P100-Latenz mit dem Niedrigkontrastvisus darstellen, obwohl hierbei Untersuchungen des 2,5 %-Kontrastlevels im Fokus standen [125]. Dieses Ergebnis führte zu der Annahme, dass der Niedrigkontrastvisus als besonders sensibler Funktionsparameter des visuellen Systems aufgefasst werden könnte [125]. Dessen ungeachtet sollte das Ergebnis der vorliegenden Arbeit nicht zur Bestätigung dieser Hypothese aufgefasst werden, da die Messparameter des Niedrigkontrastvisus insgesamt keine Unterschiede zwischen beiden Kohorten aufwiesen und dadurch die beobachtete signifikante Assoziation wahrscheinlich durch Zufall oder aufgrund der niedrigen Stichprobengröße ($n_{\text{CIDP-Augen}} = 24$) hervorgerufen wurde. Um diesen Limitationen entgegenzuwirken und dadurch die Aussagekraft zu steigern, wäre es sinnvoll, eine Studie mit einer größeren CIDP- und nach Alter und Geschlecht passenden Kontrollkohorte durchzuführen. Hierbei könnten die mfVEP-Parameter nicht nur mit dem 2,5 %-Niedrigkontrastvisus, sondern auch mit Sehschärfen verschiedener Kontrastlevel verglichen werden, was zielführend für die klinische und diagnostische Anwendbarkeit sein könnte. Dahingehend könnte zusätzlich von Vorteil sein, den Einfluss der Art der Erhebung (monokular versus binokular) auf die mfVEP-Parameter zu analysieren.

4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend konnte diese Arbeit mithilfe von gemittelten mfVEP-Parameter die Ergebnisse vorheriger Studien mit kVEP nicht reproduzieren (siehe auch [96]). Obwohl lokalisierte Verlängerungen der Latenzen bei CIDP-Patienten identifiziert werden konnten, waren diese auf den superioren Sektor bzw. den oberen temporalen Quadranten des Gesichtsfelds beschränkt. Diese begrenzte Lokalisation, deren unzulängliche Erklärbarkeit und die große Überlappung zwischen Patienten und Kontrollen führen zu der Schlussfolgerung, dass anhand dieser Daten keine klinische oder diagnostische Relevanz für den einzelnen CIDP-Patienten hergeleitet werden kann [96]. Auch die Aussagekraft der Assoziationsanalysen muss hinsichtlich des widerlegten Primärziels und der geringen Stichprobenzahlen kritisch betrachtet werden.

Dennoch birgt das Versuchsdesign trotz Widerlegung des Primärziels großes Potential. Nachfolgestudien mit einer größeren Teilnehmerzahl und der daraus resultierenden Powerzunahme könnten Veränderungen in den mfVEP mit einer größeren Aussagekraft aufzeigen und das Studien-Design ließe sich auf andere Erkrankungen übertragen. Im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wären longitudinale Studien von besonderer Relevanz.

Zudem könnten Nachfolgestudien, die die Auswertung der OCT-Parameter und deren Assoziation mit den mfVEP-Parametern thematisieren, von großer Bedeutung sein, um eine mögliche Beteiligung der Retina zu untersuchen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] M. Trepel, *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, 6. Aufl., München: Elsevier, Urban & Fischer, 2015, S. 1-21, S. 238-241, S. 315-323
- [2] G. Aumüller, G. Aust, A. Doll, J. Engele, J. Kirsch, S. Mense, D. Reißig, J. Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spaniel-Borowski, W. Wolff, L. J. Wurzing, H-G. Zilch, *Duale Reihe: Anatomie: 208 Tabellen*, 2. Aufl., Stuttgart: Thieme, 2010, S. 168, S. 891f., S. 1113-1126
- [3] W. Hacke, Hg., unter Mitarbeit von W. Wick, S. Schwab, P. Ringleb, M. Bendszus, *Neurologie*, 14. überarbeitete Aufl., Berlin, Heidelberg: Springer, 2019, S. 785, S. 801-805
- [4] B. Neundörfer und D. Heuß, Hg., *Polyneuropathien (RRN: Referenz-Reihe Neurologie)*, 1. Aufl., Stuttgart: Thieme, 2007, S. 1-5, S. 39
- [5] D. Selvarajah, I. D. Wilkinson, M. Maxwell, J. Davies, A. Sankar, E. Boland, R. Gandhi, I. Tracey, S. Tesfaye, „Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy“, *Diabetes care*, Jg. 37, Nr. 6, S. 1681–1688, 2014, doi: 10.2337/dc13-2610
- [6] D. Selvarajah, I. D. Wilkinson, C. J. Emery, N. D. Harris, P. J. Shaw, D. R. Witte, P. D. Griffiths, S. Tesfaye, „Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy“, *Diabetes care*, Jg. 29, Nr. 12, S. 2664–2669, 2006, doi: 10.2337/dc06-0650
- [7] N. Shahrizaila und N. Yuki, „Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: Anti-GQ1b antibody syndrome“, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, Jg. 84, Nr. 5, S. 576–583, 2013, doi: 10.1136/jnnp-2012-302824
- [8] M. Fisher, „An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia)“, *The New England journal of medicine*, Jg. 255, Nr. 2, S. 57–65, 1956, doi: 10.1056/NEJM195607122550201
- [9] E. R. Bickerstaff und P. C. P. Cloake, „Mesencephalitis and Rhombencephalitis“, *British Medical Journal*, Jg. 2, Nr. 4723, S. 77–81, 1951, doi: 10.1136/bmj.2.4723.77
- [10] J. R. Mendell, S. Kolkin, J. T. Kissel, K. L. Weiss, D. W. Chakeres, K. W. Rammohan, „Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy“, *Neurology*, Jg. 37, Nr. 8, S. 1291–1294, 1987, doi: 10.1212/WNL.37.8.1291

- [11] A. Uncini, M. Gallucci, A. Lugaresi, A. M. Porrini, M. Onofrj, D. Gambi, „CNS involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: An electrophysiological and MRI study“, *Electromyogr. clin. Neurophysiol.*, Jg. 31, Nr. 6, S. 365–371, 1991
- [12] M. Knopp, R. J. Leese, D. Martin-Lamb, Y. A. Rajabally, „Optic and auditory pathway dysfunction in demyelinating neuropathies“, *Acta neurologica Scandinavica*, Jg. 130, Nr. 1, S. 53–57, 2014, doi: 10.1111/ane.12226
- [13] A. Pakalnis, M. E. Drake, R. J. Barohn, D. W. Chakeres, J. R. Mendell, „Evoked Potentials in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy“, *Archives of neurology*, Jg. 45, Nr. 9, S. 1014–1016, 1988, doi: 10.1001/archneur.1988.00520330104017
- [14] T. Stojkovic, J. de Seze, J. F. Hurtevent, C. Arndt, A. Beaume, J. C. Hache, P. Vermersch, „Visual evoked potentials study in chronic idiopathic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *Clinical Neurophysiology*, Jg. 111, Nr. 12, S. 2285–2291, 2000, doi: 10.1016/S1388-2457(00)00478-8
- [15] M. Takeda, H. Tachibana, K. Tuda, S. Wada, S. Kasama, S. Watanabe, T. Takaoka, T. Kimura, K. Kajiyama, H. Yoshikawa, „CNS Involvement in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Visual Evoked Potential Study“, *Journal of Neurology & Neurophysiology*, Jg. 01, Nr. 02, 2010, doi: 10.4172/2155-9562.1000105
- [16] P. K. Thomas, R. W. H. Walker, P. Rudge, J. A. Morgan-Hughes, R. H. M. King, J. M. Jacobs, K. R. Mills, I. E. C. Ormerod, N. M. F. Murray, W. I. McDonald, „Chronic demyelinating peripheral neuropathy associated with multifocal central nervous system demyelination“, *Brain*, Jg. 110, Nr. 1, S. 53–76, 1987, doi: 10.1093/brain/110.1.53
- [17] G. L. Gigli, A. Carlesimo, S. Mazza, G. Di Trapani, R. Hernandez, P. Tomassetti, „Evoked Potential Evidence of Cranial Nerve and CNS Involvement in Chronic Relapsing Polyradiculoneuropathy“, *Can. J. Neurol. Sci.*, Jg. 15, Nr. 03, S. 353, 1988, doi: 10.1017/S0317167100027864
- [18] G. Said und C. Krarup, „Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“ in *Handbook of Clinical Neurology*, Jg. 115 (3. Serie), S. 403–413, 2013, doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00022-9
- [19] M. Mahdi-Rogers und R. A. C. Hughes, „Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England“, *European journal of neurology*, Jg. 21, Nr. 1, S. 28–33, 2014, doi: 10.1111/ene.12190

- [20] J. G. McLeod, J. D. Pollard, P. Macaskill, A. Mohamed, P. Spring, V. Khurana, „Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia“, *Annals of Neurology*, Jg. 46, Nr. 6, S. 910–913, 1999, doi: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<910::AID-ANA14>3.0.CO;2-2
- [21] Y. A. Rajabally, B. S. Simpson, S. Beri, J. Bankart, J. A. Gosalakal, „Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: Study of a UK population“, *Muscle & nerve*, Jg. 39, Nr. 4, S. 432–438, 2009, doi: 10.1002/mus.21206
- [22] M. Iijima, H. Koike, N. Hattori, A. Tamakoshi, M. Katsuno, F. Tanaka, M. Yamamoto, K. Arimura, G. Sobue, „Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population“, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, Jg. 79, Nr. 9, S. 1040–1043, 2008, doi: 10.1136/jnnp.2007.128132
- [23] A. Chiò, D. Cocito, E. Bottacchi, C. Buffa, M. Leone, F. Plano, R. Mutani, A. Calvo, the PARC-IDP, „Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: An epidemiological study in Italy“, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, Jg. 78, Nr. 12, S. 1349–1353, 2007, doi: 10.1136/jnnp.2007.114868
- [24] A. Mygland und P. Monstad, „Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway“, *European Journal of Neurology*, Jg. 8, Nr. 2, S. 157–165, 2001, doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00187.x
- [25] European Commission, Rare diseases - Public Health, [zitiert am 11.07.2021], [Internet], URL: https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/rare_diseases_en
- [26] S. Kuwabara, S. Misawa, M. Mori, N. Tamura, M. Kubota, T. Hattori, „Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A five year follow up of 38 cases“, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, Jg. 77, Nr. 1, S. 66–70, 2006, doi: 10.1136/jnnp.2005.065441
- [27] A. L. Oaklander, M. P. Lunn, R. A. Hughes, I. N. van Schaik, C. Frost, C. H. Chalk, „Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): An overview of systematic reviews“, *The Cochrane database of systematic reviews*, Jg. 1, S. 1-37, 2017, doi: 10.1002/14651858.CD010369.pub2
- [28] M. P. T. Lunn, H. Manji, P. P. Choudhary, R. A. C. Hughes, P. K. Thomas, „Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A prevalence study in south east

- England“, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Jg. 66, Nr. 5, S. 677–680, 1999, doi: 10.1136/jnnp.66.5.677
- [29] P. J. Dyck, A. C. Lais, M. Ohta, J. A. Bastron, H. Okazaki, R. V. Groover, „Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy“, *Mayo Clinic proceedings*, Jg. 50, Nr. 11, S. 621–637, 1975
- [30] Eichhorst, „3. Sondersitzung Samstag den 5. Juli 1890“, *Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte*, Jg. 20, S. 558 - 559, 1890
- [31] T. M. Burns, „Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy“, *Archives of neurology*, Jg. 61, Nr. 6, S. 973–975, 2004, doi: 10.1001/archneur.61.6.973
- [32] J. H. Austin, „RECURRENT POLYNEUROPATHIES AND THEIR CORTICOSTEROID TREATMENT“, *Brain*, Jg. 81, Nr. 2, S. 157–192, 1958, doi: 10.1093/brain/81.2.157
- [33] S. J. Oh, „Subacute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Not a New Concept“, *Archives of neurology*, Jg. 51, Nr. 3, S. 234–235, 1994, doi: 10.1001/archneur.1994.00540150020008
- [34] S. J. Oh, K. Kurokawa, D. F. de Almeida, H. F. Ryan, G. C. Claussen, „Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *Neurology*, Jg. 61, Nr. 11, S. 1507–1512, 2003, doi: 10.1212/01.WNL.0000096166.28131.4C
- [35] M. Stöhr, R. Kraus, R. Pfister, K. Scheglmann, *Einführung in die klinische Neurophysiologie: EMG - EEG - evozierte Potenziale*, 1. Aufl., Darmstadt: Steinkopff, 2002, S. 1-46, S. 133-191
- [36] A. Sghirlanzoni, A. Solari, C. Ciano, C. Mariotti, E. Fallica, D. Pareyson, „Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Long-term course and treatment of 60 patients“, *Neurological Sciences*, Jg. 21, Nr. 1, S. 31–37, 2000, doi: 10.1007/s100720070116
- [37] B. C. Kieseier, M. C. Dalakas, H.-P. Hartung, „Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy“, *Neurology*, Jg. 59, Nr. 12, Suppl. 6, S. 7-12, 2002, doi: 10.1212/WNL.59.12_suppl_6.S7
- [38] R. A. C. Hughes und D. R. Cornblath, „Guillain-Barré syndrome“, *The Lancet*, Jg. 366, Nr. 9497, S. 1653–1666, 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67665-9
- [39] D. S. Saperstein, J. S. Katz, A. A. Amato, R. J. Barohn, „Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies“, *Muscle Nerve*, Jg. 24, Nr. 3, S. 311–324, 2001, doi: 10.1002/1097-4598(200103)24:3<311::AID-MUS1001>3.0.CO;2-A

- [40] Joint Task Force of the EFNS and the PNS, „European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—First Revision“, *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, Jg. 15, Nr. 1, S. 1–9, 2010, doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x
- [41] G. Meyer zu Hörste, H.-P. Hartung, B. C. Kieseier, „From bench to bedside—experimental rationale for immune-specific therapies in the inflamed peripheral nerve“, *Nature clinical practice. Neurology*, Jg. 3, Nr. 4, S. 198–211, 2007, doi: 10.1038/ncpneuro0452
- [42] M. Mäurer und R. Gold, „Animal models of immune-mediated neuropathies“, *Current opinion in neurology*, Jg. 15, Nr. 5, S. 617–622, 2002
- [43] C. Bouchard, C. Lacroix, V. Planté, D. Adams, F. Chedru, J.-M. Guglielmi, G. Said, „Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *Neurology*, Jg. 52, Nr. 3, S. 498–503, 1999, doi: 10.1212/WNL.52.3.498
- [44] G. Said, „Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *Neuromuscular disorders : NMD*, Jg. 16, Nr. 5, S. 293–303, 2006, doi: 10.1016/j.nmd.2006.02.008
- [45] E. K. Mathey, S. B. Park, R. A. C. Hughes, J. D. Pollard, P. J. Armati, M. H. Barnett, B. V. Taylor, P. J. B. Dyck, M. C. Kiernan, C. S-Y. Lin, „Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: From pathology to phenotype“, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, Jg. 86, Nr. 9, S. 973–985, 2015, doi: 10.1136/jnnp-2014-309697
- [46] C. Kamm und U. K. Zettl, „Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system“, *Autoimmunity reviews*, Jg. 11, Nr. 3, S. 196–202, 2012, doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.012
- [47] U. Welsch, W. Kummer, Hg., *Lehrbuch Histologie*, 4. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2014, S. 178, S. 589
- [48] H. Ogata, D. Matsuse, R. Yamasaki, N. Kawamura, T. Matsushita, T. Yonekawa, M. Hirotani, H. Murai, J. Kira, „A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan“, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, Jg. 87, Nr. 1, S. 29–36, 2016, doi: 10.1136/jnnp-2014-309831
- [49] N. Kawamura, R. Yamasaki, T. Yonekawa, T. Matsushita, S. Kusunoki, S. Nagayama, Y. Fukuda, H. Ogata, D. Matsuse, H. Murai, J. Kira, „Anti-neurofascin antibody in

- patients with combined central and peripheral demyelination“, *Neurology*, Jg. 81, Nr. 8, S. 714–722, 2013, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aa9c
- [50] D. L. Sherman, S. Tait, S. Melrose, R. Johnson, B. Zonta, F. A. Court, W. B. Macklin, S. Meek, A. J. H. Smith, D. F. Cottrell, P. J. Brophy, „Neurofascins are required to establish axonal domains for saltatory conduction“, *Neuron*, Jg. 48, Nr. 5, S. 737–742, 2005, doi: 10.1016/j.neuron.2005.10.019
- [51] M. Kriebel, J. Wuchter, S. Trinks, H. Volkmer, „Neurofascin: a switch between neuronal plasticity and stability“, *The international journal of biochemistry & cell biology*, Jg. 44, Nr. 5, S. 694–697, 2012, doi: 10.1016/j.biocel.2012.01.012
- [52] J. J. Devaux, Y. Miura, Y. Fukami, T. Inoue, C. Manso, M. Belghazi, K. Sekiguchi, N. Kokubun, H. Ichikawa, A. H. Y. Wong, N. Yuki, „Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *Neurology*, Jg. 86, Nr. 9, S. 800–807, 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002418
- [53] P. J. B. Dyck und J. A. Tracy, „History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy“, *Mayo Clinic proceedings*, Jg. 93, Nr. 6, S. 777–793, 2018, doi: 10.1016/j.mayocp.2018.03.026
- [54] P. Y. K. van den Bergh und Y. A. Rajabally, „Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy“, *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, Jg. 42, 6 Pt 2, 203–215, 2013, doi: 10.1016/j.lpm.2013.01.056
- [55] T. H. Brannagan, „Current diagnosis of CIDP: The need for biomarkers“, *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, Jg. 16 (Suppl. 1), S. 3–13, 2011, doi: 10.1111/j.1529-8027.2011.00298.x
- [56] Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force, „Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)“, *Neurology*, Jg. 41, Nr. 5, S. 617–618, 1991, doi: 10.1212/WNL.41.5.617
- [57] Joint Task Force of the EFNS and the PNS, „European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline* on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society“, *J Peripher Nerv Syst*, Jg. 10, Nr. 3, S. 220–228, 2005, doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.10302.x
- [58] G. Nicolas, T. Maisonobe, N. Le Forestier, J.-M. Léger, P. Bouche, „Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy“, *Muscle Nerve*, Jg. 25, Nr. 1, S. 26–30, 2002, doi: 10.1002/mus.1214

- [59] R. J. Barohn, J. T. Kissel, J. R. Warmolts, J. R. Mendell, „Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy“, *Archives of neurology*, Jg. 46, Nr. 8, S. 878–884, 1989, doi: 10.1001/archneur.1989.00520440064022
- [60] EFNS TASK FORCE, „European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society“, *Eur J Neurol*, Jg. 13, Nr. 4, S. 326–332, 2006, doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01278.x
- [61] A. Breiner und T. H. Brannagan, „Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *Muscle & nerve*, Jg. 50, Nr. 1, S. 40–46, 2014, doi: 10.1002/mus.24088
- [62] Y. A. Rajabally, A. J. Fowle, P. Y. K. van den Bergh, „Which criteria for research in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy? an analysis of current practice“, *Muscle & nerve*, Jg. 51, Nr. 6, S. 932–933, 2015, doi: 10.1002/mus.24496
- [63] M. Vanasse, E. Rossignol, E. Hadad, „Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *Handbook of clinical neurology*, Jg. 112, S. 1163–1169, 2013, doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00037-4
- [64] H. Köller, B. C. Kieseier, S. Jander, H.-P. Hartung, „Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *The New England journal of medicine*, Jg. 352, Nr. 13, S. 1343–1356, 2005, doi: 10.1056/NEJMr041347
- [65] I. E. Ormerod, H. M. Waddy, A. G. Kermode, N. M. Murray, P. K. Thomas, „Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study“, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Jg. 53, Nr. 9, S. 789–793, 1990, doi: 10.1136/jnnp.53.9.789
- [66] S. H. Hawke, J. M. Hallinan, J. G. McLeod, „Cranial magnetic resonance imaging in chronic demyelinating polyneuropathy“, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Jg. 53, Nr. 9, S. 794–796, 1990, doi: 10.1136/jnnp.53.9.794
- [67] M. Laura, W. Leong, N. M. F. Murray, G. Ingle, K. A. Miszkil, D. R. Altmann, D. H. Miler, M. M. Reilly, „Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI study of brain and spinal cord“, *Neurology*, Jg. 64, Nr. 5, S. 914–916, 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000152842.11864.D0
- [68] P. Ioannidis, D. Parissis, T. Karapanayiotides, P. Maiovis, D. Karacostas, N. Grigoriadis, „Spinal cord involvement in chronic inflammatory demyelinating

polyradiculoneuropathy: A clinical and MRI study“, *Acta neurologica Belgica*, Jg. 115, Nr. 2, S. 141–145, 2015, doi: 10.1007/s13760-014-0323-x

- [69] E. Dziadkowiak, M. Ejma, M. Wieczorek, P. Pec, K. Slotwiński, S. Budrewicz, A. Zimny, M. Koszewicz, „Abnormality of multimodal evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)“, *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, Jg. 41, Nr. 9, S. 2495–2501, 2020, doi: 10.1007/s10072-020-04351-3
- [70] Y.-Q. Wang, H. Chen, W.-P. Zhuang, H.-L. Li, „The clinical features of combined central and peripheral demyelination in Chinese patients“, *Journal of neuroimmunology*, Jg. 317, S. 32–36, 2018, doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.02.006
- [71] A. Cortese, D. Franciotta, E. Alfonsi, N. Visigalli, E. Zardini, L. Diamanti, P. Prunetti, C. Osera, M. Gastaldi, G. Berzero, A. Pichiecchio, G. Piccolo, A. Lozza, G. Piscoquito, E. Salsano, M. Ceroni, A. Moglia, G. Bono, D. Pareyson, E. Marchioni, „Combined central and peripheral demyelination: Clinical features, diagnostic findings, and treatment“, *Journal of the neurological sciences*, Jg. 363, S. 182–187, 2016, doi: 10.1016/j.jns.2016.02.022
- [72] C. H. Polman, S. C. Reingold, G. Edan, M. Filippi, H-P. Hartung, L. Kappos, F. D. Lublin, L. M. Metz, H. F. McFarland, P. W. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A. J. Thompson, B. G. Weinshenker, J. S. Wolinsky, „Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”“, *Ann Neurol.*, Jg. 58, Nr. 6, S. 840–846, 2005, doi: 10.1002/ana.20703
- [73] H. Zéphir, T. Stojkovic, P. Latour, A. Lacour, J. de Seze, O. Outteryck, C-A. Maurage, C. Monpeurt, P. Chatelet, E. Ovelacq, P. Vermersch, „Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems“, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, Jg. 79, Nr. 9, S. 1032–1039, 2008, doi: 10.1136/jnnp.2006.108290
- [74] G. K. Lang, *Augenheilkunde*, 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2014, S. 224–227, S. 272
- [75] F. Paulsen und J. Waschke, Hg., *Sobotta, Atlas der Anatomie, Band 3: Kopf, Hals und Neuroanatomie*, 24. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, 2017, S. 162
- [76] M. Schünke, E. Schulte und U. Schumacher, *PROMETHEUS: LernAtlas der Anatomie, Kopf, Hals und Neuroanatomie*, 5. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2018, S. 476–479

- [77] H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl, Hg., *Physiologie*, 9. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2019, S. 794, S. 928
- [78] D. Alshowaier, C. Yannikas, R. Garrick, A. Van Der Walt, S. L. Graham, C. Fraser, A. Klistorner, „Multifocal VEP assessment of optic neuritis evolution“, *Clinical Neurophysiology*, Jg. 126, Nr. 8, S. 1617–1623, 2015, doi: 10.1016/j.clinph.2014.11.010
- [79] W. F. Michael und M. Halliday, „Differences between the occipital distribution of upper and lower field pattern-evoked responses in man“, *Brain Research*, Jg. 32, Nr. 2, S. 311–324, 1971, doi: 10.1016/0006-8993(71)90327-1
- [80] J. V. Odom, M. Bach, M. Brigell, G. E. Holder, D. L. McCulloch, A. P. Tormene • Vaegan, „ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update)“, *Documenta Ophthalmologica*, Jg. 120, Nr. 1, S. 111–119, 2010, doi: 10.1007/s10633-009-9195-4
- [81] K. Maurer, N. Lang, J. Eckert, *Praxis der evozierten Potentiale: SEP - AEP - MEP - VEP*, 2. Aufl., Darmstadt: Steinkopff, 2005, S. 227-276
- [82] H. Buchner und J. Noth, Hg., *Evozierte Potenziale, neurovegetative Diagnostik, Okulographie: Methodik und klinische Anwendungen (RRN: Referenz-Reihe Neurologie)*, Stuttgart: Thieme, 2005, S. 57-65
- [83] A. I. Klistorner, S. L. Graham, J. R. Grigg, F. A. Billson, „Multifocal topographic visual evoked potential: improving objective detection of local visual field defects“, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, Jg. 39, Nr. 6, S. 937–950, 1998
- [84] D. C. Hood, J. G. Odel, B. J. Winn, „The multifocal visual evoked potential“, *Journal of neuro-ophthalmology*, Jg. 23, Nr. 4, S. 279–289, 2003
- [85] H. A. Baseler, E. E. Sutter, S. A. Klein, T. Carney, „The topography of visual evoked response properties across the visual field“, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Jg. 90, Nr. 1, S. 65–81, 1994, doi: 10.1016/0013-4694(94)90114-7
- [86] A. Klistorner, C. Fraser, R. Garrick, S. Graham, H. Arvind, „Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis“, *Documenta Ophthalmologica*, Jg. 116, Nr. 1, S. 19–27, 2008, doi: 10.1007/s10633-007-9072-y
- [87] C. Balachandran, A. I. Klistorner, S. L. Graham, „Effect of stimulus check size on multifocal visual evoked potentials“, *Documenta Ophthalmologica*, Jg. 106, Nr. 2, S. 183–188, 2003, doi: 10.1023/A:1022571530152
- [88] J. Heravian, A. Ehyaei, N. Shoeibi, A. Azimi, H. Ostadi-Moghaddam, A-A. Yekta1, M. J. Khoshsim, H. Esmaily, „Pattern Visual Evoked Potentials in Patients with Type II

Diabetes Mellitus“, *Journal of Ophthalmic & Vision Research*, Jg. 7, Nr. 3, S. 225–230, 2012

- [89] C. Rodarte, D. C. Hood, E. B. Yang, T. Grippo, V. C. Greenstein, J. M. Liebmann, R. Ritch, „The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential“, *The British Journal of Ophthalmology*, Jg. 90, Nr. 9, S. 1132–1136, 2006, doi: 10.1136/bjo.2006.095158
- [90] R. A. Sawaya und R. S. Haddad, „Effect of cataract on pattern reversal visual evoked potential“, *Ann Ophthalmol*, Jg. 34, Nr. 4, S. 190–193, 2002, doi: 10.1007/s12009-002-0074-9
- [91] B. J. Winn, E. Shin, J. G. Odel, V. C. Greenstein, D. C. Hood, „Interpreting the multifocal visual evoked potential: The effects of refractive errors, cataracts, and fixation errors“, *The British Journal of Ophthalmology*, Jg. 89, Nr. 3, S. 340–344, 2005, doi: 10.1136/bjo.2004.047910
- [92] T. M. Grippo, I. Ezon, F. N. Kanadani, B. Wangsupadilok, C. Tello, J. M. Liebmann, R. Ritch, D. C. Hood, „The Effects of Optic Disc Drusen on the Latency of the Pattern-Reversal Checkerboard and Multifocal Visual Evoked Potentials“, *Investigative ophthalmology & visual science*, Jg. 50, Nr. 9, S. 4199–4204, 2009, doi: 10.1167/iovs.08-2887
- [93] A. Kesler, V. Vakhapova, A. D. Korczyn, V. E. Drory, „Visual evoked potentials in idiopathic intracranial hypertension“, *Clinical neurology and neurosurgery*, Jg. 111, Nr. 5, S. 433–436, 2009, doi: 10.1016/j.clineuro.2008.12.008
- [94] F. Sabeti, A. C. James, C. F. Carle, R. W. Essex, A. Bell, T. Maddess, „Comparing multifocal pupillographic objective perimetry (mfPOP) and multifocal visual evoked potentials (mfVEP) in retinal diseases“, *Scientific reports*, Jg. 7, S. 1–12, 2017, doi: 10.1038/srep45847
- [95] C. Negishi, M. Takasoh, N. Fujimoto, Y. Tsuyama, E. Adachi-Usami, „Visual evoked potentials in relation to visual acuity in macular disease“, *Acta Ophthalmol Scand*, Jg. 79, Nr. 3, S. 271–276, 2001, doi: 10.1034/j.1600-0420.2001.790312.x
- [96] J. Graf, L. Jansen, J. Ingwersen, M. Ringelstein, J. Harmel, J. Rybak, R. Kolbe, L. Rhöse, L. Gernerzki, J.-I. Lee, A. Klistorner, R. Guthoff, H-P. Hartung, O. Aktas, P. Albrecht, „Multifocal visual evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *Annals of clinical and translational neurology*, Jg. 5, Nr. 8, S. 952–961, 2018, doi: 10.1002/acn3.593

- [97] WMA - The World Medical Association [zitiert am 11.07.2021], WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, [Internet], URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- [98] M. Menz, E. Sutter, M. Menz, „The effect of fixation instability on the multifocal VEP“, *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, Jg. 109, Nr. 2, S. 147–156, 2004
- [99] I. S. J. Merkies, P. I. M. Schmitz, F. G. A. van der Meché, J. P. A. Samijn, P. A. van Doorn, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group, „Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies“, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, Jg. 72, Nr. 5, S. 596–601, 2002, doi: 10.1136/jnnp.72.5.596
- [100] P. Y. van den Bergh, P. Jacquerye, F. Pieret, „Electrodiagnosis of demyelinating neuropathies“, *Acta neurologica Belgica*, Jg. 100, Nr. 3, S. 188–195, 2000
- [101] R. L. Chin, C. Deng, V. Bril, H-P. Hartung, I. S. J. Merkies, P. D. Donofrio, P. A. van Doorn, M. C. Dalakas, N. Latov, „Follow-up nerve conduction studies in CIDP after treatment with IGIV-C: Comparison of patients with and without subsequent relapse“, *Muscle & nerve*, Jg. 52, Nr. 4, S. 498–502, 2015, doi: 10.1002/mus.24624
- [102] E. Stålberg, H. van Dijk, B. Falck, J. Kimura, C. Neuwirth, M. Pitt, S. Podnar, D. I. Rubin, S. Rutkove, D. B. Sanders, M. Sonoo, H. Tankisi, M. Zwarts, „Standards for quantification of EMG and neurography“, *Clinical Neurophysiology*, Jg. 130, Nr. 9, S. 1688–1729, 2019, doi: 10.1016/j.clinph.2019.05.008
- [103] E. Ehler, P. Ridzoň, P. Urban, R. Mazanec, M. Nakládalová, B. Procházka, H. Matulová, J. Latta, P. Otruba, „Ulnar nerve at the elbow - normative nerve conduction study“, *Journal of brachial plexus and peripheral nerve injury*, Jg. 8, Nr. 1, 2013, doi: 10.1186/1749-7221-8-2
- [104] S. Haghighat, A. E. Mahmoodian, L. Kianimehr, „Normative Ulnar Nerve Conduction Study: Comparison of Two Measurement Methods“, *Advanced biomedical research*, Jg. 7, Nr. 47, S. 1–5, 2018, doi: 10.4103/abr.abr_91_16
- [105] L. L. Sloan, „New test Charts for the Measurement of Visual Acuity at far and Near Distances“, *American Journal of Ophthalmology*, Jg. 48, Nr. 6, S. 807–813, 1959, doi: 10.1016/0002-9394(59)90626-9

- [106] R. Sawaya, H. Sawaya, G. Youssef, „Pattern reversal visual evoked potentials in adults: variability with age“, *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale*, Jg. 40, Nr. 6, S. 252-259, 2017, doi: 10.25011/cim.v40i6.29126
- [107] M. R. Bashir, C. B. Sirlin, S. B. Reeder, „On confirmation bias in imaging research“, *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, Jg. 41, Nr. 5, S. 1163–1164, 2015, doi: 10.1002/jmri.24720
- [108] W. A. Golder, „Systematische Fehler in klinischen Studien : Eine Übersicht“, *Zeitschrift für Rheumatologie*, Jg. 76, Nr. 1, S. 71–82, 2017, doi: 10.1007/s00393-016-0253-5
- [109] J. W. Albers und J. J. Kelly, „Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features“, *Muscle & nerve*, Jg. 12, Nr. 6, S. 435–451, 1989, doi: 10.1002/mus.880120602
- [110] G. W. Weinstein, J. V. Odom, S. Cavender, „Visually Evoked Potentials and Electroretinography in Neurologic Evaluation“, *Neurologic Clinics*, Jg. 9, Nr. 1, S. 225–242, 1991
- [111] A. I. Klistorner, S. L. Graham, J. Grigg, C. Balachandran, „Objective perimetry using the multifocal visual evoked potential in central visual pathway lesions“, *The British Journal of Ophthalmology*, Jg. 89, Nr. 6, S. 739–744, 2005, doi: 10.1136/bjo.2004.053223
- [112] K. M. Galetta, P. A. Calabresi, E. M. Frohman, L. J. Balcer, „Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration“, *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, Jg. 8, Nr. 1, S. 117–132, 2011, doi: 10.1007/s13311-010-0005-1
- [113] H. H. Dasenbrock, S. A. Smith, A. Ozturk, S. K. Farrell, P. A. Calabresi, D. S. Reich, „Diffusion tensor imaging of the optic tracts in multiple sclerosis: association with retinal thinning and visual disability“, *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, Jg. 21, Nr. 2, S. 41-49, 2011, doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00468.x
- [114] N. Melzer und S. G. Meuth, „Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: common and divergent current and future strategies“, *Clinical and Experimental Immunology*, Jg. 175, Nr. 3, S. 359–372, 2014, doi: 10.1111/cei.12195
- [115] P. Manogaran, J. V. M. Hanson, E. D. Olbert, C. Egger, C. Wicki, C. Gerth-Kahlert, K. Landau, S. Schippling, „Optical Coherence Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder“,

International Journal of Molecular Sciences, Jg. 17, Nr. 11, 2016, doi:
10.3390/ijms17111894

- [116] P. J. Dyck und P. C. O'Brien, „Polyneuropathy dysfunction scores“, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, Jg. 77, Nr. 8, S. 899–900, 2006, doi: 10.1136/jnnp.2006.093781
- [117] I. S. J. Merkies und P. I. M. Schmitz, „Getting closer to patients: the INCAT Overall Disability Sum Score relates better to patients' own clinical judgement in immune-mediated polyneuropathies“, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, Jg. 77, Nr. 8, S. 970–972, 2006, doi: 10.1136/jnnp.2005.076174
- [118] Y. A. Rajabally und M. Narasimhan, „Distribution, clinical correlates and significance of axonal loss and demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *European journal of neurology*, Jg. 18, Nr. 2, S. 293–299, 2011, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03138.x
- [119] A. Kerasnoudis, K. Pitarokoili, V. Behrendt, R. Gold, M.-S. Yoon, „Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological and clinical findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy“, *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, Jg. 25, Nr. 2, S. 207–216, 2015, doi: 10.1111/jon.12079
- [120] L. Querol, G. Nogales-Gadea, R. Rojas-Garcia, J. Diaz-Manera, J. Pardo, A. Ortega-Moreno, M. J. Sedano, E. Gallardo, J. Berciano, R. Blesa, J. Dalmau, I. Illa, „Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg“, *Neurology*, Jg. 82, Nr. 10, S. 879–886, 2014, doi: 10.1212/WNL.0000000000000205
- [121] H. C. Lehmann, F. R. Hoffmann, G. Meyer Zu Hörste, H.-P. Hartung, B. C. Kieseier, „Central nervous system involvement in patients with monoclonal gammopathy and polyneuropathy“, *European journal of neurology*, Jg. 17, Nr. 8, S. 1075–1081, 2010, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02977.x
- [122] L. J. Balcer, M. L. Baier, V. S. Pelak, R. J. Fox, S. Shuwairi, S. L. Galetta, G. R. Cutter, M. G. Maguire, „New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis“, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, Jg. 6, Nr. 3, S. 163–171, 2000, doi: 10.1177/135245850000600305.
- [123] M. L. Baier, G. R. Cutter, R. A. Rudick, D. Miller, J. A. Cohen, B. Weinstock-Guttman, M. Mass, L. J. Balcer, „Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in

patients with multiple sclerosis“, *Neurology*, Jg. 64, Nr. 6, S. 992–995, 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000154521.40686.63

- [124]B. Weinstock-Guttman, M. Baier, R. Stockton, A. Weinstock, T. Justinger, F. Munschauer, C. Brownschidle, J. Williams, E. Fisher, D. Miller, R. Rudick, „Pattern reversal visual evoked potentials as a measure of visual pathway pathology in multiple sclerosis“, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, Jg. 9, Nr. 5, S. 529–534, 2003, doi: 10.1191/1352458503ms935rr
- [125]J. Schinzel, H. Zimmermann, F. Paul, K. Ruprecht, K. Hahn, A. U. Brandt, J. Dörr, „Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis“, *BMC Neurology*, Jg. 14, Nr. 31, 2014, doi: 10.1186/1471-2377-14-31

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Philipp Albrecht für die Überlassung dieser Arbeit und die jahrelange Unterstützung während meines Promotionsvorhabens bedanken. Insbesondere danke ich ihm für seine Zuverlässigkeit, sein Engagement und sein offenes Ohr bei jeglichen meist irrationalen Zweifeln.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. med. Jonas Graf, welcher mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Durch seine konstruktive Kritik wurde ich stetig ermuntert meinen Horizont zu erweitern und neue Herausforderungen zu meistern.

Herrn PD Dr. David Finis danke ich für die Übernahme der Co-Betreuerschaft und sein kontinuierliches Interesse an meinem Promotionsvorhaben.

Der gesamten AG „translationale Neurodegeneration und Neuroprotektion“ (Albrecht) und allen Mitwirkenden der Publikation „*Multifocal visual evoked potentials in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*“ möchte ich für die gute Zusammenarbeit, den Austausch und die kritische Revision danken. Hierbei bin ich im Besonderen jenen Probanden und Probandinnen dankbar, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst möglich machten.

Mein herzlichster Dank gilt meinem Partner Nick, der mir unentwegt mit Geduld, Zuversicht und mehr oder minder medizinisch fundierten Ratschlägen unterstützend zur Seite stand.

Abschließend möchte ich meinen Freunden und meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, Vera Jansen und Dr. med. Christof Jansen, für ihr grenzenloses Vertrauen in meine Fähigkeiten, ihre aufmunternden Worte und ihre bedingungslose Unterstützung in allen Lebenswegen danken.