

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

Nicht-invasive Sehbahndiagnostik des Susac-Syndroms

Dissertation

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

vorgelegt von
Miriam-Carolina Schrot
2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Marius Ringelstein

Zweitgutachter: Prof. Dr. Rainer Guthoff

Meiner Familie

I Zusammenfassung Deutsch

Das Susac Syndrom (SuS) ist eine seltene CD8⁺-T-Zell-vermittelte Autoimmun-Endotheliopathie bestimmter Arteriolen mit konsekutiven Mikroinfarkten der Retina, des Innenohrs und Teilen des Gehirns. Die Symptome beinhalten Visusstörungen, Gesichtsfeldeinschränkungen und Hörverlust, sowie enzephalopathische oder psychiatrische Symptome. Durch Seltenheit und Symptomvielfalt ist die Diagnosestellung häufig verzögert und anfällig für Verwechslungen. Diagnostischer Goldstandard sind die craniale Magnetresonanztomografie (cMRT), Audiometrie und retinale Fluoreszenzangiografie (rFAG), wobei die rFAG durch intravenöse Kontrastmittelgabe potentielle Risiken birgt. Das Ziel der Arbeit war, herauszufinden, wie hoch die Aussagekraft nicht-invasiver Sehbahn-Diagnostika, nämlich der Vollfeld visuell evozierten Potentiale (ffVEP), multifokal visuell evozierter Potentiale (mfVEP), der Spectralis-OCT (SD-OCT) und der Macula Integrity Assessment (MAIA) Perimetrie bei SuS-Patienten ist, und ob sie ein geeigneter Ersatz für die potenziell nebenwirkungsreiche rFAG sein könnten. Wir untersuchten 21 Patienten mit definitivem SuS mittels genannter Sehbahn-Diagnostika. Die Amplituden und 1. Latenzen der 56 mfVEP-Segmente wurden mit denen von 25 gesunden Kontrollen (GK) verglichen. Bei der OCT wurden Quadrate mit bei qualitativer Beurteilung reduzierten inneren retinalen Schichten als pathologisch bewertet, welche nahezu krankheitsspezifisch sind. In der Perimetrie wurden Lichtreize, die erst ab ≤ 25 dB detektiert wurden, als pathologisch eingestuft. Alle Befunde wurden separat für 4 retinale Quadranten berechnet. Die ffVEP-Werte wurden dichotom als pathologisch oder normwertig beurteilt und mittels Chi-Quadrat-Test mit denen der mfVEP verglichen. Für die statistische Analyse benutzten wir außerdem ein Generalized Estimating Equations (GEE)-Modell und Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Kurven. FfVEPs zeigten in nur 20%, mfVEP jedoch in 35% bzw. 60% der Augen pathologische Amplituden oder 1. Latenzen ($p < 0,005$). Die mfVEPs waren auch im Vergleich zu GK häufiger pathologisch (Amplitude: $p < 0,001$, 1. Latenz: $p < 0,019$). In der OCT zeigten 80% der Quadranten SuS-typische Degenerationen. Beide Parameter des mfVEP (Amplituden: $p = 0,005$; 1. Latenz: $p = 0,042$) und die Makula-Perimetrie ($p < 0,001$) zeigten hochsignifikante Korrelationen mit den dazugehörigen OCT-Pathologien. MfVEP waren in unserer Studie signifikant häufiger bei SuS-Patienten gegenüber ffVEP bei SuS-Patienten und GK pathologisch verändert. Das ffVEP zeigte eine deutlich geringere Sensitivität für die im OCT detektierten Pathologien. Nicht-invasive Sehbahn-Untersuchungen mittels SD-OCT, mfVEP und Perimetrie stellen somit wichtige diagnostische Ergänzungen zur rFAG bei SuS-Patienten dar.

II Zusammenfassung Englisch

Susac Syndrome (SuS) is a rare CD8⁺-T-cell-mediated autoimmune endotheliopathy of certain arterioles with consecutive micro-infarctions of the retina, inner ear and parts of the brain. The symptoms include visual disturbances, visual field restrictions and hearing loss as well as encephalopathic or psychiatric symptoms. Due to the rarity and variety of symptoms, the diagnosis is often delayed and prone to confusion. The diagnostic gold standard are cranial Magnet Resonance Imaging (cMRI), audiometry and retinal fluorescence angiography (rFAG) with potential risks of the rFAG due to intravenous contrast media application. The aim of this work was to evaluate non-invasive visual pathway diagnostic tools, such as ffVEP (full field visual evoked potential), mfVEP (multifocal visual evoked potential), Spectralis-OCT (SD-OCT) and Macula Integrity Assessment (MAIA) perimetry in SuS patients, as possible substitutes for or additions to rFAG. We examined 21 patients with definitive SuS using the mentioned visual pathway examinations. The amplitudes and 1st latencies of 56 segments of mfVEP were compared with those of 25 healthy controls (HC). For OCT, squares with reduced inner retinal layers in a qualitative assessment were defined as pathological. For perimetry, light stimuli that were detected from ≤ 25 dB were classified as pathological. All findings were calculated separately for 4 retinal quadrants. FfVEP values were assessed dichotomously as pathological or normal and compared with mfVEP results using the chi-square test. We also used a Generalized Estimating Equations (GEE) model and Receiver Operating Characteristic (ROC)-curves for statistical analysis. FfVEP were pathological in only 20%, whereas mfVEP revealed pathological amplitudes in 35% and 1st latencies in 60% of patient's eyes ($p < 0.005$). The mfVEP were significantly more often pathological than in HC (amplitude: $p < 0.001$, 1st latency: $p < 0.019$). For OCT, 80% of the quadrants showed SuS-typical degeneration of the inner retinal layers. Both parameters of the mfVEP (amplitudes: $p = 0.005$; 1st latency: $p = 0.042$) and the macular perimetry ($p < 0.001$) showed highly significant correlations with the associated OCT pathologies. In our study, mfVEP were significantly more often pathologically altered in SuS patients compared with ffVEP in SuS patients and HC. The ffVEP, on the other hand, showed a significantly lower sensitivity for the pathologies detected by OCT. In summary, non-invasive visual pathway examinations including SD-OCT, mfVEP and perimetry are important diagnostic additions to rFAG in SuS patients.

III Abkürzungsverzeichnis

AECA	Anti-Endothelzell Antikörper
AUC	engl.: area under the curve
AWH	engl.: arterial wall hyperfluorescence
B	Regressionskoeffizient
BM	Bruch´s Membrane (dt.: Bruch-Membran)
BRAO	engl.; branch retinal artery occlusion
CC	choriocapillaris (lat.: Choriokapillaris)
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomografie
CS	choroidal stroma (dt.: choroidales Stroma)
ELM	external limiting membrane (dt.: äußere Grenzschrift)
EuSac	European Susac Consortium
ffVEP	Vollfeld visuell evozierte Potenziale
GABA	γ -Aminobuttersäure
GCL	engl.: ganglion cell layer (dt: Ganglienzellschicht)
GEE	engl: Generalized Estimated Equations (dt.: Verallgemeinerte Schätzgleichungen)
GK	gesunde Kontrollen
HC	engl.: healthy controls (dt.: gesunde Kontrollen)
IgG	Immunglobulin G
ILN	engl.: internal limiting membrane (dt.: innere Grenzschrift)
INL	engl.: inner nuclear layer (dt.: innere Körnerschicht)
IPL	engl: inner plexiform layer (dt.: innere plexiforme Schicht)
LED	engl.: light-emitting diode (dt.: Licht emittierende Diode)
MAIA	engl.: Macular Integrity Assessment
mfVEP	multifokale visuell evozierte Potenziale
mRNFL	engl.: macular retinal nerve fiber layer (dt.: makuläre retinale Nervenfaserschicht)
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
OCT	Optische Kohärenztomografie
ONL	engl: outer nuclear layer (dt.: äußere Körnerschicht)
OPL	engl.: outer plexiform layer (dt.: äußere plexiforme Schicht)
R²	Bestimmtheitsmaß
rFAG	retinale Fluoreszenzangiografie
RNFL	engl.: retinal nerve fiber layer (dt.: retinale Nervenfaserschicht)
ROC	engl.: Receiver Operating Characteristics
RPE	retinal pigment epithelium (dt.: retinales Pigmentepithel)
SD-OCT	engl.: spectral Domain optical coherence tomography
SuS	Susac-Syndrom
T_{EMRA}	Subgruppe der CD8 ⁺ T-Zellen (CD45RA ⁺ CD62L ⁻)

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG.....	1
1.1 SUSAC-SYNDROM	1
1.1.1 Ätiologie und Klinik	1
1.1.2 Verlauf.....	4
1.1.3 Diagnostik.....	4
1.1.4 Therapie.....	7
1.1.5 Prognose.....	8
1.2 FUNKTIONELLE ANATOMIE DER RETINA UND DER SEHBAHN	8
1.3 ZIELE DER ARBEIT	10
2. METHODEN	11
2.1 REKRUTIERUNG VON STUDIENTEILNEHMENDEN	11
2.2 VEP	12
2.2.1 ffVEP.....	12
2.2.2 mfVEP	13
2.3 OCT.....	15
2.4 MAKULA INTEGRITY ASSESMENT.....	16
2.5 STATISTISCHE ANALYSE.....	17
3. ERGEBNISSE.....	20
3.1 DESKRIPTIVE ANALYSE	20
3.1.1 ffVEP.....	20
3.1.2 mfVEP	20
3.1.3 OCT.....	23
3.1.4 MAIA.....	24
3.2 REGRESSIONSANALYSE.....	26
3.3 CHI-QUADRAT-TEST	29
3.4 VERGLEICH DER LOKALISATION DER PATHOLOGIEEN.....	30
3.5 RECEIVER-OPERATOR-CHARACTERISTICS-KURVE.....	31
4. DISKUSSION	32
4.1 VERGLEICH VON MFVEP ZWISCHEN SUS UND GK	32
4.2 UNTERSCHIEDE BEI MFVEP UND FFVEP	35
4.3 LOKALISATION DER RETINALEN PATHOLOGIEEN MITTELS OCT UND MAIA-PERIMETRIE.....	36
4.4 NUTZEN DER MAKULA-PERIMETRIE	37
4.5 ASSOZIATION MIT DER KRANKHEITSDAUER	38
4.6 EINSCHRÄNKUNGEN DER STUDIE	38
4.7 ZUSAMMENFASSUNG	39
5. DARSTELLUNGSVERZEICHNIS	42
5.1 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	42
5.2 TABELLENVERZEICHNIS.....	42
6. LITERATURVERZEICHNIS	43
7. DANKSAGUNG	46

1. Einleitung

1.1 Susac-Syndrom

1.1.1 Ätiologie und Klinik

Das Susac-Syndrom (SuS) ist eine sehr seltene Erkrankung mit bislang nur ca. 500 berichteten Fällen weltweit, die sich durch neurologische, ophthalmologische und auditorisch-vestibuläre Ausfälle manifestiert (Dörr et al., 2018).

Äthiopathogenetisch wird eine autoimmunologische Reaktion von CD8⁺ T-Lymphozyten vermutet (Bhatia et al., 2014; Gross et al., 2019), die zu einer antigen-abhängigen Schädigung der Integrität von Endothelzellen bestimmter Arteriolen führt. Es kommt dadurch zu Ischämien, Mikrohämmorrhagien und einer T-Zellinvasion in den perivaskulären Raum, insbesondere des Gehirns, der Retina und des Innenohrs. Die Zellen infiltrieren jedoch nicht das umgebende Hirnparenchym, wie es bei Enzephalitiden der Fall ist (Gross et al., 2019). Die These der autoimmunen Genese unterstützend sind das überwiegende Vorkommen bei Frauen (Frauen:Männer ca. 3,5:1), entzündliche Liquorveränderungen sowie der Nachweis von Antikörpern gegen Endothelzellen in bis zu 25% der Fälle (Jarius et al., 2014). Gross et al. analysierten kürzlich die immunologischen Vorgänge des SuS und fanden eine signifikant erhöhte Subgruppe der CD8⁺T-Zellen (CD45RA⁺CD62L⁻), sog. T_{EMRA}, im Blut von Betroffenen. In dieser T-Zellpopulation fanden sich starke Hinweise auf eine antigen-getriggerte klonale Expansion, außerdem enthielten die Zellen überproportional viele zytotoxische und -lytische Substanzen und ließen sich schlecht durch regulatorische T-Zellen hemmen, was typisch für chronisch entzündliche Prozesse ist. Ein auf dieser Theorie basierendes SuS-imitierendes Mausmodell stellt die Grundlage für eine mögliche neue Therapieoption dar, die das Andocken der T_{EMRA} an die Endothelzellen und ihre zelltötenden Folgen verhindern soll. Das Endothelzellantigen, das die Adhäsion der T-Zellen triggert, ist noch unbekannt (Gross et al., 2019)

Das SuS äußert sich durch eine für die Erkrankung typische klinische Trias aus

1. neurologisch-psychiatrischen Auffälligkeiten, wie Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Ataxie, Gang- und Sensibilitätsstörungen, Exekutiv- und Gedächtnisbeeinträchtigungen, Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen und paranoid-psychotische Zustände.
2. Sehstörungen in Form von Visusminderung, Gesichtsfeldeinschränkungen und Verschwommen- oder Blitzesehen sowie

3. Zeichen der Innenohrschädigung, zum Beispiel Hörminderung, Tinnitus und Drehschwindel (Dörr et al., 2013; Dörr et al., 2018).

Die einzelnen Komponenten der Trias manifestieren sich meist zeitlich versetzt und treten nur in 10-15% der Fälle gleichzeitig bei Erkrankungsbeginn auf (Dörr et al., 2013). Dies erklärt eine wahrscheinlich hohe Dunkelziffer der Erkrankung bzw. eine hohe Rate an Fehldiagnosen oder verzögerten Diagnosestellungen. Außerdem kann eine schwere Manifestation in einem der Organe dazu führen, dass andere subtilere Symptome klinisch vorerst nicht apparent werden (Dörr et al., 2009), z.B. wenn Gesichtsfeldausfälle von einem SuS-Patienten mit Enzephalopathie nicht berichtet werden.

Vor der Manifestation dieser drei Charakteristika kann ein starker Kopfschmerz auftreten. Dieser ähnelt einem Spannungskopfschmerz oder einer Migräne (Dörr et al., 2018) und kann bereits Tage bis Wochen, maximal aber 6 Monate, vor dem Indexereignis eintreten (Kleffner et al., 2016).

Durch die Vielfalt der neurologischen Auffälligkeiten ist eine klinische Abgrenzung zu anderen Erkrankungen zu Beginn schwierig, beispielsweise zu Multipler Sklerose, welche oft die erste Arbeitsdiagnose darstellt. Weitere häufige Differential- und Fehldiagnosen sind zerebrale Vaskulitiden, andere entzündliche oder infektiöse ZNS-Erkrankungen, Migräne und ophthalmologische oder HNO-ärztliche Grunderkrankungen wie Retinopathien oder ein Morbus Menière (Dörr et al., 2018; Kleffner et al., 2016).

Im Stadium der Erstmanifestation sind bei 82% der Patienten die Augen klinisch betroffen (Dörr et al., 2013). Visusverlust, Verschwommensehen, Blitzen und Flimmern gelten als typische Symptome. In der retinalen Fluoreszenzangiografie zeigen sich in diesem Stadium häufig eine fokale Hyperfluoreszenz der Arterienwand (engl.: arterial wall hyperfluorescence, AWH) sowie Verschlüsse von retinalen Arterienästen (engl.: branch retinal artery occlusion, BRAO) (Dörr et al., 2014; Egan et al., 2010). AWHs können im Rahmen des Susac-Syndroms unabhängig oder als Vorläufer von BRAOs auftreten (Egan et al., 2010; Martinet et al., 2007; Notis et al., 1995; Weidauer & Tenner, 1973). Der Übergang ist aber nicht obligat. Auch eine atypische Manifestation mit retinalem Zentralarterienverschluss ist beschrieben, welcher durch den kompletten Visusverlust auf dem betroffenen Auge besonders fatal ist (Buelens et al., 2014). In Folge einer BRAO zeigen sich langfristig typischerweise kraterartige postischämische Defektzonen der Retina, die

mittels hochauflösender optischer Kohärenztomographie (OCT) detailliert abgebildet werden können. Ringelstein et al. zeigten mittels Spectralis-OCT, dass dabei vornehmlich die inneren retinalen Schichten (mRNFL (engl.: macular retinal nerve fiber layer) bis OPL (engl.: outer plexiform layer)) von SuS-Patienten eine signifikante Dickenreduktion im Vergleich zu Gesunden und Patienten mit einer schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (RRMS) - der wichtigsten Differentialdiagnose des SuS - aufweisen (Ringelstein et al., 2015). Mit diesen Ergebnissen übereinstimmend konnten Martinet et al. zeigen, dass nur retinale Gefäße, die für die Blutversorgung der mRNFL bis zur OPL verantwortlich sind, aber nicht choroidale Gefäße, die die weiter tiefer gelegenen Schichten versorgen, beim SuS Auffälligkeiten in Form von AWH und BRAO in der rFAG (retinale Fluoreszenzangiografie) aufwiesen (Martinet et al., 2007).

Die neurologischen Symptome beim SuS sind vielfältig. Betroffene können im Akutstadium durch Verwirrung, Gedächtnisverlust, Konzentrationsstörungen, Ataxie, exekutive Dysfunktion (z.B. Dysgraphie, Dyskalkulie), einen gestörten bzw. verlangsamten Sprachfluss, ausgeprägte (vor allem örtliche) Desorientierung, Paresen, sensorische Ausfälle, Blasenfunktionsstörungen, Nystagmus, Doppelbilder oder andere, auch unspezifische, neurologische Symptome auffallen (Kleffner et al., 2016).

Langfristig äußert sich die Erkrankung durch eine relevant verlängerte Verarbeitungszeit und Beeinträchtigung des Arbeitsgedächtnisses. Oft müssen die durch den „Schub“ verlorenen Fähigkeiten wie Schreiben, Gehen oder Rechnen mühsam wieder erlernt werden. Psychiatrische Symptome können emotionale und Verhaltensstörungen, Persönlichkeitsveränderungen, Psychosen, Depression und Apathie sein (Machado et al., 2019, p. 6).

Ist das auditorisch-vestibuläre System mitbetroffen, zeigen sich Hörverlust und/oder Tinnitus sowie peripherer Drehschwindel. Der Hörverlust betrifft meist den Tief- und Mittelfrequenzbereich und ist oft irreversibel, was im Einzelfall einen ein- oder beidseitigen Einsatz von Cochlea-Implantaten erforderlich machen kann. Auch der Tinnitus kann noch über Jahre fortbestehen (Dörr et al., 2013; Machado et al., 2019).

Um den Drehschwindel zu überprüfen, sollten Innenohrtests wie die kalorische Vestibularisprüfung, eine Nystagmografie oder vestibulär evozierte myogene Potentiale zum Einsatz kommen (Kleffner et al., 2016).

1.1.2 Verlauf

Anhand der Krankheitsverläufe von 114 SuS-Fällen wurde ein Klassifikationsansatz, der sich, ähnlich wie bei Multipler Sklerose, an dem zeitlichen Verlauf der Erkrankungsaktivität orientiert, vorgeschlagen (Dörr et al., 2018). Beschrieben sind dabei drei Formen: monozyklisch, polyzyklisch und chronisch-progredient. Die monozyklische Form ist definiert als Erkrankung, bei der die aktive Phase weniger als 2 Jahre andauert. Die polyzyklische und chronisch-progrediente Form dauern über 2 Jahre an und unterscheiden sich durch die Kinetik der Krankheitsaktivität. Folglich kommt es bei der polyzyklischen Form zu voneinander abgrenzbaren Krankheitsschüben und bei der chronisch-progredienten Form zu einer eher schleichenden Symptomverschlechterung. Die monozyklische (54%) und polyzyklische (42%) Form stellen dabei die häufigsten Ausprägungen dar (Rennebohm et al., 2008). Anhand von 192 Fallberichten konnte eine mittlere aktive Krankheitsphase von 21 Monaten ermittelt werden, welche eine große individuelle Spannbreite von 1-252 Monaten aufwies (Dörr et al., 2018).

1.1.3 Diagnostik

Bei Verdacht auf Vorliegen eines SuS bilden die kraniale Magnetresonanztomografie, die retinale Fluoreszenzangiografie und die Audiometrie den diagnostischen Goldstandard. Durch die Etablierung eines Diagnostik-Regimes können auch subklinische Auffälligkeiten detektiert werden. Dies ist auch für die bessere Beurteilung von Verlaufsuntersuchungen und bei Auftreten neuer Symptome wichtig (Kleffner et al., 2016).

Von Kleffner et al. vorgeschlagene Diagnosekriterien ermöglichen durch die Erfassung von klinischen und apparativen Befunden von ZNS, Retina und vestibulokochlearem System eine Einteilung in definitives (alle Diagnosekriterien treffen zu), wahrscheinliches (2 von 3 Diagnosekriterien treffen zu) und mögliches (einzelne klinische/paraklinische Diagnosekriterien treffen zu) Susac-Syndrom.

Wie in 1.1.1 erwähnt, ist die Fluoreszenzangiografie besonders bei Erstmanifestation oder Auftreten neuer ophthalmologischer Symptome indiziert. Die AWH, welche mittels rFAG erkannt werden kann, kann als Kennzeichen der akuten Krankheitsaktivität gewertet werden. (Kleffner et al., 2016).

Die rFAG kann jedoch nicht bei allen Patienten uneingeschränkt verwendet werden, da der verwendete Farbstoff Indocyaningrün Nebenwirkungen verursachen kann (Akamizu et al.,

2012). Indocyaningrün ist jodhaltig und kann somit bei Vorliegen einer Hyperthyreose, vor allem bei Schilddrüsen mit autonomen Anteilen, zu einer unkontrollierten Ausschüttung von T3 und T4 führen. Diese endokrinologische Exazerbation kann bis zur thyreotoxischen Krise führen, die Exsikkose, Tachykardien und komatöse Zustände umfasst. Die thyreotoxische Krise weist je nach Stadium eine Letalität von 10-30% auf (Akamizu et al., 2012; Gardner, 2011; Gärtner, 2004). Zudem kann die Indocyaningrün-Gabe zu allergischen Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock führen, weshalb sie nur unter Reanimationsbereitschaft angewendet werden sollte. Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz sollte wegen auftretender Nebenwirkungen eine strenge Indikation gestellt werden (Fachinformation Verdye, 2016).

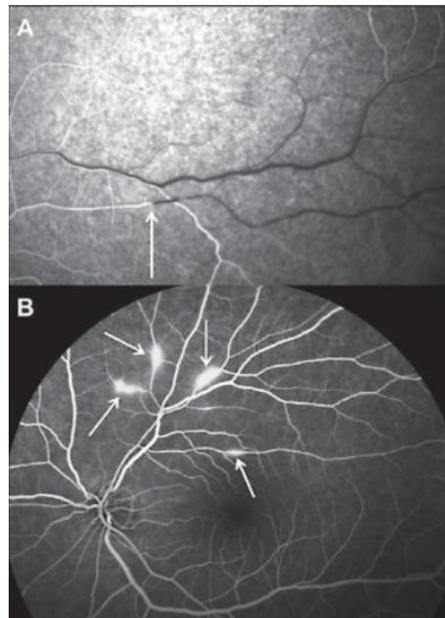


Abb. 1 Retinale Fluoreszenzangiografie eines Susac Syndrom (SuS)-Patienten A) branch retinal artery occlusion (BRAO) und B) mehrere arterial wall hyperfluorescences (AWH) jeweils durch Pfeile gekennzeichnet (Dörr et al., 2014)¹

Der häufigste audiometrische Befund bei SuS sind Hörverluste im Bereich des tiefen bis mittleren Frequenzbereichs (Dörr et al., 2018; Kleffner et al., 2016).

Die MRT dient neben differentialdiagnostischen Überlegungen dem Auffinden von sogenannten 'snowball lesions', welche sich als hyperintense Läsionen in der T2-Wichtung im Corpus callosum und seltener anderen Gehirnregionen zeigen. Diese Läsionen finden sich bei einem überwiegenden Teil der Patienten, Rückenmarksläsionen treten hingegen fast nie auf. Im Gegensatz zu MS ist eine Rückbildung der snowball lesions, oder von anderen T2-gewichteten Läsionen, viel häufiger (Dörr et al., 2013).

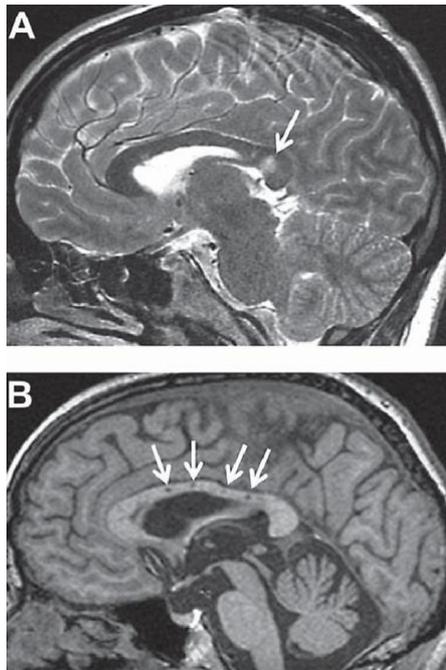


Abb. 2 Magnetresonanztomografie (MRT) zweier Patientinnen A) Snowball lesion im Splenium des Corpus callosum im sagittalen, T2-gewichteten MRT (1,5 Tesla); B) „punched out“ erscheinende Läsionen in der T1-Wichtung, jeweils durch Pfeile gekennzeichnet (Dörr et al., 2014)¹

Der jährliche Verlust an Gesamthirnvolumen bei SuS-Erkrankten lag in Untersuchungen bei 2,1% (Machado et al., 2019), im Gegensatz dazu liegt er bei MS-Erkrankten nur bei 0,5% (De Stefano et al., 2016). Bei Gesunden ist eine Volumenzunahme bis in das mittlere Erwachsenenalter zu verzeichnen, die Abnahmerate zwischen 50. und 60. Lebensjahr beträgt ca. 0,2% (Granberg et al., 2015). Somit haben SuS-Erkrankte schon in einem jüngeren Alter einen ca. 10-fach schnelleren Hirnvolumenverlust als ältere Gesunde (Granberg et al., 2015; Machado et al., 2019).

Die Untersuchung des Corpus callosum ergab einen jährlichen Volumenverlust von 5,3% bei SuS-Patienten und von 1,2% bei Multiple Sklerose-Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 17 Jahren (De Stefano et al., 2016; Granberg et al., 2015; Machado et al., 2019).

Die serologische Diagnostik kann differentialdiagnostische Hinweise, jedoch keine Beweise für das SuS liefern. Das Vorkommen der einleitend bereits erwähnten antiendothelialen Antikörper (AECA) ist nicht obligat. Bei 25% der SuS-Patienten, aber auch bei 4,3% der Gesunden Kontrollen (GK), wurden Immunglobulin G (IgG)-AECA mit einem Titer von

¹ Nachdruck aus „Update on Susac Syndrome: New Insights in Brain and Retinal Imaging and Treatment Options“, Journal of Alzheimer's Disease 42(s3), Dörr, J., Ringelstein, M., Duning, T., Kleffner, I., & Consortium, E. S., S99-S108., Copyright (2021), mit Genehmigung von IOS Press. Die Publikation ist bei IOS Press erhältlich <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-132519>

>1:100 gefunden. Im Median sind die Titer beim SuS höher (1:3200, Spannweite 1:100-1:17500) als bei GK (1:100, Spannweite 1:10-1:320) (Jarius et al., 2014).

Invasive Untersuchungsmethoden wie die Liquorpunktion, eine zerebrale Angiografie oder sogar eine Hirnbiopsie sind selten zielführend und deshalb nur bei begründeten Ausnahmen indiziert (Dörr et al., 2013).

1.1.4 Therapie

Eine immunsuppressive Therapie ist beim SuS das Mittel der Wahl. Als Akuttherapie erwies sich die bolusweise Gabe von Methylprednisolon (fünf Mal 1000mg) mit einer anschließenden oralen Prednisolongabe (1mg/kg) als geeignet (Dörr et al., 2018). Für eine Therapiede Eskalation ist ein langsames Ausschleichen der Dosis, wie bei vielen anderen Autoimmunerkrankungen, erforderlich (Dörr et al., 2018).

Als langfristige steroidsparende Immuntherapien werden häufig Cyclophosphamid, intravenöse oder subcutane Immunglobuline, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil verwendet. Wenn es der Verlauf und die Schwere der Symptomatik erfordern, stellen Kombinationstherapien eine mögliche Therapieeskulation dar. Viele Patienten haben, aus der pathophysiologischen Überlegung heraus, weiteren Gefäßverschlüssen vorzubeugen, zeitweise oder auch längerfristig Thrombozytenaggregationshemmer, meist Acetylsalicylsäure, eingenommen. Der sekundärprophylaktische Effekt dieser Therapiestrategie ist allerdings noch unklar (Dörr et al., 2018; Rennebohm et al., 2008).

Ein auf neuen pathophysiologischen Erkenntnissen basierender Ansatz ist die Blockade von α 4-Integrin durch monoklonale Antikörper wie Natalizumab. Im Mausmodell führte die α 4-Integrin-Blockade zur Gewichtsstabilisierung, Erhalt motorischer Leistungen und weniger T-Zell-Invasion in kleine Gefäße im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe. Auch in vitro konnte ein Andocken der auffälligen T-Zellen an Hirnendothel verhindert werden. Erste Therapieversuche bei Patienten resultierten in einer verringerten Rezidivrate und einem verlangsamten Krankheitsfortschreiten. Rezidive nach Absetzen des Medikaments deuten darauf hin, dass die Therapie die Integrität des Endothels schützt und die T-Zell-Infiltration verhindert, aber nicht dafür sorgt, dass die Krankheitsursache langfristig behoben wird (Gross et al., 2019).

Im Falle einer Fehldiagnose als MS kann es durch eine Therapie mit Interferon beta-1a bei SuS-Patienten zur unerwünschten Verstärkung und Neuentstehung von BRAO und AWH

kommen. Auch aus diesem Grund ist eine korrekte Diagnose zum frühestmöglichen Zeitpunkt unabdingbar (Laird et al., 2012).

1.1.5 Prognose

Viele Patienten erlangen unter einer adäquaten Therapie ihre Selbstständigkeit und oft auch die Berufsfähigkeit zurück. Nichtsdestotrotz findet eine Restitutio ad integrum nur bei einer Minderheit der Fälle statt. Meist bleiben nach der aktiven Krankheitsphase gewisse Einschränkungen, wie zum Beispiel Konzentrationsstörungen und Gesichtsfeldausfälle zurück. Auch sehr schwere Verläufe mit langfristigem Verlust der Sehfähigkeit und des Hörvermögens sowie relevanten Einschränkungen der kognitiven Leistung sind beschrieben, stellen aber eher die Ausnahme dar (Dörr et al., 2018).

1.2 Funktionelle Anatomie der Retina und der Sehbahn

Die Retina ist phylogenetisch ein Teil des Diencephalons und bildet eine funktionelle Einheit zur Erfassung und Vorverarbeitung von optischen Sinneseindrücken. Sie lässt sich grob in zwei Abschnitte einteilen: die dorsal gelegene zehnschichtige *Pars optica* ist der komplexe sinnesverarbeitende Anteil, und die im Auge weiter rostral gelegene *Pars caeca* ist eine Art Schutzüberzug für den Ziliarapparat und besteht lediglich aus zwei pigmentierten Epithelschichten. Die *Pars optica* lässt sich in das äußere Retinablatt (*Stratum pigmenti*) und das innere Retinablatt (*Stratum nervosum*) einteilen.

Das Pigmentepithel erscheint durch seine geringe Dicke primitiv, ist aber essenziell, um rasante chemische Vorgänge im Sehprozess zu ermöglichen. Es ist in der Lage, mittels kleiner Ausläufer die Spitzen der Lichtsinneszellen zu phagozytieren, da sich dort stapelweise Metaboliten akkumulieren. Außerdem kann es die sogenannten Sehpigmente (Rhodopsin in verschiedenen Aminosäure-Ausführungen) schnell regenerieren.

Das innere Retinablatt besteht aus acht Schichten und umfasst das *Stratum segmentorum*, *Stratum limitans externa*, *Stratum nucleare externum*, *Stratum plexiforme externum*, *Stratum nucleare internum*, *Stratum plexiforme internum*, *Stratum ganglionicum* und das *Stratum neurofibrarum*. Die dem Glaskörper anliegende Schicht ist das *Stratum limitans internum* (Benninghoff & Drenckhahn, 2004; Welsch & Deller, 2018).

Innerhalb der Retina wird die Lichtinformation über drei Neurone verschaltet. Das erste Neuron sind die Photorezeptoren, welche als Sinneszellen durch den Lichtimpuls

hyperpolarisieren. Hierbei unterscheidet man Stäbchen für das Hell-Dunkel-Sehen und drei verschiedene Typen von Zapfen für das Farbsehen. Die Photorezeptoren leiten die Information an Horizontalzellen weiter, welche mittels GABA (Gamma-Aminobuttersäure) als inhibitorische Interneurone die Stärke der optischen Wahrnehmung beeinflussen. Auch zwischen dem zweiten Neuron, den Bipolarzellen und dem dritten Neuron, den Ganglienzellen, befinden sich inhibitorische Interneurone: die amakrinen Zellen. Die Interneurone dienen der Verstärkung von Kontrasten, und der Adaptation an unterschiedliche Lichtverhältnisse. So soll beispielsweise ein weißes Objekt in einem dunklen Raum gut erkennbar sein (Kontrasterhöhung), aber in einem hellen Raum nicht gleißend blenden, wenn der Lichtreiz viel intensiver ist (Kontrastverminderung) ("Horizontalzelle," 2020; Welsch & Deller, 2018).

Von den Ganglienzellen aus ziehen die Nervenfasern in Form unmyelinisierter Axone in der RNFL zur *Papilla nervi optici* und treten dann gebündelt als *Nervus opticus* aus dem Augapfel in Richtung Sehrinde aus.

Die Retina wird von zwei Gefäßen versorgt, die beide aus der *Arteria ophthalmica*, ein Ast der *Arteria carotis interna*, stammen: Die *Arteria centralis retinae* versorgt die inneren retinalen Schichten. Die Choroidea (mit *Arteriae ciliares posteriores breves* und *longae*) versorgt die äußeren Schichten inklusive der Photorezeptoren und der Makula (Pape et al., 2014).

Eine funktionell besonders bedeutsame Stelle ist die *Macula lutea*, der sog. Gelbe Fleck, die sich temporal der Papille befindet. Hier muss das Licht nicht wie in der übrigen Retina alle Schichten durchdringen, sondern kann streuungsärmer und zugunsten der Sehleistung auf die Photorezeptoren fallen, da die anderen Schichten zur Seite verlagert sind. Hier gibt es nur Zapfen und keine Stäbchen. Im Zentrum der *Macula lutea* befindet sich die *Fovea centralis*, die Stelle mit der höchsten Dichte an direkt verschalteten Photorezeptoren und somit die Stelle des schärfsten Sehens (Pape et al., 2014; Welsch & Deller, 2018).

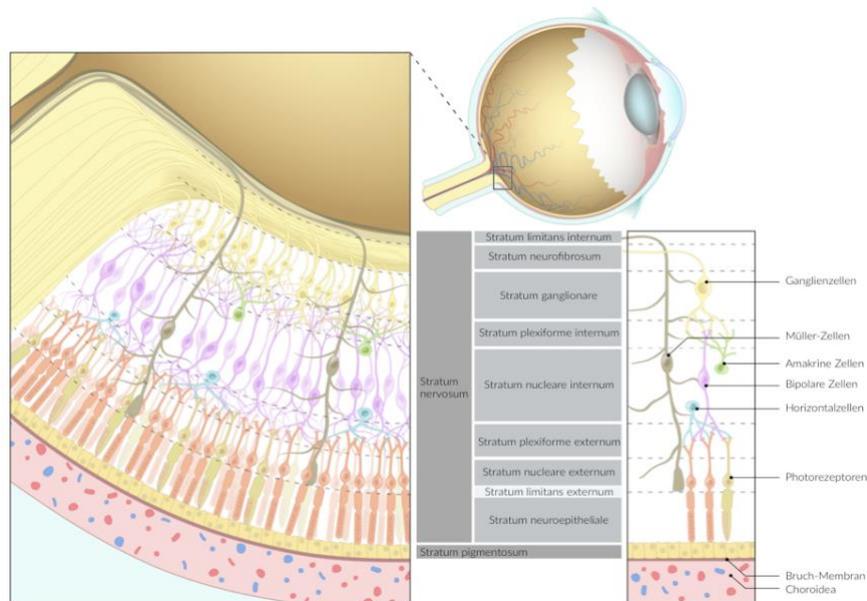


Abb. 3 Anatomie der Pars optica retinae (AMBOSS GmbH; Name der Abbildung: Retina, Kapitel: Visuelles System, [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 14.04.2021; Kapitel zitiert am: 26.04.2021; <https://next.amboss.com/de/article/mp0VJS?q=anatomie%20retina#Zbf40ae3ee18bf7dd880908645a9471b5j>)]

1.3 Ziele der Arbeit

Aufgrund der niedrigen Prävalenz wird das SuS als Differentialdiagnose im klinischen Alltag häufig nicht berücksichtigt, was dazu führen kann, dass durch eine Fehldiagnose (z.B. einer Multiplen Sklerose) eine nicht wirksame oder sogar schädigende Behandlung gewählt wird. Dahingehend wird vermutet, dass die Dunkelziffer der tatsächlich Erkrankten höher ist als bisher beschrieben (Dörr et al., 2018; Machado et al., 2019). Potenziell problematisch ist zudem, dass die Goldstandarduntersuchung für die Beurteilung der Gefäßauffälligkeiten der Netzhaut, die retinale Fluoreszenzangiografie, wie in Kapitel 1.1.3 dargelegt, im Rahmen einer Hyperthyreose zu einer thyreotoxischen Krise führen kann, bzw. eine Exposition von jodhaltigem Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz und auch in der Schwangerschaft kontraindiziert ist (Heimann, 2010). Letzteres ist bei SuS besonders relevant, da die Erkrankung meist zwischen dem 20.-40. Lebensjahr auftritt und mit einer Rate von 3,5:1 eher Frauen als Männer betrifft (Dörr et al., 2018).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wertigkeit nicht-invasiver moderner neuro-ophthalmologischer Untersuchungsverfahren in der Diagnostik des SuS zu beurteilen, die nicht auf jodhaltige Kontrastmittel angewiesen und nahezu komplikationslos sind.

Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf dem Vergleich von ffVEP mit mfVEP, wobei ffVEP eine alltägliche Untersuchungsmethode zur funktionellen Testung der

Sehbahnintegrität darstellen, allerdings unter nur grober Berücksichtigung des gesamten Gesichtsfeldes, wohingegen mfVEP funktionelle Aspekte vieler einzelner Gesichtsfeldsektoren berücksichtigt.

Weiterhin soll mittels SD-OCT der strukturelle retinale Schaden bei SuS-Patienten quantifiziert und mit den mittels Makula-Perimetrie (MAIA) gemessenen Gesichtsfeldeinschränkungen korreliert werden.

Die SuS Diagnose der Probanden war durch Fluoreszenzangiographie, Audiometrie, Kernspintomographie, typischen klinischen Verlauf und durch andere Untersuchungen gesichert und von Differentialdiagnosen abgegrenzt worden.

Die erlangten Erkenntnisse könnten dazu beitragen, SuS-assoziierte Schäden der Retina und der Sehbahn zukünftig nicht-invasiv und komplikationsarm zu detektieren und zu quantifizieren, um so möglicherweise die Diagnose auch rascher und sicherer stellen zu können. Ein allgemeines Ziel der Arbeit besteht zudem darin, einen wissenschaftlichen Beitrag zum grundsätzlichen Krankheitsverständnis des SuS zu leisten. Aufgrund seiner Seltenheit fand die Erforschung meist nur in spezialisierten Zentren statt, und viele Aspekte blieben bislang noch unbeleuchtet.

2. Methoden

2.1 Rekrutierung von Studienteilnehmenden

Insgesamt wurden 21 Patienten mit definitivem SuS untersucht, davon 17 Frauen und 4 Männer. Das mittlere Alter betrug 42,5 Jahre, der Median 41,5 Jahre. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurden die Patientinnen und Patienten über die Zentren des European Susac Consortium (EuSac; www.eusac.net) in Bochum, Düsseldorf, Essen, Münster und Berlin rekrutiert. Alle Patienten aus dem Register erhielten elektronisch oder postalisch eine Einladung zur Studienteilnahme. Es wurden deutsche und englische Einladungen versendet. Ausschlusskriterien waren andere neurologische und ophthalmologische Erkrankungen. 25 gesunde Kontrollen wurden dem Patientenkollektiv alters- und geschlechtsadaptiert aus Mitarbeitenden der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik in Düsseldorf rekrutiert.

Die Durchführung der Untersuchungen der zugrundeliegenden Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Uniklinik Düsseldorf genehmigt und umfasst 2 Ethikvota:

1. Studiennummer: 4389R, 2. Studiennummer: 4849.

Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich aufgeklärt und erteilten ihr schriftliches Einverständnis für die Erhebung und die Verarbeitung ihrer Daten.

2.2 VEP

Visuell evozierte Potenziale (VEP) sind elektrische Potenziale, die durch die Weiterleitung und Verarbeitung visueller Informationen von der Retina bis in den visuellen Kortex im Okzipitallappen entstehen. Die Ableitung erfolgt über 2 Elektroden auf der Kopfhaut und eine Referenzelektrode am Handgelenk. Dem Patienten können verschiedene Varianten der optischen Stimuli präsentiert werden, für diese Studie wurde das kontrast-alternierende Schachbrettmuster mit einem zentralen Fixierpunkt genutzt. Voraussetzung für eine aussagekräftige Untersuchung ist eine ausreichende optische Fixierung durch den Patienten, Störfaktoren können ein Nystagmus und mangelnde Compliance sein (Robson et al., 2018).

2.2.1 ffVEP

Bei Vollfeld-VEP (ffVEP) wird für jedes Auge nur eine Kurve erstellt, die die Gesamtheit der elektrischen Potenziale durch optische Wahrnehmungen dieses Auges präsentiert.

Da die Oberflächen-Elektroden unselektiv die gesamte ableitbare elektrische Gehirnaktivität detektieren, wird die Untersuchung mehrfach wiederholt, da nur die visuell evozierten Potenziale von Interesse sind. Somit kann das „Hintergrundrauschen“ der restlichen kortikalen Aktivität gegen Null gemittelt werden, während gleichzeitig eine Kurve entsteht, die selektiv die Hirnaktivität des visuellen Kortex repräsentiert. Bei ffVEP findet keine Differenzierung nach Gesichtsfeld-Abschnitten statt. Die Makula dominiert bei ffVEP das Ergebnis. In der Makula findet eine 1-zu-1-Übertragung der Reize von Rezeptoren auf Neurone statt, um im zentralen Gesichtsfeld eine möglichst optimale Auflösung der wahrgenommenen Umgebung zu erreichen. Im Gegensatz dazu werden in den peripheren retinalen Bereichen mehrere Sinneszellen auf nur eine Bipolar- bzw. Ganglienzelle umgeschaltet. Somit stammen mehr elektrische Potenziale aus dem zentralen als aus dem peripheren Gesichtsfeld (Visionsearch, 2012).

In der Auswertung der Studie wurden die P100-Latenzen in ms sowie die N75-P100- und P100-N140-Amplituden in μV der ffVEP analysiert. Das P für „positiv“ beschreibt dabei in der Elektrophysiologie einen positiven Ausschlag einer Kurve nach unten und N einen

negativen Ausschlag nach oben. Die genannten Zahlen stehen für die Latenzzeit in ms, die zwischen einem Lichtreiz auf der Retina und dem Erreichen der Information in der Sehrinde vergeht (Abbildung 4)

Für jedes Auge wurden zwei Kurven erstellt. Für die Auswertung wurde die Kurve verwendet, die die kleinere/schnellere P100-Latenz hatte.

Im Falle einer Demyelinisierung, wie bei einer Sehnervenzündung, ist die Latenzzeit typischerweise pathologisch verlängert und die Amplitude etwas reduziert (Bach, 2022).

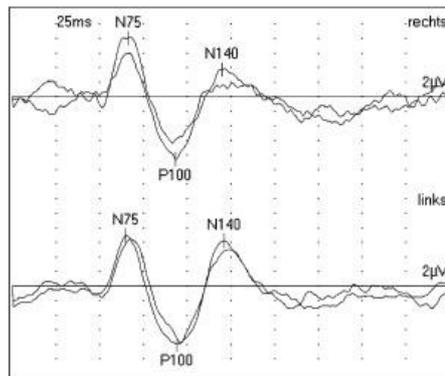


Abb. 4 Untersuchungsbefund von Vollfeld visuell evozierten Potenzialen (ffVEP) mit je 2 Kurven pro Auge (Klinker, 2017)

2.2.2 mfVEP

Im Gegensatz zu den ffVEP werden bei den mfVEP in 56 Gesichtsfeldsegmenten pro Auge individuelle Potentiale generiert. Dadurch lassen sich auch kleinere, lokale Defekte aufdecken, die durch die Mittelung im ffVEP nicht detektierbar sind.

Bei retinalen Pathologien kann eine mfVEP-Untersuchung indiziert sein. Beispielsweise kann bei glaukomatös veränderten Retinae eine Amplitudenreduktion in den betroffenen Abschnitten des mfVEP zu beobachten sein. Hier dient das mfVEP als eine Bestätigung von unklaren Perimetriebefunden (Hood & Greenstein, 2003).

Da mfVEP länger als ffVEP-Untersuchungen dauern und die Aufmerksamkeit bzw. Compliance des Patienten essenziell für die Qualität der Untersuchung sind, wurde ein Paradigma zur Messung der aktiven Mitarbeit mitgeführt. Der Patient schaut auf einen Bildschirm, mit dem in Abbildung 5 dargestelltem Kreis alternierender schwarzer und weißer Kästchen. In der Mitte ist ein Pfeil, der per Zufall entweder nach links oder rechts

zeigt. Aufgabe der Patienten ist es, auf einem Xbox-Controller entsprechend der Pfeilrichtung die Taste links oder rechts zu drücken. Die Rate der richtigen Klicks wird als Maß für die Aufmerksamkeit gewertet.

Die Detektierung der durch Lichtreize verursachten kortikalen Antworten erfolgt mittels vier scheibenförmiger Gold-Elektroden. Zwei Elektroden werden jeweils 4 cm lateral des Inions platziert, eine 4,5 cm unterhalb und eine weitere 2,5 cm oberhalb des Inions. Mithilfe der rautenförmigen Anordnung können die kortikalen Antworten über eine horizontale (linke und rechte Elektrode) und eine vertikale (superiore und inferiore Elektrode) Ableitung ermittelt werden. Durch Verrechnung der Ableitungen lassen sich die 56 Segmente einteilen und die Amplituden und Latenzen der elektrischen Reaktionen auf den Lichtreiz ablesen (Klistorner et al., 2022). Die Software bestimmte aus den Ableitungen die größte Amplitude innerhalb von 70-210ms nach Beginn der Aufzeichnung der Reaktion auf den Lichtreiz.

Die Amplitude der VEP korreliert mit der Anzahl der intakten Sehbahnfasern und der synaptischen Aktivität im Kortexareal V1 (Visionsearch, 2012).

Wir verwendeten folgende Programme bei der mfVEP: VisionSearch 1, Terra Software 1.6.21, Acrobat 10.14.

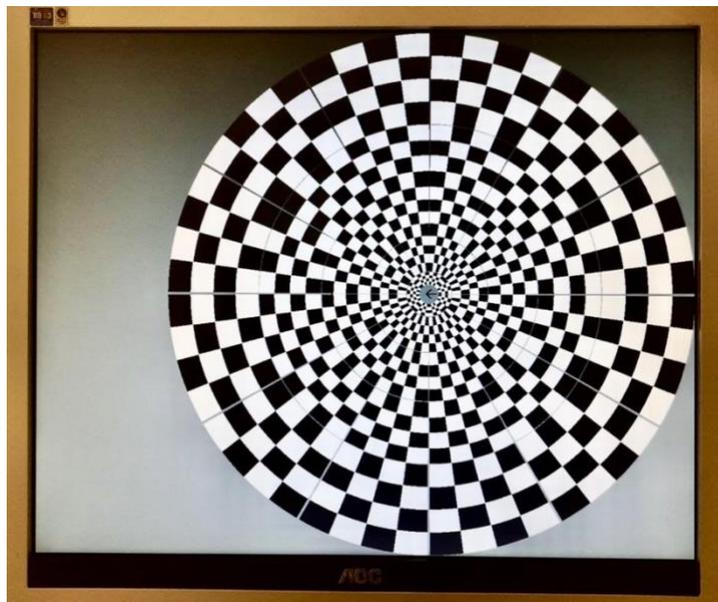


Abb. 5 multifokale visuell evozierte Potenziale (mfVEP)-Untersuchung aus Patientensicht: auf dem Bildschirm ist das Schachbrettmuster zu sehen, welches sich in unregelmäßigen Abständen verändert und so einen visuellen Reiz erzeugt. In der Mitte befindet sich ein Pfeil, dessen Richtung der Patient mittels Controller angeben soll, um die Konzentration aufrechtzuerhalten (eigene Darstellung).

2.3 OCT

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine nicht invasive und kontaktfreie Untersuchungsmethode der vorderen und hinteren Augenabschnitte mit weit höherer Auflösung als z.B. die Magnetresonanztomographie oder der Ultraschall (Aumann et al., 2019). Die Methode ist schnell zu erlernen und durchzuführen.

Ein OCT-Gerät ist ein Interferometer: Die Funktion besteht in der Aussendung von Lichtwellen im Nahinfrarotbereich (780nm-3 μ m), welche an den Strukturen der Retina in unterschiedlicher Weise reflektiert werden. Je nach Zusammensetzung und Tiefe der Struktur erfolgt eine Reflektion zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Mithilfe der zeitlichen Differenz und der Analyse der sich überlagernden Wellen wird anschließend ein Bild erzeugt, welches die Retina samt Schichtaufbau 2- bzw. 3-dimensional wiedergibt. Für eine korrekte Messung der Differenz ist es notwendig, dass parallel eine kalibrierende Messung durchgeführt wird: ein Teil des ausgesendeten Lichts wird dabei durch einen Strahlteiler zu einem Referenzpunkt mit definiertem Abstand gesendet und von einem Referenzspiegel reflektiert (Abbildung 6) (Aumann et al., 2019).

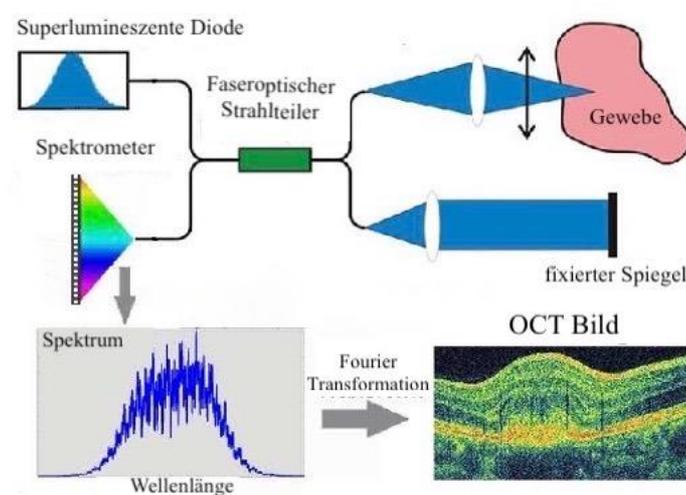


Abb. 6 Schematischer Aufbau einer Optischen Kohärenztomografie (OCT) adaptiert nach (Yurtsever & Baets, 2008)

Für die Studie verwendeten wir ein SPECTRALIS OCT der Firma Heidelberg Engineering. Dieses ist ein modernes SD (spectral domain)-OCT-Gerät mit integriertem Laser-Scan-Ophthalmoskop. Durch deren technische Vereinigung ist es möglich, hochauflösende Schnittbilder der Retina im μ m-Bereich zu erstellen (Abbildung 7) und diese einer konkreten Stelle im Fundus zuzuordnen. Bei Verlaufsuntersuchungen kann so die gewünschte Lokalisation präzise wiedergefunden werden und die Schnittbilder können an dieser konkreten Stelle miteinander verglichen werden.

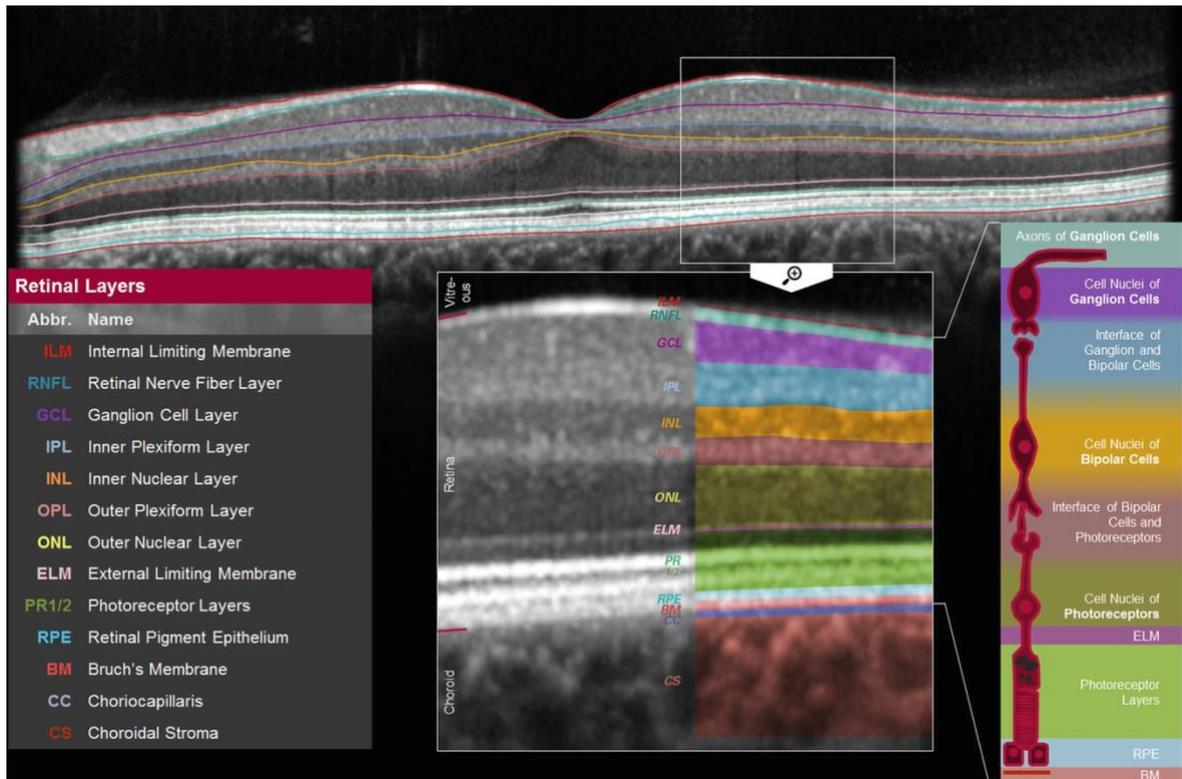


Abb. 7 **Optische Kohärenztomografie (OCT) der Retina mit segmentierten und beschrifteten Schichten:** internal limiting membrane (ILM; dt.: innere Grenzschrift), retinal nerve fiber layer (RNFL; dt.: Nervenfaserschicht), ganglion cell layer (GCL; dt.: Ganglienzellschicht), inner plexiform layer (IPL; dt.: innere plexiforme Schicht), inner nuclear layer (INL; dt.: innere Körnerzellschicht), outer plexiform layer (OPL; dt.: äußere plexiforme Schicht), outer nuclear layer (ONL; dt.: äußere Körnerzellschicht), external limiting membrane (ELM; dt.: äußere Grenzschrift), retinal pigment epithelium (RPE; dt.: retinales Pigmentepithel), Bruch's membrane (BM; dt.: Bruch-Membran), choriocapillaris (CC, dt.: Choriokapillaris) und choroidal stroma (CS, dt.: choroidales Stroma) (Aumann et al., 2019) <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

2.4 Makula Integrity Assesment

Mithilfe des Mikroperimeters MAIA (Makula Integrity Assessment) kann die zentrale makuläre Lichtempfindlichkeit erhoben und ein 10° Bild des Fundus erstellt werden. Ein LED (light-emitting diode)-Panel generiert Licht für eine Hintergrundbeleuchtung, die für das Fundusbild nötig ist. Eine weitere LED-Weißlichtquelle erzeugt Lichtpunkte, die als Stimuli auf die Retina projiziert werden. Um die verschiedenen retinalen Lokalisationen anzusteuern, kann das Licht mithilfe eines beweglichen Spiegels in die gewünschte Position umgelenkt werden. Ein weiterer Baustein ist das sogenannte Fixationstarget, also ein Zielpunkt, der während der gesamten Untersuchung angeschaut bzw. fixiert werden soll. Der Weg des Lichts führt vom LED-Panel durch einen halbdurchlässigen Spiegel zu einem Prisma. Das Prisma führt dann die Strahlen von der Weißlichtquelle, dem LED-Panel sowie

dem Fixationstarget zusammen, von wo aus sie durch einen zusätzlichen Spiegel zur Retina gelenkt werden (Griggio & Turra, 2013).

Die Lichtmarken werden auf einer Skala von 36 Dezibel (dB) (sehr schwaches Licht) bis 0 Dezibel (sehr helles Licht) präsentiert. Die Leuchtstärke ist logarithmisch skaliert, das heißt, dass eine Änderung von 10dB auf 20dB eine Helligkeitsreduktion um den Faktor 10 bedeutet. Eine Änderung von 10dB auf 30dB bedeutet eine Reduktion um den Faktor 100. Bei der Untersuchung weisen die ersten Lichtreize eine sehr geringe Helligkeit auf, bei Nichtwahrnehmen wird die Helligkeit um je 2dB gesteigert. Der Patient meldet die Wahrnehmung durch Knopfdruck zurück. Um zu kontrollieren, dass nicht wahllos geklickt wird und die Blickfixation stabil ist, werden auch fünf bis sieben Lichtreize auf den Sehnervenkopf projiziert. Da dort keine Sinneszellen, sondern nur Nervenfasern, vorhanden sind, kann hier im blinden Fleck keine Wahrnehmung erfolgen. Eine Wahrnehmung von „0/5“ Leuchtmarken ist dort grün gekennzeichnet, weil korrekterweise kein Lichtreiz wahrgenommen wurde (s. Abbildung 8).

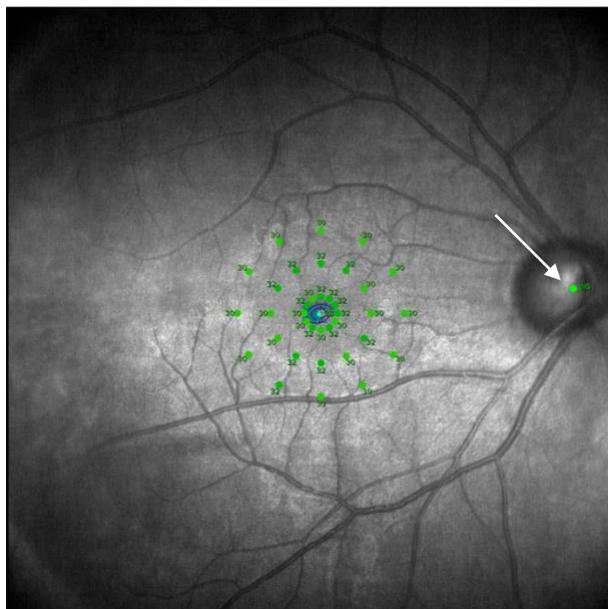


Abb. 8 Normalbefund einer Makula-Perimetrie des rechten Auges, alle Lichtpunkte wurden bei geringer Helligkeit wahrgenommen (grüne Punkte perimakulär; 30-32dB) bei guter Fixationsstabilität (gekennzeichnet durch blaue Punkte im Zentrum). Korrekterweise erfolgten zudem 0/5 Klicks bei Beleuchtung der Papille (weißer Pfeil) (Eigene Darstellung).

2.5 Statistische Analyse

Das ffVEP wurde mittels Chi-Quadrat-Test mit mfVEP verglichen. Die Ergebnisse der ffVEP flossen als dichotome Parameter „pathologisch“ (P100 Latenz > 120ms entsprechend

>2 Standardabweichungen über dem Mittelwert der internen Kontrollkohorte) oder „nicht pathologisch“ in die Analyse ein.

Von den insgesamt 21 untersuchten Patienten fehlte bei einer Patientin aus organisatorischen Gründen das ffVEP, und ein mfVEP war nicht auswertbar, sodass in die vergleichende Analyse der ffVEP die Daten von 19 Patienten einfließen.

Für die Analyse der mfVEP musste zunächst definiert werden, welche Werte als pathologisch einzustufen sind. Aus den Befunden der GK wurde für jedes der 56 mfVEP-Segmente der Mittelwert sowie die Standardabweichung der Latenzen und Amplituden berechnet. Als pathologisch wurden Werte definiert, die ≥ 2 Standardabweichungen über (1. Latenz) bzw. ≤ 2 Standardabweichungen unter (Amplitude) dem Mittelwert der gesunden Kontrollen lagen.

Die Auswertung der OCTs erfolgte anhand des 8x8 posterior pole (p-pole) grid mit einer Fläche von 30°x 35°. Dieses Raster zeigt die Dicke der Retina als farblich codierte Bereiche an und unterteilt den OCT-Befund in 64 quadratische Bereiche, die zu 4 Quadranten à 16 Quadranten zusammengefasst werden können. Wir zentrierten das grid auf die Fovea Centralis und führten eine automatische Segmentierung der Retinaschichten mit Hilfe der Eye-Explorer Software des Herstellers (Heidelberg Engineering) durch. Wir analysierten qualitativ (pathologisch vs nicht pathologisch), wie viele retinale Bereiche charakteristische SuS-Auffälligkeiten zeigten. Anhand der Studie von Ringelstein et al. ist bekannt, dass die äußere plexiforme Schicht der Retina (outer plexiform layer, OPL) bei SuS-Patienten die ausgeprägteste Ausdünnung von allen Schichten zeigt. Dieses Charakteristikum zeigte sich kaum bei Patienten mit RRMS und Gesunden, sodass eine $OPL < 18\mu m$ als sicheres Unterscheidungskriterium eines SuS-bedingten Retinaschadens im OCT genutzt werden kann (Ringelstein et al., 2015). Um einen möglichen Zusammenhang zwischen OCT-, mfVEP- sowie MAIA-Ergebnissen zu untersuchen, wurden Spearman-Analysen durchgeführt. Dabei wurden die Anzahl der SuS-pathologischen Segmente in den jeweiligen OCT-Quadranten mit den entsprechenden Quadranten der anderen Untersuchungsmethoden korreliert. Bei den mfVEP wurden die Amplituden und die 1. Latenzen in die Analyse einbezogen, bei der MAIA-Perimetrie die Lichtreize, welche ab einer Helligkeit von $\leq 25dB$ wahrgenommen wurden.

Anschließend führten wir verallgemeinerte Schätzgleichungen (GEE, Generalized Estimated Equations) mit austauschbarer Arbeitskorrelationsmatrix (engl: Working correlation matrix „exchangeable“) und den Innersubjektvariablen (engl: within subject variable) Seite des Auges und Quadranten, korrigiert nach Geschlecht, Alter und

Krankheitsdauer durch. Durch die Korrektur nach Seite des Auges und Quadrant flossen die Parameter jedes Quadranten unabhängig von seinem Zusammenhang mit den anderen Quadranten des Patienten ein. Das ist bei einer kleinen Anzahl von Probanden im Rahmen von Studien bei seltenen Erkrankungen besonders wichtig, da man hierdurch die Daten effizienter verwenden kann und der Test aussagekräftiger wird.

Das Konfidenzintervall zur Signifikanzprüfung betrug bei allen Analysen 95%.

Um die diagnostische Qualität der Amplituden und 1. Latenzen zu visualisieren, erstellten wir eine Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurve.

In eine ROC-Kurve wird ein Parameter eingespeist, in unserem Fall die Anzahl der Segmente mit pathologischen Amplituden bzw. 1. Latenzen, pro Auge. Die Werte des Parameters werden im Zusammenhang mit der Aussage ausgewertet, ob es sich um einen SuS-Patienten oder eine GK handelt. Somit kann man für verschiedene Werte die Sensitivität und Spezifität ermitteln und, im Optimalfall, einen Wert finden, der beide Kriterien gewinnbringend erfüllt.

Eine optimale ROC-Kurve hat zu Beginn eine starke Steigung, verläuft also nahezu parallel zur y-Achse, flacht bei einer hohen Sensitivität ab und verläuft dann nahezu parallel zur x-Achse. Bei dieser Kurve ist die area under the curve (AUC), also die Fläche, die sich zwischen der Kurve und der x-Achse befindet, sehr hoch, und kann maximal 1,0 betragen. Mit abnehmender AUC sinkt auch die diagnostische Qualität des Parameters.

Für die Berechnung, ob ffVEP im Vergleich zu mfVEP weniger häufig Pathologien zeigen, verwendeten wir den Chi-Quadrat-Test. Verglichen wurde die Anzahl der Augen, die in den ffVEP-Untersuchungen Pathologien zeigten, mit der Anzahl der Augen, die in den mfVEP-Untersuchungen mindestens zwei pathologische Segmente zeigten.

Der erste Test verglich die Häufigkeit einer pathologischen P100-Latenz der ffVEP mit der Häufigkeit einer pathologischen 1. Latenz in mindestens 2 Segmenten der mfVEP.

Der zweite Test verglich die N75-P100-Amplitude der ffVEP mit derselben Amplitude der mfVEP. Für die P100-N140-Amplitude zeigte kein Auge pathologische Werte, weshalb wir hier auf einen Test verzichteten.

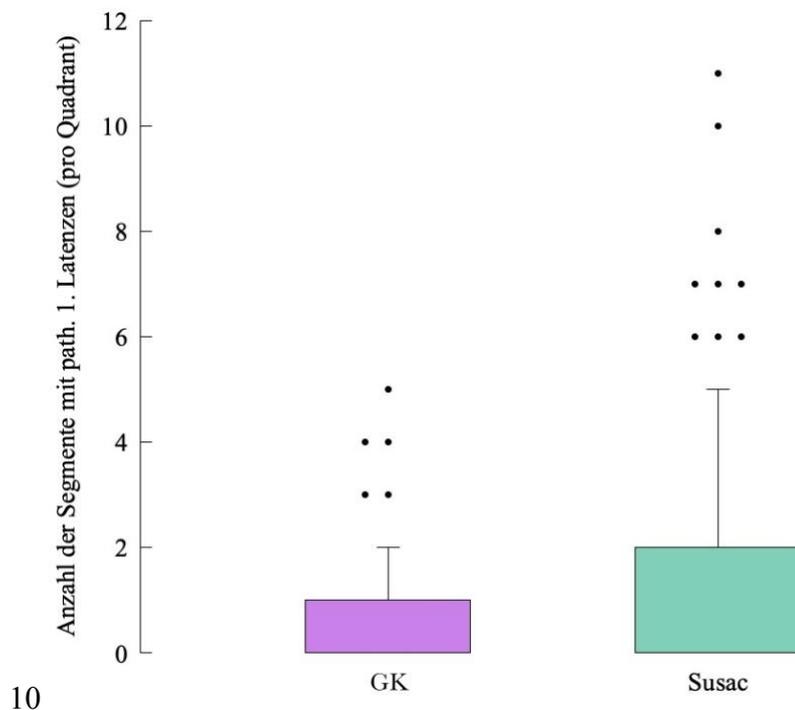


Abb. 10 Box-Plot-Diagramm, welches die Anzahl der Segmente mit pathologischen 1. Latenzen der multifokalen visuell evozierten Potenziale (mfVEP) pro Quadrant zwischen Gesunden Kontrollen (GK) und Susac Syndrom-Patienten vergleicht

Dabei ist zu beachten, dass die Anzahl der pathologischen Segmente stark variiert. Ein Auge, welches in 2 von 56 Segmenten Auffälligkeiten zeigt, würde im klinischen Alltag nicht unmittelbar als pathologisch eingestuft werden. Deshalb betrachteten wir außerdem, wie viele Patienten und Kontrollen in ≥ 8 Segmenten ($\approx 14\%$ aller Segmente) innerhalb eines Auges Pathologien (pathologische Amplituden und/oder 1. Latenzen) aufwiesen. Innerhalb der 25 Kontroll-mfVEPs gab es kein Auge, welches so viele pathologische Segmente aufwies. Der Höchstwert lag bei 5 pathologischen Segmenten, was bei weniger als 0,004% der Werte der Fall war. Insgesamt betraf die Auffälligkeit von ≥ 8 pathologischen Segmenten 5 Patienten (6 Augen), davon 1 beidseitig und 4 einseitig. Ausschließlich pathologische Amplituden fanden sich bei 7 von 20 Patienten (9 von 40 Augen), davon waren 2 Patienten beidseitig und 5 einseitig betroffen. Ausschließlich pathologische 1. Latenzen waren in 6 von 20 Patienten (8 von 40 Augen) nachweisbar, davon waren 2 beidseitig und 4 einseitig betroffen.

Es gab 4 Augen, bei denen sowohl die mfVEP (≥ 8 pathologische Segmente), als auch die ffVEP pathologisch waren.

Hingegen zeigten sich bei 10 Augen trotz dieser ausgeprägten Pathologien in den mfVEP keine ffVEP-Auffälligkeiten.

Das Spektrum der Anzahl pathologischer Segmente ist in der Kontrollgruppe niedrig (s. Tab. 1), und die Maximalwerte stellten eine Ausnahme dar. Bei der Gruppe der Susac-Patienten waren sowohl die durchschnittliche Anzahl (Amplitude: 16,3-fach, 1. Latenz: 2,6-fach) sowie auch die maximale Anzahl an pathologischen Segmenten pro Auge erhöht. Die Häufigkeitsunterschiede der genannten Parameter zwischen GK und SuS-Patienten wurden mittels Chi-Quadrat-Test überprüft und sind mit $p < 0,001$ signifikant (s. Kapitel 3.3). Bei ausgeprägter Schädigung lagen bis zu 78,6% der Segmente im pathologischen Bereich.

	Amp. (GK)	Amp. (P)	Lat. 1 (GK)	Lat. 1 (P)
Spanne	0-3	0-44	0-12	0-33
Durchschnitt pro Auge	0,26	4,25	1,78	4,55

Tab. 1 Anzahl pathologischer Segmente bzgl. Amplituden (Amp.) und 1. Latenzen (Lat. 1) von gesunden Kontrollen (GK) und Patienten (P). Höhere Spanne an pathologischen Werten in der Patientengruppe. Starke Erhöhung der durchschnittlichen Anzahl an pathologischen Segmenten in der Patientengruppe ($p < 0,001$), bis zu 16,3-fach (Amplituden).

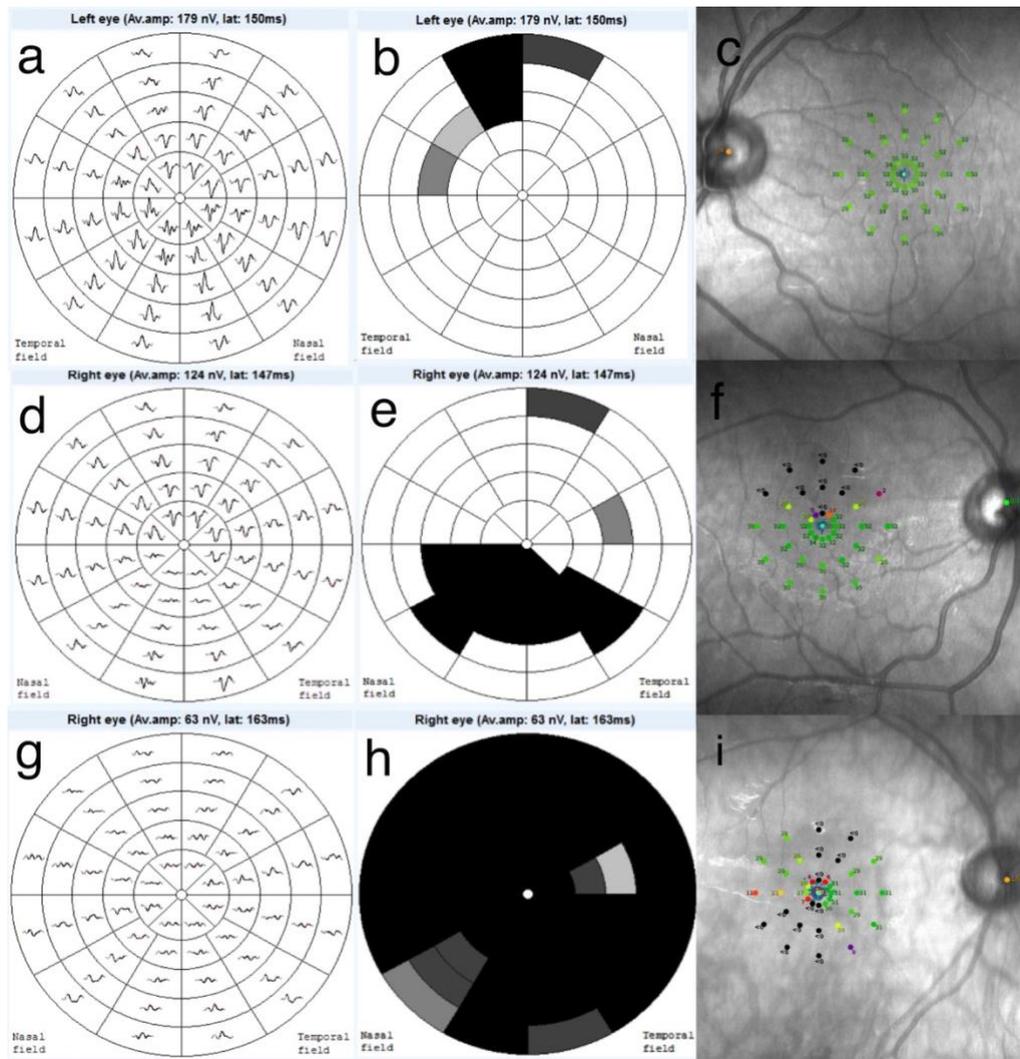


Abb. 11 Gegenüberstellung von multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) und Makula-Perimetrien. 1. Spalte: Amplituden und Latenzen der mfVEP in 56 Segmenten pro Auge, 2. Spalte: Visualisierung der mfVEP-Amplitudenreduktion in Grau- und Schwarzstufen, 3. Spalte: Befunde der Makula-Perimetrie. a-c): Linkes Auge eines SuS-Patienten mit Amplitudenreduktion im peripheren superioren Quadranten (a, b), der durch die zentrale Makula-Perimetrie aber nicht erfasst wird (c). d-f): Rechtes Auge eines SuS-Patienten mit reduzierten Amplituden und verlängerten Latenzen im inferioren zentralen Quadranten (d, e) mit entsprechenden Gesichtsfeldausfällen im superioren zentralen Makula-Bereich (schwarze Punkte in f). g-i): Rechtes Auge einer SuS-Patientin mit fast im gesamten Gesichtsfeld reduzierten Amplituden (g, h). Die makuläre Lichtwahrnehmung ist entsprechend ubiquitär deutlich vermindert und nur noch in einigen wenigen Bereichen erhalten (i) (Eigene Darstellung).

3.1.3 OCT

In unserer Studie zählten wir Quadrate als pathologisch, in denen die OPL sichtbar reduziert war. Die vier Quadranten wiesen eine ungleiche Häufigkeit an Pathologien auf: Am stärksten betroffen war der inferiore temporale Quadrant (itQ) mit insgesamt 270 auffälligen Quadraten (42% aller Quadrate pathologisch), der superior temporale Quadrant (stQ) zeigte 184 (29%), der inferior nasale (inQ) 151 (24%) und der superior nasale (snQ) 97 (15%)

auffällige Quadrate. Durchschnittlich fanden sich im itQ 6,6; im stQ 4,5; im inQ 3,7 und im snQ 2,4 pathologische Quadrate pro Auge.

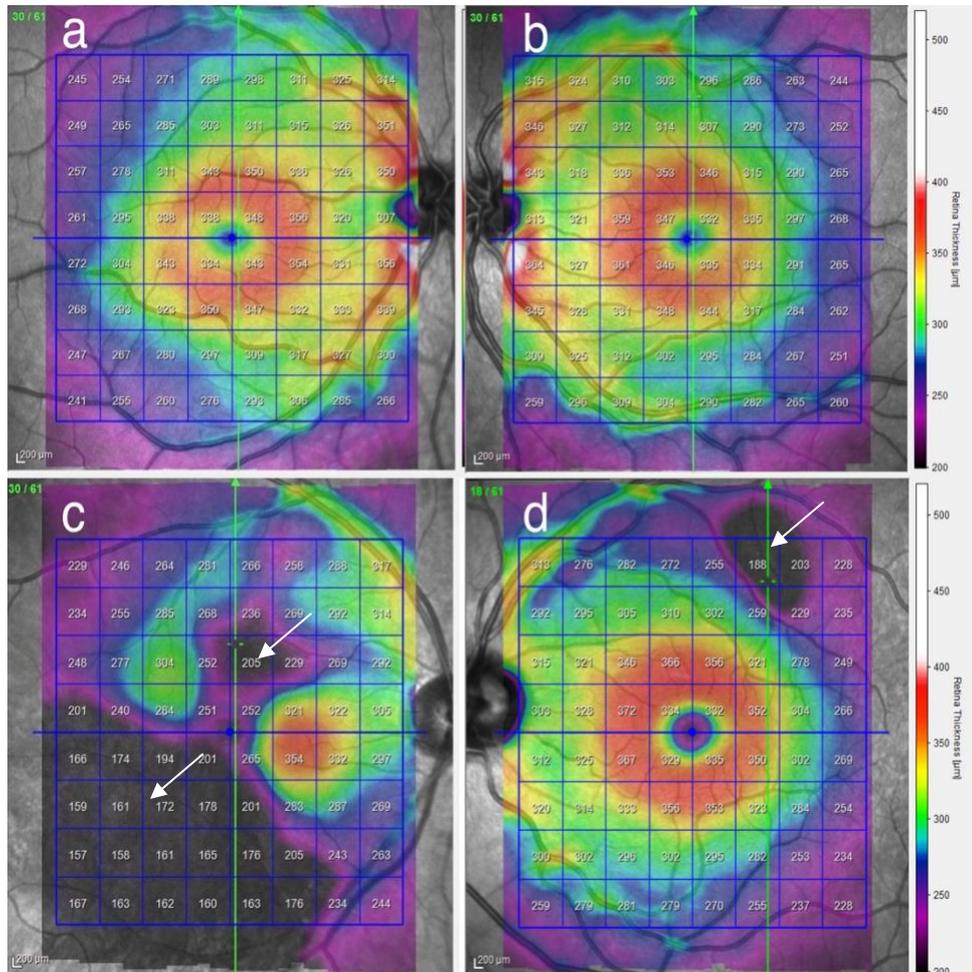


Abb. 12 Vergleich von gesunden und pathologischen Optischen Kohärenztomografien (OCTs), a und b) physiologische OCTs einer gesunden 23-jährigen Probandin. c) pathologisches OCT des rechten Auges einer 22-jährigen Susac Syndrom (SuS)-Patientin. Deutliche retinale Atrophie, insbesondere im inferior temporalen Quadranten, aber auch superior zentral (s. Pfeile). d) pathologisches OCT des linken Auges eines 30-jährigen SuS-Patienten mit einer umschriebenen Netzhautschädigung im superior temporalen Quadranten (s. Pfeil) (eigene Darstellung).

3.1.4 MAIA

Für eine optimale Vergleichbarkeit wurde der Befund des MAIA-Perimeters ebenfalls in Quadranten mit analoger Bezeichnung wie im OCT (siehe 4.1.1) eingeteilt. Jeder Quadrant enthält 9 Punkte, die mithilfe der auf die Netzhaut projizierten Leuchtpunkte auf ihre Lichtempfindlichkeit getestet wurden (s. Abbildung 13).

In den 20 auswertbaren Befunden (40 Augen) des Macular Integrity Assessment Perimeters wurden Lichtreize, die erst ab einer Helligkeit von ≤ 25 dB (auf einer Skala von 0-36dB) wahrgenommen wurden, als pathologisch gewertet. 16 von 20 Patienten (80%)

beziehungsweise 23 von 40 Augen (57,5%) zeigten unter dieser Voraussetzung mindestens eine Auffälligkeit in der Makula-Perimetrie.

Um eine Abstufung in der Qualität der Pathologien vorzunehmen, wurde ebenfalls erhoben, wie viele der pathologischen Perimeterpunkte erst ab einer Helligkeit von ≤ 10 dB wahrgenommen werden konnten. Von diesen schweren Gesichtsfeldausfällen waren 8 von 20 Patienten (40%) oder 10 von 40 Augen (25%) betroffen. Auch in dieser Kategorie waren die meisten Pathologien im itQ (27) zu finden, gefolgt vom snQ (19), stQ (18), und inQ (16).

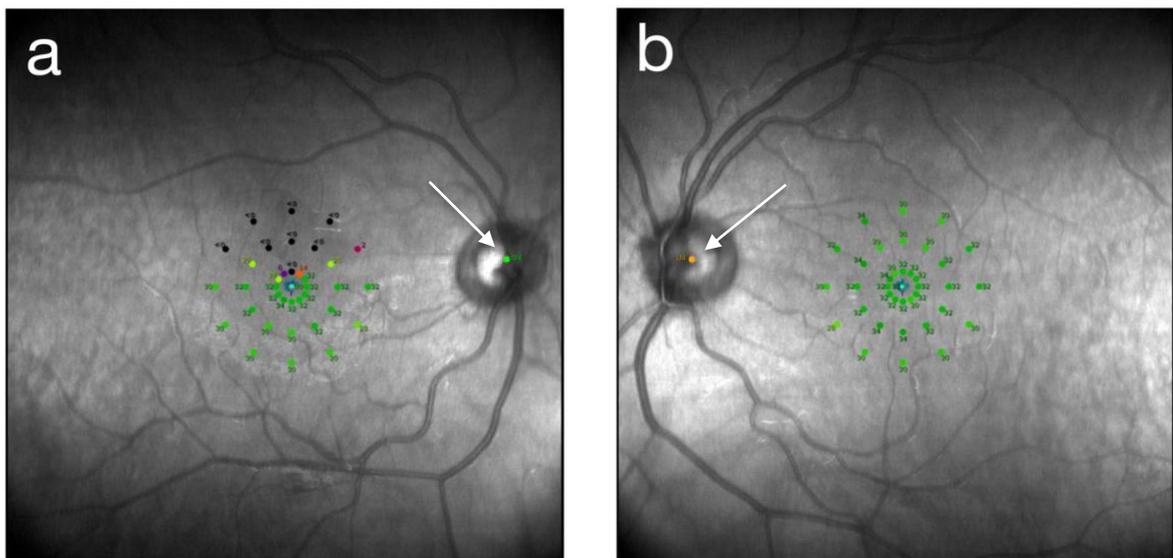


Abb. 13 Macular Integrity Assessment (MAIA)-Perimetrie eines Susac Syndrom-Patienten. a) pathologischer Perimetrie-Befund des rechten Auges mit stark herabgesetzter Lichtempfindlichkeit bis hin zu Skotomen im superior-nasalen und superior-temporalen Quadranten. Sehr gute Fixationsstabilität, angezeigt durch zentrale blaue Punkte. Kein fehlerhafter Klick beim Setzen des Lichtpunktes auf die Papille (gekennzeichnet durch Pfeil). b) physiologischer Perimeter-Befund des linken Auges desselben Patienten. Alle Lichtreize wurden bereits ab einer geringen Helligkeit wahrgenommen und befinden sich im grünen Bereich. Die Fixationsstabilität war sehr gut. Es gab einen fehlerhaften Klick beim Setzen des Lichtpunktes auf die Papille (gekennzeichnet durch Pfeil) (Eigene Darstellung)

3.2 Regressionsanalyse

Die GEE-basierte Regressionsanalyse ($n_{\text{Patienten}}=20$) zeigte, dass eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Anzahl pathologischer Quadrate in der OCT und der Anzahl pathologischer Amplituden in den mfVEP bestand ($p=0,005$; Regressionskoeffizient $B=0,307$; Abb.14). Der Regressionskoeffizient B gibt an, in welchem Maß sich die abhängige Variable, in dem Fall die Anzahl pathologischer Amplituden in den mfVEP, ändert, wenn sich die unabhängige Variable, in dem Fall die Anzahl pathologischer Segmente in der OCT, um 1 erhöht (Flandorfer, 2019). Das Bestimmtheitsmaß R^2 , auch Determinationskoeffizient genannt, ist ein Gütemaß der linearen Regression. Die Datenpunkte eines Diagramms sind in den meisten Fällen um die Ausgleichsgerade gestreut und liegen nicht exakt darauf, sie sind also variant. R^2 sagt aus, wie gut die Varianz der abhängigen Variable durch die unabhängige Variable erklärbar ist. Beträgt $R^2=1$, ist die Varianz der abhängigen Variable zu 100% durch die unabhängige Variable erklärbar. Beträgt $R^2=0$, ist das Modell für keine Vorhersage der Varianz geeignet (Pflieger, 2014). Zwischen den Amplituden und der Krankheitsdauer, dem Alter und dem Geschlecht gab es keine Assoziation.

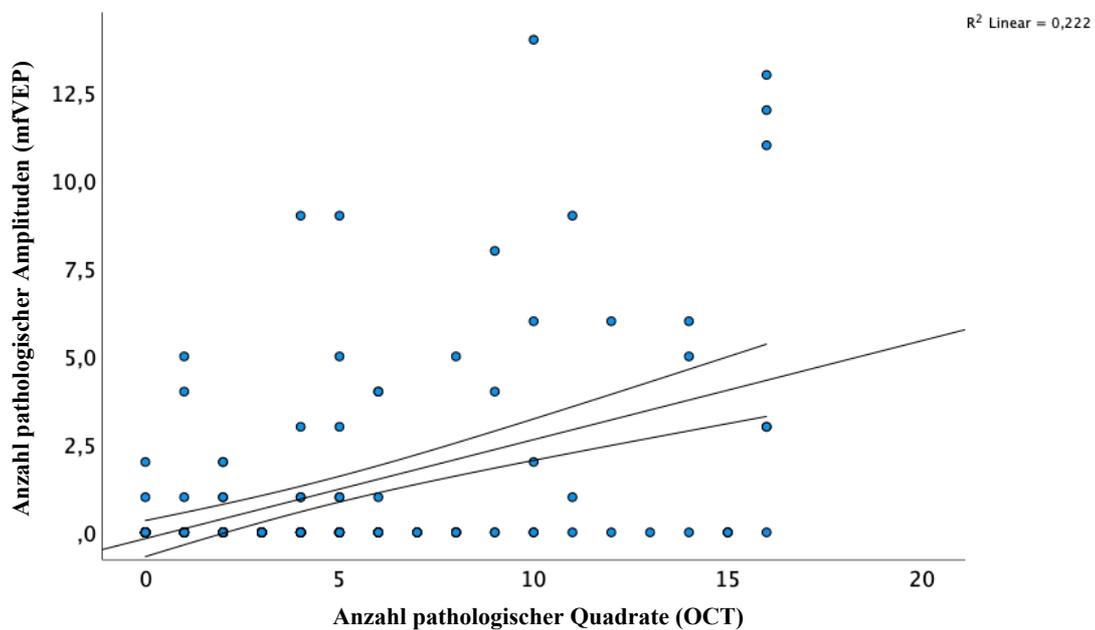


Abb. 14 Assoziation der pathologischen Bereiche pro Quadrant zwischen den Amplituden der multifokal visuell evozierten Potenziale (mfVEP) und den Retina-Quadranten in der Optischen Kohärenztomografie (OCT)

Zudem fand sich eine positive Assoziation zwischen der Anzahl pathologischer Quadrate in der OCT und der Anzahl pathologischer 1. Latenzen in den mfVEP ($p=0,042$; $B=0,112$; Abb.

14). Zwischen den 1. Latenzen und der Krankheitsdauer, dem Alter und dem Geschlecht gab es keine Assoziation.

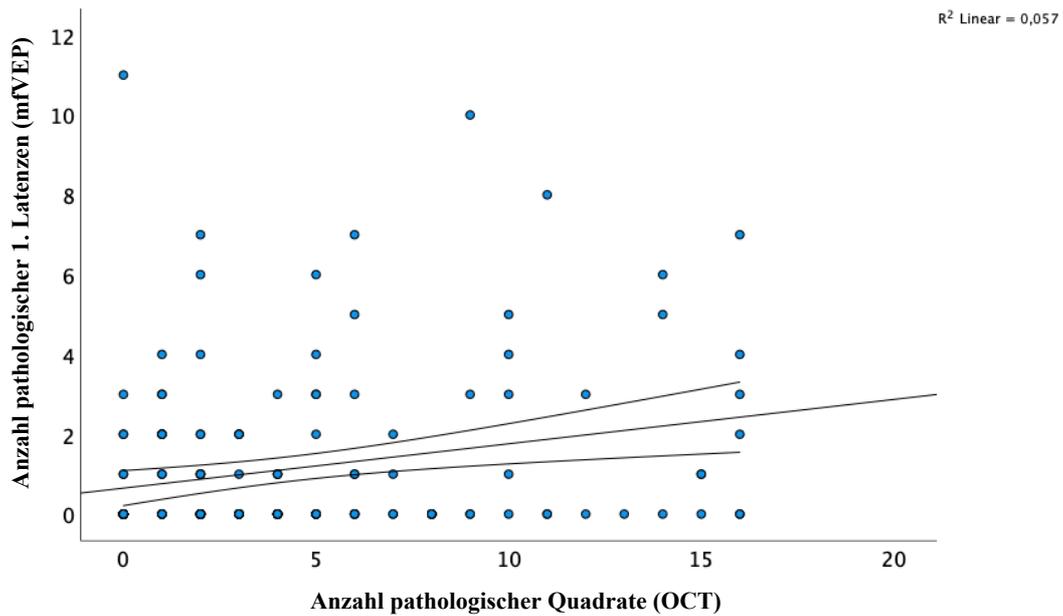


Abb. 15 Assoziation der pathologischen Bereiche pro Quadrant zwischen den 1. Latenzen der multifokal visuell evozierten Potenziale (mfVEP) und den Retina-Quadranten der Optischen Kohärenztomografie (OCT)

Eine weitere signifikante Assoziation zeigte sich zwischen der Anzahl pathologischer Quadrate in der OCT und der Anzahl pathologischer 2. Latenzen im mfVEP ($p=0,011$; $B=0,103$; Abb. 16). Dabei bestand auch eine signifikante Assoziation zum Alter ($p=0,002$; $B=-0,055$). Die Krankheitsdauer und das Geschlecht waren auch hier nicht signifikant assoziiert.

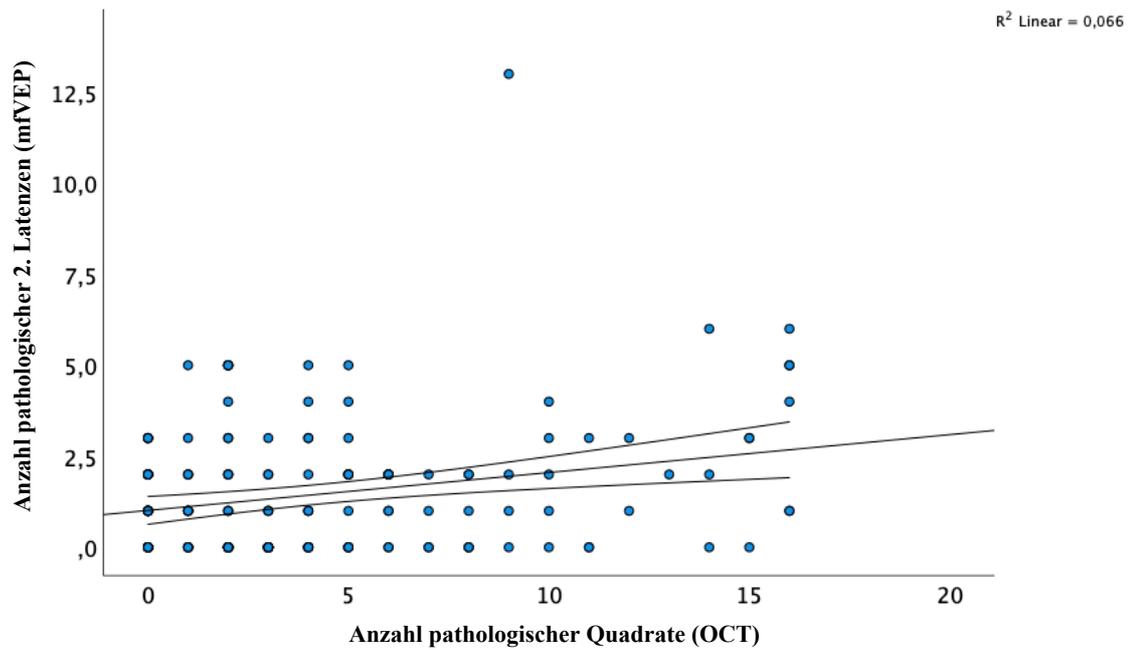


Abb. 16 Assoziation der pathologischen Bereiche pro Quadrant zwischen den 2. Latenzen der multifokalen visuell evozierten Potenziale (mfVEP) und den pathologischen Retina-Quadranten der Optischen Kohärenztomografie (OCT)

Die höchste Signifikanz zeigte sich bei der Assoziation von OCT und der Anzahl pathologischer Perimeterpunkte im MAIA-Perimeter, sowohl für Perimeterpunkte ≤ 25 dB ($p < 0,001$; $B = 0,295$; Abb.17) als auch für ≤ 10 dB ($p < 0,001$; $B = 0,25$). Einen Zusammenhang zu Krankheitsdauer, Alter und Geschlecht gab es nicht.

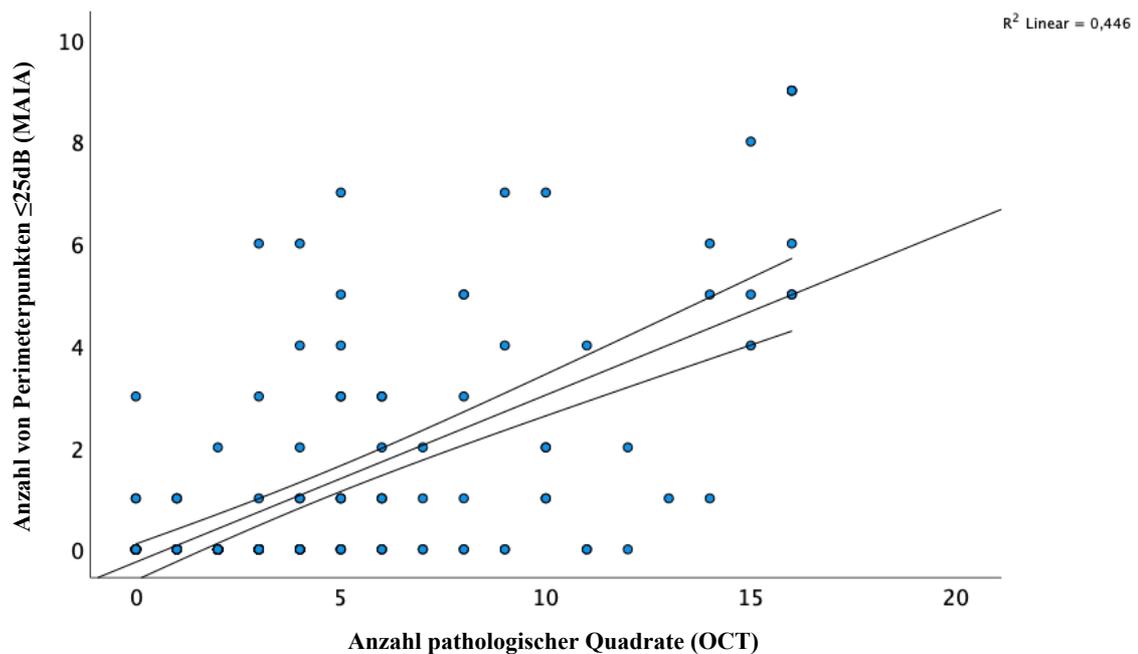


Abb. 17 Assoziation der pathologischen Bereiche pro Quadrant zwischen den Lichtpunkten der Makulaperimetrie und den Retina-Quadranten der Optischen Kohärenztomografie (OCT)

3.3 Chi-Quadrat-Test

Mittels des Chi-Quadrat-Tests in Bezug auf die Häufigkeiten einer pathologischen P-100-Latenz in den ffVEP und einer pathologischen 1. Latenz in den mfVEP ergab sich ein Wert von 17,3, welcher einem signifikanten Häufigkeitsunterschied von $p < 0,001$ entspricht. Dies bedeutet, dass die mfVEP signifikant mehr pathologische Latenzen als die ffVEP erkennt. Der zweite Chi-Quadrat-Test verglich die Häufigkeit einer pathologischen N75-P100-Amplitude in den ffVEP mit einer pathologischen Amplitude in den mfVEP (s. Tab. 2). Der Wert betrug 11,3, die Signifikanz betrug $p < 0,001$, was verdeutlicht, dass die mfVEP signifikant mehr pathologische Amplituden als die ffVEP erkennt.

Pathologie	ffVEP: P100 Latenzen	ffVEP: N75-P100 Amplituden	ffVEP: P100-N140 Amplituden	mfVEP \geq 2 pathologische Segmente: 1. Latenzen	mfVEP \geq 2 pathologische Segmente: Amplituden	MAIA \leq 25dB
Positiver Befund in % der Augen	15,79	5,26	0	60	35	52,5

Tab. 2 Darstellung der Häufigkeiten von Pathologien bei Patienten mit Susac-Syndrom in den unterschiedlichen Untersuchungen (Vollfeld visuell evozierte Potenziale (ffVEP), multifokale visuell evozierte Potenziale (mfVEP), Makula-Perimetrie (MAIA)).

3.4 Vergleich der Lokalisation der Pathologien

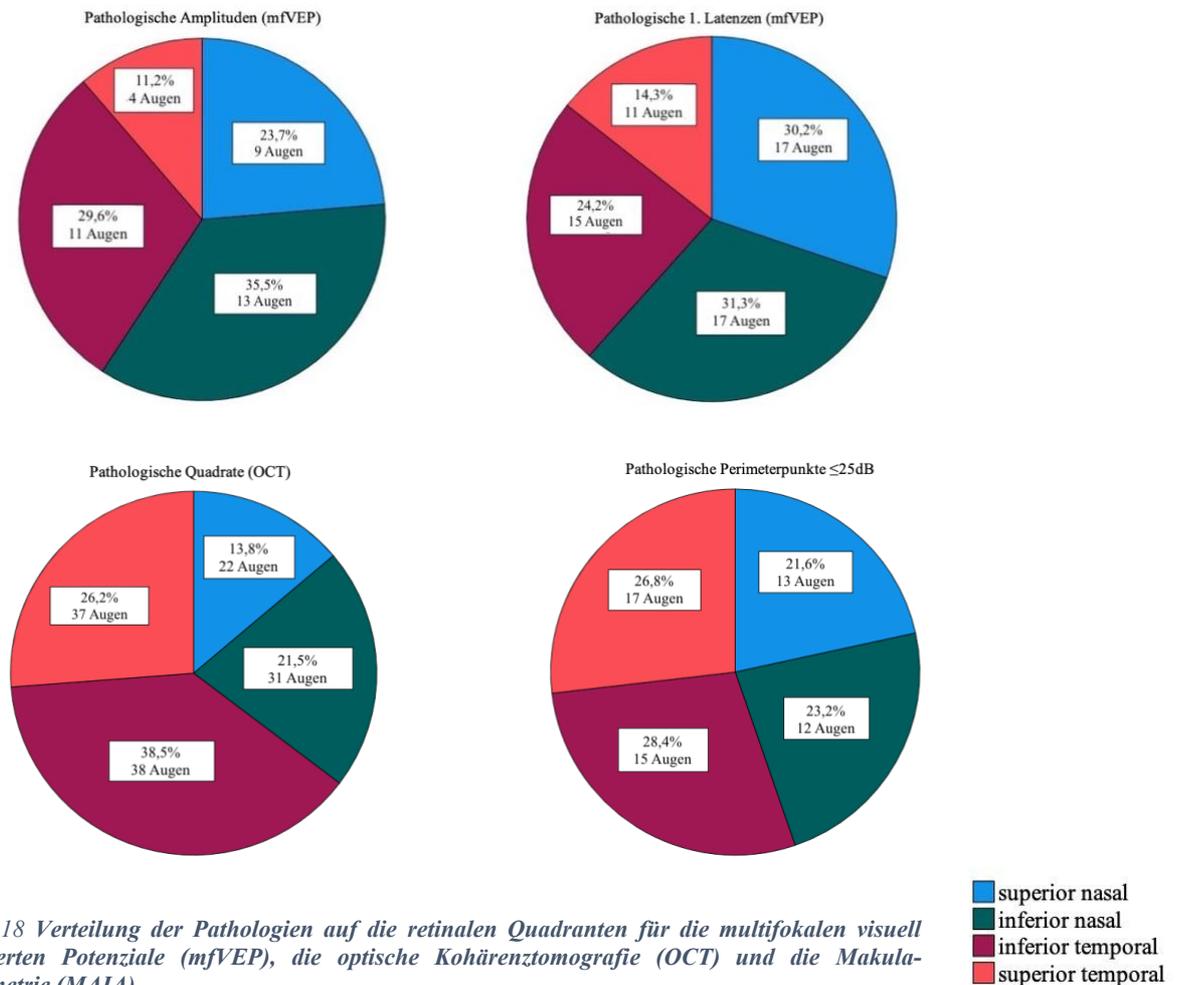


Abb. 18 Verteilung der Pathologien auf die retinalen Quadranten für die multifokalen visuell evozierten Potenziale (mfVEP), die optische Kohärenztomografie (OCT) und die Makula-Perimetrie (MAIA)

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die beiden temporalen Quadranten in den OCT- sowie den MAIA-Untersuchungen am häufigsten Pathologien aufwiesen, mit einem Anteil von 64,7% (OCT) bzw. 55,3% (MAIA). Der inferior-temporale Quadrant (itQ) war dabei im Vergleich zum superior-temporalen Quadranten (stQ) noch stärker von Pathologien betroffen. In diesem Quadranten war auch die größte absolute Anzahl von Augen betroffen. Bei den mfVEP war die nasale Retinahälfte etwas stärker betroffen: bei den Amplituden lagen 59,2% und bei den 1. Latenzen 65,9% der Pathologien im nasalen Bereich. Der Quadrant mit dem größten Anteil an Pathologien war bei den Amplituden (43,2%) und den 1. Latenzen (31,3%) der inferior nasale Quadrant. In diesen Bereichen waren außerdem mehr Augen pathologisch als in der temporalen retinalen Hälfte (s. Abb. 18).

Der Vollständigkeit halber ist zu erwähnen, dass bei dem ffVEP keine Einteilung nach Quadranten vorgenommen werden kann, da pro Auge nur eine Kurve abgeleitet wird, die keine Differenzierung der genauen Lokalisation zulässt.

3.5 Receiver-Operator-Characteristics-Kurve

Die Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurve für die Anzahl der Segmente mit pathologischen Amplituden zeigte eine Fläche (area under the curve = AUC) von 0,697 (s. Abb. 19 und Tab. 3).

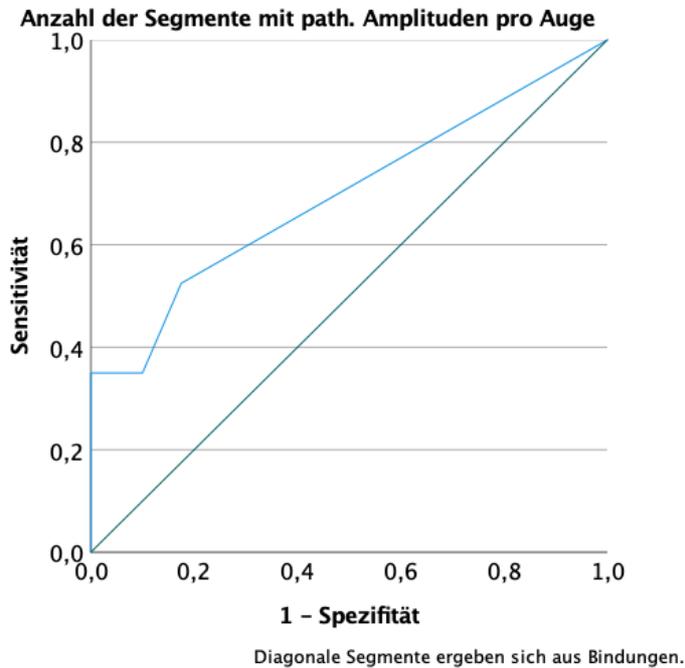
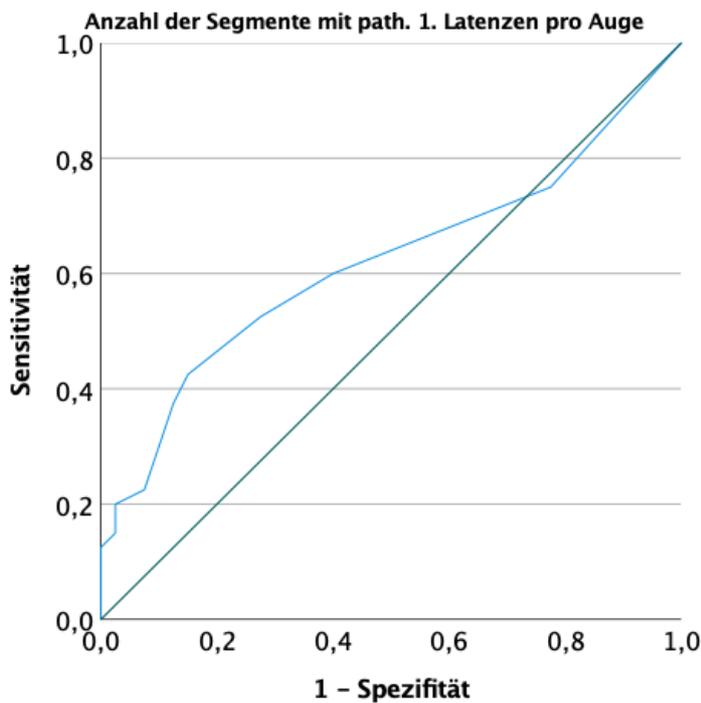


Abb. 19 Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurve für die Anzahl der Segmente mit pathologischen Amplituden in den multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) pro Auge.

Koordinaten der Kurve		
Variable(n) für Testergebnis: Anzahl von Segmenten mit pathologischen Amplituden Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität
-1,00	1,000	1,000
,50	,525	,175
1,50	,350	,100
2,50	,350	,025
3,50	,350	,000
5,50	,275	,000
7,50	,225	,000
8,50	,150	,000
9,50	,125	,000
11,00	,100	,000
12,50	,075	,000
18,50	,050	,000
34,00	,025	,000
45,00	,000	,000

Tab. 3 Aufschlüsselung der Sensitivität und Spezifität für verschiedene Werte der Anzahl von Segmenten mit pathologischen Amplituden in den multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) pro Auge

Für die ROC-Kurve der Anzahl von Segmenten mit pathologischen 1. Latenzen pro Auge ergab sich eine AUC von 0,619 (s. Abb. 20 und Tab. 4)



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abb. 20 Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurve für die Anzahl der Segmente mit pathologischen 1. Latenzen in den multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) pro Auge

Koordinaten der Kurve		
Variable(n) für Testergebnis: Anzahl von Segmenten mit pathologischen 1. Latenzen Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität
-1,00	1,000	1,000
,50	,750	,775
1,50	,600	,400
2,50	,525	,275
3,50	,425	,150
4,50	,375	,125
5,50	,300	,100
6,50	,225	,075
7,50	,200	,025
9,50	,175	,025
11,50	,150	,025
12,50	,125	,000
13,50	,100	,000
15,50	,050	,000
19,00	,025	,000
22,00	,000	,000

Tab. 4 Aufschlüsselung der Sensitivität und Spezifität für verschiedene Werte der Anzahl von Segmenten mit pathologischen 1. Latenzen in den multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) pro Auge

4. Diskussion

Unsere Studie untersuchte, welche Wertigkeit die nicht-invasive Sehbahndiagnostik mittels ffVEP, mfVEP, OCT und MAIA-Perimetrie bei der Untersuchung von SuS-Patienten hat. Im Zuge der Diskussion wird beleuchtet, ob unsere Ergebnisse die typischen Pathologien der SuS-Patienten in Quantität und Lokalisation widerspiegeln, ob sie miteinander korrelieren und welche Bedeutung ihnen dadurch zugemessen werden kann.

4.1 Vergleich von mfVEP zwischen SuS und GK

In unserer Studie wurde erstmals untersucht, ob mfVEPs einen Unterschied zwischen SuS-Patienten und Gesunden Kontrollen (GK) zeigen können. Wie in Tabelle 2 dargestellt, ist

die durchschnittliche Anzahl an pathologischen Segmenten bei SuS stark erhöht. Besonders hervorzuheben sind die über 16-fach höhere Zahl pathologischer Amplituden bei Patienten gegenüber GK sowie die 2,6-fach erhöhte Zahl an pathologischen 1. Latenzen.

Auch in der Kontrollgruppe kamen pathologische Werte vor, was durch die Definition als „pathologisch“ bei einer 2-fachen Standardabweichung (siehe 2.5) zu erklären ist. Statistisch gesehen müssen zwangsläufig einige Werte in diese Kategorie fallen, da die 2-fache Standardabweichung angibt, dass 95% der Werte in diesem Rahmen liegen und somit auch 5% der Werte außerhalb davon liegen und somit als pathologisch einzustufen sind.

Vergleicht man, wie viele Patienten jeder Gruppe ≥ 2 pathologische Segmente innerhalb eines Auges aufwiesen, zeigte sich, dass 3,8-fach mehr SuS-Patienten pathologische Amplituden und 1,6-fach mehr SuS-Patienten pathologische 1. Latenzen, als GK hatten.

Wenn man eine höhere Anzahl an pathologischen Segmenten vergleicht, also alle Patienten betrachtet, bei denen ≥ 8 Segmente (ca. 14%) innerhalb eines Auges pathologisch waren, zeigte sich, dass hierdurch die SuS-Patienten von den GK differenziert werden konnten. Keine der GK, aber 55% der SuS-Patienten, zeigten diese ausgeprägteren Auffälligkeiten im mfVEP.

In unserer Studie korrelierte zwar die Anzahl der pathologischen Segmente in der 2. Latenz mit der Anzahl der pathologischen Retina-Quadrate im OCT, aber es zeigte sich, dass auch ein relevanter Anteil von GK auffällige 2. Latenzen hatte. Da die Amplituden und 1. Latenzen bessere Trennschärfen in der mfVEP lieferten, findet die 2. Latenz in der weiteren Diskussion keine Berücksichtigung mehr.

Um ein genaueres Bild von der Wertigkeit der variablen Anzahl pathologischer Amplituden und 1. Latenzen zu erlangen, fertigten wir eine ROC-Kurve an (s. 3.5).

Für die ROC-Kurve der Anzahl von Segmenten mit pathologischen Amplituden pro Auge ergab sich eine Fläche (AUC) von 0,697. Auch wenn die Fläche $< 0,9$ ist, und die Variable damit nicht alle Susac- und GK-Fälle korrekt zuordnen kann, ergeben sich wichtige Schlüsse aus den Daten (s. Tabelle 4 oben).

In Tabelle 3 sind in der ersten Spalte verschiedene Mengen von pathologischen Amplituden pro Auge aufgelistet. Für jeden Wert ergibt sich eine Sensitivität und eine Spezifität in Bezug auf die Fähigkeit, anhand eines Wertes einen SuS-Patienten oder eine GK zu detektieren. Die Dezimalzahlen der Werte in der ersten Spalte entstehen durch Mittelwertbildungen aus mehreren Befunden. Bei einem Wert von 0,5 beträgt die Sensitivität zum Beispiel 0,525. Das heißt, dass ungefähr die Hälfte der SuS-Patienten mit diesem Wert als diagnostischem Tool tatsächlich erkannt werden.

Die Spezifität beträgt 0,825 (1-Spezifität=0,175), sodass die Wahrscheinlichkeit für Gesunde, als gesund erkannt zu werden, mit 82,5% relativ hoch ist. Da das SuS jedoch eine sehr seltene Erkrankung ist, würde man mit diesem niedrigen Grenzwert von 0,5 viele Gesunde fälschlicherweise als pathologisch verdächtigen, was zu belastender Überdiagnostik führen kann. Ein weiterer Schluss, den man bereits aus diesem Wert ziehen kann, ist, dass es einen relevanten Anteil von SuS-Patienten gibt, der keine pathologischen Amplituden aufweist. Normale Amplituden im mfVEP schließen, in der von uns untersuchten, meist späteren Krankheitsphase, also ein SuS nicht aus.

Bei höheren Werten für die Anzahl von Segmenten mit pathologischen Amplituden ist erkennbar, dass die Spezifität gegen 1 geht. Wenn man also festlegen würde, dass Patienten mit 3,5 oder mehr Segmenten mit pathologischen Amplituden pro Auge als SuS-Patienten klassifiziert würden, würden die GK alle als richtig-negativ detektiert und eingestuft werden. Die Sensitivität liegt bei diesem Grenzwert bei 0,35, sodass circa ein Drittel der SuS-Patienten auch als solche erkannt würden. Die Sensitivität für die Werte 1,5, 2,5 und 3,5 ist identisch, aber die Spezifität verbessert sich mit steigender Anzahl pathologischer Segmente. Ab einem Wert von 5,5 ist eine Verschlechterung der Sensitivität bei gleichbleibend niedriger Spezifität zu verzeichnen. In dieser Studie hat bietet der Grenzwert von 3,5 Segmenten mit pathologischen Amplituden somit die günstigste Konstellation, um möglichst viele SuS-Patienten zu erkennen, ohne GK als falsch-positiv zu klassifizieren.

Die ROC-Kurve für die Anzahl der Segmente mit pathologischen 1. Latenzen hat eine Fläche von 0,619. Für die Koordinaten der Kurve ergeben sich erneut verschiedene Sensitivitäten und Spezifitäten (s. Tabelle 4). Bei Betrachtung des Wertes 0,5 fällt im Vergleich zu Tab. 3 auf, dass die Sensitivität bei der 1. Latenz höher als bei der Amplitude ist, und somit Patienten bei diesem Grenzwert eher richtig erkannt werden. Die Spezifität beträgt bei diesem Wert jedoch nur 0,225, was zu einer hohen falsch-positiv-Rate bei GK führen würde. Wie auch bei den Amplituden ist hier festzustellen, dass es definitive SuS-Fälle gibt, die keine Pathologien in den 1. Latenzen ihrer mfVEP aufzeigen. Ein unauffälliger Befund in den 1. Latenzen der mfVEP ist also auch kein Ausschlusskriterium für das Vorliegen eines SuS. Mit steigendem Grenzwert sinkt die Sensitivität und die Spezifität steigt. Hier lässt sich anhand der ROC-Kurve somit kein für alle Patienten gleichsam anwendbarer Grenzwert ermitteln, vielmehr sollten die Befunde im klinischen Kontext bewertet werden.

4.2 Unterschiede bei mfVEP und ffVEP

Die Befundung des ffVEP zeigte nur bei 6 von 19 Patienten (31,6%; 8 von 38 Augen; 21,1%) Auffälligkeiten. Bei 10 Augen mit im mfVEP detektierten, ausgeprägten Amplituden- oder Latenzveränderungen war das ffVEP nicht auffällig.

Dass das ffVEP in weniger Fällen pathologische Ergebnisse liefert, ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass - wie in 2.1 erwähnt – insbesondere die makuläre Region durch die ffVEP abgebildet wird. Die Makula gehört jedoch nicht zu den primär betroffenen Regionen beim SuS, vermutlich, da sie einerseits vaskulär gut kollateralisiert ist und andererseits primär durch die Choroidea versorgt ist, die beim SuS typischerweise nicht betroffen ist (s. 2.1.1) (Martinet et al., 2007).

Es besteht somit der Verdacht, dass die ffVEP beim SuS aufgrund der Unterrepräsentation der peripheren Netzhautbereiche häufig falsch-negative Ergebnisse liefern. Dieser Umstand könnte sowohl Auswirkungen auf die Diagnostik bei Erstmanifestation als auch auf Verlaufsuntersuchungen haben und zu falschen Arbeitsdiagnosen mit einem verzögerten oder sogar kontraproduktiven Therapiebeginn führen.

Da jedoch beide Arten der VEP in Bezug auf SuS noch nicht statistisch untersucht worden sind, stellt sich aufgrund unterschiedlich häufiger pathologischer Befunde die Frage, welche Untersuchung die korrektere Anzahl und Qualität der Ergebnisse liefert.

Für die Auswertung dieser Fakten ist ein Blick in die statistische Analyse der Daten nötig: Mithilfe von retinaler Schichtsegmentierung ergab sich, dass die OCT bei 68% der Patienten pathologisch ist (Ringelstein et al., 2015). Mit ffVEP zeigten sich nur bei insgesamt 20% unserer Patienten pathologische Werte, aufgeteilt auf 15% pathologische P100-Latenzen und 5% pathologische N75-P100-Amplituden (s. Tabelle 3). Für das mfVEP spricht hingegen, dass es in dieser Studie deutlich häufiger Pathologien aufzeigte (35% für xxx bzw. 60% für yyy, s. Tabelle 3) und diese Pathologien in der GEE-Analyse signifikant mit den Referenzpathologien in der OCT korrelierten (Amplitude: $p=0,005$; 1. Latenz: $p=0,042$; 2. Latenz: $p=0,011$). Mithilfe des hochsignifikanten ($p<0,001$) Chi-Quadrat-Tests wurden die unterschiedlichen Häufigkeiten von ffVEP- und mfVEP-Pathologien zudem bestätigt (s. 3.3).

Besonders im Hinblick auf die OCT, die unter den hier untersuchten, nicht-invasiven diagnostischen Verfahren als die am meisten erforschte Methode beim SuS gilt, ist der mangelnde Zusammenhang mit ffVEP-Befunden ein Indikator dafür, dass das ffVEP für das SuS keine klinisch wertvollen Befunde liefert. Wenn man in diesem Kontext betrachtet, dass

82% der Patienten bei der Erstmanifestation und 99% im Verlauf der Erkrankung visuelle Symptome entwickeln (Dörr et al., 2013), wird deutlich, dass ffVEP nur sehr eingeschränkt den Umfang der Pathologie des visuellen Systems beim SuS widerspiegeln können.

Zusammengefasst bestätigt sich an dieser Stelle die These, dass die ffVEP für das SuS nur sehr eingeschränkt als diagnostisches Mittel geeignet sind, da sie trotz manifester retinaler Schäden nur einen geringen Teil der Patienten identifiziert. Im Gegensatz dazu konnte die Aussagekraft der mfVEP durch ihre signifikante Korrelation mit den Pathologien in der OCT gestärkt werden.

4.3 Lokalisation der retinalen Pathologien mittels OCT und MAIA-Perimetrie

Bei der OCT- und der MAIA-Untersuchung waren vor allem in den beiden temporalen Quadranten, besonders im inferior-temporalen Quadrant, die meisten Pathologien zu finden (s. Abbildung 16). Die Tendenz der Verteilung deckt sich mit der Verteilung aus OCT-Daten von (Ringelstein et al., 2015), bei denen auch die temporale Netzhauthälfte stärker betroffen war als die nasale.

Bei anderen retinalen Erkrankungen, die ebenfalls durch Gefäßverschlüsse bedingt sind, zeigt sich eine ähnliche temporale Dominanz: bei Arterienastverschlüssen gibt es verschiedene Arbeiten, die eine Beteiligung temporaler Gefäße in 59% (n=499 Augen) (Hayreh et al., 2009) bzw. 98% (n=201 Augen) (Ros et al., 1989) fanden. Bei Venenastverschlüssen ist der obere temporale Quadrant bzw. die Vena temporalis superior am häufigsten betroffen, vermutlich da es dort am meisten arteriovenöse Überkreuzungen gibt (n=201 Augen) (Ros et al., 1989).

Bei den mfVEP hingegen war eine leichte Tendenz zu mehr nasalen Pathologien zu erkennen. Da es sich nur um eine leichte Abweichung im Vergleich zu OCT- und MAIA-Untersuchungen handelt, könnte sie als zufälliger Befund auf die geringe Anzahl von Patienten zurückzuführen sein.

4.4 Nutzen der Makula-Perimetrie

Die ab ≤ 25 dB (auf einer Skala von 0-36dB) detektierten Leuchtpunkte in der Makula-Perimetrie zeigten einen statistisch hochsignifikanten Zusammenhang zur OCT ($p < 0,001$). Während vielen Patienten die milderen Ausfälle nicht bewusst waren und sie sich dadurch im Alltag nicht wesentlich eingeschränkt fühlten, konnten Patienten mit starken Ausfällen ≤ 10 oder sogar < 0 dB (= kein Lichtreiz wahrnehmbar), den Befund häufig mit ihrem subjektivem Seheindruck bestätigen (einige Patienten mit Ausfällen im oberen Bereich berichteten, dass sie Bordsteinkanten und ähnliche Hindernisse oft zu spät erkennen).

Der Zusammenhang zwischen den Lokalisationen und Ausmaßen der Pathologien lässt darauf schließen, dass die Makula-Perimetrie eine geeignete Untersuchungsmethode für die diagnostische Abklärung von zentralen retinalen Schäden eines SuS im Alltag darstellt. Sie ist mit einer Untersuchungszeit von circa 5 Minuten pro Auge im Gegensatz zu circa 20 Minuten pro Auge bei den mfVEP deutlich zeiteffizienter. Auch der Umfang der technischen Vorbereitung spricht für das Perimeter: bei mfVEP muss unter anderem die Kopfhaut vorbereitet, die Elektroden störungsfrei angebracht, und der Controller eingerichtet werden. Bei der Perimetrie ist lediglich eine korrekte Positionierung der Patienten und des Gerätes nötig, und das Prinzip der Untersuchung ist den meisten Patienten bekannt, da die Perimetrie eine weit verbreitete Untersuchung ist. Die Beleuchtung und Zentrierung der Leuchtpunkte erfolgt automatisch und muss nur bei Bedarf korrigiert werden.

Aufgrund der Feststellung, dass die Pathologien der Makula-Perimetrie mit denen der OCT korrelieren, lässt sich schlussfolgern, dass die strukturellen Pathologien in der OCT mit einer relevanten funktionellen Einschränkung der Sehfähigkeit an dieser Netzhautstelle einhergehen. Die Reduktion der OPL und der noch weiter innen liegenden Schichten der Retina hinterlässt also nicht nur in der Funduskopie oder der OCT erkennbare Schäden, sondern ist für die Sehfähigkeit des Patienten unmittelbar relevant.

Die kürzere Untersuchungsdauer der Perimetrie kann auch für die Compliance der Patienten hilfreich sein. Wie in 1.1 erwähnt, kann es bei SuS zu enzephalopathischen, psychiatrischen oder fokal-neurologischen Symptomen kommen, die eine langwierige Untersuchung mitunter erschweren können. Beispielsweise leiden 48% der Patienten bei Erstmanifestation an einer kognitiven Beeinträchtigung, 39% an Verwirrung und 25% an Schwindel, sodass die Patienten mit eingeschränkter Untersuchungsfähigkeit einen relevanten Anteil darstellen.

Eine kürzere Untersuchungsdauer ist also eine große Stärke der Makula-Perimetrie. Die Makula-Perimetrie ist als hochsignifikant mit der OCT korrelierende Untersuchung gut geeignet, um bei Patienten mit niedriger Konzentrationsfähigkeit Pathologien in den zentralen 10° der Retina zu detektieren. Nachteilig gegenüber den mfVEP ist allerdings die geringere retinale Fläche, die durch die Untersuchung abgedeckt wird.

4.5 Assoziation mit der Krankheitsdauer

Aus der GEE ergab sich bei keiner der Analysen ein signifikanter Zusammenhang mit der Krankheitsdauer. Da dieser fehlende Zusammenhang bei einer überwiegend schubförmig verlaufenden Erkrankung zunächst nicht schlüssig erscheint, soll hier eine Erklärung folgen. Wie bereits in 1.1.1 erwähnt, hat das SuS anhand von Fallberichten (n=192) eine mittlere aktive Krankheitsphase von 21 Monaten (Dörr et al., 2013). Unsere untersuchten Patienten wiesen eine mittlere Zeit seit Erstmanifestation von 137,8 Monaten auf (Spanne: 17-320 Monate). Es ist also davon auszugehen, dass bei dem Großteil der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung die aktive Krankheitsphase schon abgeschlossen war. Aus diesem Grund ist im Regelfall keine weitere Verschlechterung des klinischen Zustands nach vielen Jahren der Erkrankung mehr zu erwarten.

4.6 Einschränkungen der Studie

Das Patientenkollektiv ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung relativ klein. Die Anzahl der Untersuchten schränkt die Aussagekraft in Bezug auf größere SuS-Populationen ein. Zudem waren alle unsere Patienten kaukasischer Herkunft, es ist also möglich, dass Patienten anderer Ethnien abweichende Befunde zeigen.

Bei ca. 500 weltweit dokumentierten Fällen und „rund 300 publizierten Einzelfällen“ (Dörr et al., 2018), sind wir nichtsdestotrotz zufrieden, dass wir 21 Patienten aus Deutschland und den Niederlanden untersuchen konnten. Auch unter erschwerten Bedingungen durch die SARS-CoV-2-Pandemie konnten die Untersuchungen nach einer Unterbrechung fortgesetzt werden.

Das Verhältnis von erkrankten Frauen:Männern wird in der Literatur mit 3,5:1 angegeben (Dörr et al., 2018). In unserer Studie betrug das Verhältnis 4:1 (bei 20 auswertbaren Befunden), sodass wir hier von einer repräsentativen Verteilung in Bezug auf das biologische Geschlecht ausgehen können.

Einige Patienten haben außerdem geäußert, dass es ihnen aufgrund von Mobilitätseinschränkungen, schwerem Hör- oder Sehverlust nicht möglich war, anzureisen, um an der ca. vierstündigen Studie teilzunehmen. Das Nichtuntersuchen von schwerer betroffenen Patienten kann ein Bias und ein Grund für falsch-zu-niedrigen Werten in Bezug auf Quantität und Qualität der Pathologien sein. In diesem Fall wäre der Unterschied zu GK noch größer als bereits gezeigt.

4.7 Zusammenfassung

Bei der Auswertung der mfVEP zeigte sich, dass die Anzahl und Lokalisation der pathologischen Amplituden und der 1. Latenzen signifikant mit den Pathologien in der OCT assoziiert sind.

Außerdem konnten wir feststellen, dass SuS-Patienten deutlich häufiger als GK reduzierte Amplituden und verlängerte 1. Latenzen aufweisen. GK wiesen in der Regel nur eine geringe Anzahl an Segmenten mit pathologischen Amplituden auf, sodass bei einem höheren Anteil von krankhaft veränderten Segmenten gut zwischen SuS und GK unterschieden werden konnte. Obwohl es sich um eine insgesamt aufwändige Untersuchung handelt, könnten mfVEP aufgrund der fehlenden Invasivität zukünftig einen relevanten Beitrag zur Diagnosesicherung des SuS beitragen.

Mittels der ROC-Kurve konnte die diagnostische Wertigkeit der Parameter weiter eingegrenzt werden. Ein Grenzwert von 3,5 Segmenten mit pathologischen Amplituden pro Auge konnte die beste Ausgewogenheit von Sensitivität und Spezifität bieten.

Bei den 1. Latenzen gibt es vereinzelt GK mit einem höheren, mit SuS vergleichbarem Anteil an pathologischen Segmenten. Bei einem Großteil der Fälle ist die Spezifität bei einem erhöhten Anteil an Pathologien aber bei über 90%. Hier ist vor allem die klinische Gesamtsituation wichtig miteinzubeziehen, einschließlich der Goldstandard-Untersuchungen retinale Fluoreszenzangiografie, zerebrale Magnetresonanztomografie und Audiometrie.

Wichtig anzumerken ist der Umstand, dass auch ein Patient mit einem mfVEP-Normalbefund, also ohne pathologische Amplituden und 1. Latenzen, ein definitives SuS haben kann. Bei diesen Patienten können mfVEP keine gute Trennschärfe bieten, sodass es ergänzend anderer Untersuchungen für eine korrekte Diagnosestellung bedarf.

OCT- und der MAIA-Untersuchung zeigten am meisten Pathologien in den temporalen Quadranten der jeweiligen Augen (OCT: 64,67%, MAIA: 55,26%), besonders im inferioren Anteil. Die mfVEP hingegen zeigten etwas mehr nasale Pathologien (Amplituden: 59,2%, 1. Latenzen: 61,5%), ebenfalls im inferioren Teil.

Mittels ffVEP konnten wir nur einen geringen Anteil der Pathologien erkennen. Auch bei durch OCT und mfVEP detektiert ausgeprägt geschädigten Augen zeigten sich die ffVEP nur teilweise pathologisch. Kumuliert erkannten wir mittels ffVEP bei 20% der Augen eine Pathologie, sodass eine starke Diskrepanz zu den 82% der Patienten besteht, die bereits bei der Erstmanifestation visuelle Symptome entwickeln (Dörr et al., 2013).

Die diagnostische Wertigkeit der ffVEP ist daher in Bezug auf das SuS als gering einzustufen.

Die Pathologien in der Makula-Perimetrie korrelierten signifikant mit denen der OCT. Daraus lässt sich schließen, dass die mittels OCT ermittelten strukturellen Defizite der Retina tatsächliche Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit des jeweiligen Retina-Abschnitts haben.

Die Makula-Perimetrie eignet sich aufgrund ihrer schnellen, unkomplizierten Durchführbarkeit besonders für Patienten mit verminderter Konzentrationsfähigkeit oder aufmerksamkeitsbeeinträchtigenden Symptomen. Besonders im Vergleich zu aufwendigeren mfVEP ist dies als Vorteil anzusehen. Das Prinzip der Perimetrie ist den Patienten außerdem oft schon bekannt. Peripherer gelegene funktionelle Defizite können jedoch nur mit einer weitwinkligeren Perimetrie identifiziert werden.

Zusammenfassend möchten wir die zentralen Erkenntnisse unserer Studie präsentieren:

1. Die mittels mfVEP detektierten pathologischen Amplituden und 1. Latenzen korrelieren signifikant mit den Pathologien in der OCT. Die Amplituden ergaben eine bessere Trennschärfe zwischen SuS-Patienten und GK als die Latenzen.
2. SuS-Patienten haben in mfVEP durchschnittlich mehr Segmente mit pathologischen Amplituden und/oder 1. Latenzen als gesunde Kontrollen.
3. Manche Augen von SuS-Patienten sind in mfVEP aber auch unauffällig.
4. FfVEP detektieren nur einen geringen Anteil der tatsächlich geschädigten Augen, so dass ihre diagnostische Wertigkeit bei SuS gering ist.

5. Die durch Makula-Perimetrie (MAIA) erkannten Pathologien korrelieren signifikant mit denen der OCT.
6. Die Makula-Perimetrie ist schneller durchzuführen als mfVEP und deshalb gegebenenfalls besser für Patienten mit enzephalopathischen oder psychiatrischen Symptomen geeignet.
7. MfVEP (besonders die Amplituden), SD-OCT und Makula-Perimetrie sind geeignete, nicht-invasive Untersuchungsmethoden, um die Goldstandarduntersuchung der Retina beim SuS, die Fluoreszenzangiographie, zu ergänzen oder im Einzelfall sogar zu ersetzen. Sie können dabei helfen, die Integrität und Funktion der Sehbahn von SuS-Patienten zu beurteilen.

5. Darstellungsverzeichnis

5.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Retinale Fluoreszenzangiografie eines Susac Syndrom (SuS)-Patienten</i>	5
<i>Abb. 2: Magnetresonanztomografie (MRT) zweier Patientinnen</i>	6
<i>Abb. 3: Anatomie der Pars optica retinae</i>	10
<i>Abb. 4: Untersuchungsbefund von Vollfeld visuell evozierten Potenzialen (ffVEP)</i>	13
<i>Abb. 5: multifokale visuell evozierte Potenziale (mfVEP)-Untersuchung aus Patientensicht</i>	15
<i>Abb. 6: Schematischer Aufbau einer Optischen Kohärenztomografie (OCT)</i>	16
<i>Abb. 7: Optische Kohärenztomografie (OCT) der Retina mit segmentierten und beschrifteten Schichten</i>	17
<i>Abb. 8: Normalbefund einer Makula-Perimetrie des rechten Auges</i>	18
<i>Abb. 9: Box-Plot-Diagramm, welches die Anzahl der Segmente mit pathologischen Amplituden der multifokalen visuell evozierten Potenziale (mfVEP) pro Quadrant zwischen Gesunden Kontrollen (GK) und Susac Syndrom-Patienten vergleicht</i>	21
<i>Abb. 10: Box-Plot-Diagramm, welches die Anzahl der Segmente mit pathologischen 1. Latenzen der multifokalen visuell evozierten Potenziale (mfVEP) pro Quadrant zwischen Gesunden Kontrollen (GK) und Susac Syndrom-Patienten vergleicht</i>	22
<i>Abb. 11: Gegenüberstellung von multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) und Makula-Perimetrien</i>	24
<i>Abb. 12: Vergleich von gesunden und pathologischen Optischen Kohärenztomografien (OCTs)</i>	25
<i>Abb. 13: Macular Integrity Assesment (MAIA)-Perimetrie eines Susac Syndrom-Patienten</i>	26
<i>Abb. 14: Assoziation der pathologischen Bereiche pro Quadrant zwischen den Amplituden der mfVEP und den Retina-Bereichen in der Optischen Kohärenztomografie (OCT)</i>	27
<i>Abb. 15: Assoziation der pathologischen Bereiche pro Quadrant zwischen den 1. Latenzen der multifokalen visuell evozierten Potenziale (mfVEP) und den Retina-Quadranten der Optischen Kohärenztomografie (OCT)</i>	28
<i>Abb. 16: Assoziation der pathologischen Bereiche pro Quadrant zwischen den 2. Latenzen der multifokalen visuell evozierten Potenziale (mfVEP) und den Retina-Quadranten der Optischen Kohärenztomografie (OCT)</i>	29
<i>Abb. 17: Assoziation der pathologischen Bereiche pro Quadrant zwischen den Lichtpunkten der Makulaperimetrie und den Retina-Quadranten der Optischen Kohärenztomografie (OCT)</i>	30
<i>Abb. 18: Verteilung der Pathologien auf die retinalen Quadranten für die multifokalen visuell evozierten Potenziale (mfVEP), Optische Kohärenztomografie (OCT) und Makula-Perimetrie (MAIA)</i>	31
<i>Abb. 19: Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurve für die Anzahl der Segmente mit pathologischen Amplituden in den multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) pro Auge</i>	32
<i>Abb. 20: Receiver-Operator-Characteristics (ROC)-Kurve für die Anzahl der Segmente mit pathologischen Amplituden in den multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) pro Auge</i>	33

5.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Anzahl pathologischer Segmente bzgl. Amplituden (Amp.), 1. Latenzen (Lat. 1) von GK und Patienten (P)</i>	23
<i>Tab. 2: Darstellung der Häufigkeiten von Pathologien bei Susac Syndrom (SuS)-Patienten in den unterschiedlichen Untersuchungen (Vollfeld visuell evozierte Potenziale (ffVEP), multifokale visuell evozierte Potenziale (mfVEP), Makula-Perimetrie (MAIA))</i>	31

Tab. 3: Aufschlüsselung der Sensitivität und Spezifität für verschiedene Werte der Anzahl von Segmenten mit pathologischen Amplituden in den multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) pro Auge..... 32

Tab. 4: Aufschlüsselung der Sensitivität und Spezifität für verschiedene Werte der Anzahl von Segmenten mit pathologischen Latenzen in den multifokalen visuell evozierten Potenzialen (mfVEP) pro Auge..... 33

6. Literaturverzeichnis

- Akanizu, T., Satoh, T., Isozaki, O., Suzuki, A., Wakino, S., Iburi, T., Tsuboi, K., Monden, T., Kouki, T., & Otani, H. (2012). Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*, *22*(7), 661-679.
- Aumann, S., Donner, S., Fischer, J., & Müller, F. (2019). Optical coherence tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology* (pp. 59-85). Springer.
- Bach, M. (2022). Ophthalmologische Elektrodiagnostik. <https://www.uniklinik-freiburg.de/augenklinik/fol/vis/elektrodiagnostik.html>
- Benninghoff, A., & Drenckhahn, D. (2004). *Anatomie, Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie* (Vol. 16). Urban & Fischer, 683-693.
- Bhatia, U., Schneider-Hohendorf, T., Posevitz-Fejfar, A., Schwab, N., Meuth, S. G., Wiendl, H., Kleffner, I., & Gross, C. C. (2014). The pathophysiological role of cytotoxic CD8 T cells in Susac syndrome. *Journal of Neuroimmunology*, *275*(1), 151.
- Buelens, T., Herode, L., Nubourgh, I., Caspers, L., Willermann, F., & Postelmans, L. (2014). Central retinal artery occlusion and Susac syndrome: a case report. *Retinal Cases and Brief Reports*, *8*(3), 187-192.
- De Stefano, N., Stromillo, M. L., Giorgio, A., Bartolozzi, M. L., Battaglini, M., Baldini, M., Portaccio, E., Amato, M. P., & Sormani, M. P. (2016). Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*(1), 93-99.
- Dörr, J., Krautwald, S., Wildemann, B., Jarius, S., Ringelstein, M., Duning, T., Aktas, O., Ringelstein, E. B., Paul, F., & Kleffner, I. (2013). Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nature Reviews Neurology*, *9*(6), 307.
- Dörr, J., Radbruch, H., Bock, M., Wuerfel, J., Brüggemann, A., Wandinger, K. P., Zeise, D., Pfueller, C. F., Zipp, F., & Paul, F. (2009). Encephalopathy, visual disturbance and hearing loss—recognizing the symptoms of Susac syndrome. *Nature Reviews Neurology*, *5*(12), 683-688.
- Dörr, J., Ringelstein, M., Duning, T., Kleffner, I., & Consortium, E. S. (2014). Update on Susac Syndrome: New Insights in Brain and Retinal Imaging and Treatment Options. *Journal of Alzheimer's Disease*, *42*(s3), S99-S108.
- Dörr, J., Ringelstein, M., Krämer, M., & Kleffner, I. (2018). Das Susac-Syndrom. *DGNeurologie*, *1*(2), 121-130. <https://doi.org/10.1007/s42451-018-0023-5>
- Egan, R. A., Hills, W. L., & Susac, J. O. (2010). Gass plaques and fluorescein leakage in Susac Syndrome. *Journal of the neurological sciences*, *299*(1-2), 97-100.
- Fachinformation Verdye. (2016). Diagnostic Green GmbH. https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/70606.pdf
- Flandorfer, P. (2019). *Durchführung und Interpretation einer Regressionsanalyse* <https://www.scribbr.de/statistik/regressionsanalyse/>
- Gardner, D. (2011). Thyroid emergencies. *Greenspan's basic & clinical Endocrinology. McGraw-Hill, New York*, 763-786.

- Gärtner, R. (2004). Schilddrüsenfunktionsstörungen beim Intensivpatienten, thyreotoxische Krise und Myxödemkoma. In *Die Intensivmedizin* (pp. 785-791). Springer.
- Granberg, T., Martola, J., Bergendal, G., Shams, S., Damangir, S., Aspelin, P., Fredrikson, S., & Kristoffersen-Wiberg, M. (2015). Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: results of a 17-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis Journal*, *21*(9), 1151-1158.
- Griggio, P., & Turra, F. (2013). *Instrument for eye examination*.
- Gross, C. C., Meyer, C., Bhatia, U., Yshii, L., Kleffner, I., Bauer, J., Tröscher, A. R., Schulte-Mecklenbeck, A., Herich, S., Schneider-Hohendorf, T., Plate, H., Kuhlmann, T., Schwaninger, M., Brück, W., Pawlitzki, M., Laplaud, D.-A., Loussouarn, D., Parratt, J., Barnett, M., . . . Liblau, R. (2019). CD8(+) T cell-mediated endotheliopathy is a targetable mechanism of neuro-inflammation in Susac syndrome. *Nature communications*, *10*(1), 5779-5779. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13593-5>
- Hayreh, S. S., Podhajsky, P. A., & Zimmerman, M. B. (2009). Branch retinal artery occlusion: natural history of visual outcome. *Ophthalmology*, *116*(6), 1188-1194. e1184.
- Heimann, H. (2010). *Atlas des Augenhintergrundes* (Vol. 1). Thieme, 2-10.
- Hood, D. C., & Greenstein, V. C. (2003). Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Progress in retinal and eye research*, *22*(2), 201-251.
- Horizontalzelle. (2020). <https://de.wikipedia.org/wiki/Horizontalzelle>
- Jarius, S., Kleffner, I., Dörr, J. M., Sastre-Garriga, J., Illes, Z., Eggenberger, E., Chalk, C., Ringelstein, M., Aktas, O., & Montalban, X. (2014). Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *Journal of neuroinflammation*, *11*(1), 46.
- Kleffner, I., Dörr, J., Ringelstein, M., Gross, C. C., Böckenfeld, Y., Schwindt, W., Sundermann, B., Lohmann, H., Wersching, H., & Promesberger, J. (2016). Diagnostic criteria for Susac syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*(12), 1287-1295.
- Klinker, F. (2017). Visuell Evozierte Potentiale–Technik und klinische Anwendung. *Das Neurophysiologie-Labor*, *39*(2), 69-80.
- Klistorner, S., Eghtedari, M., Graham, S. L., & Klistorner, A. (2022). Analysis of Multifocal Visual Evoked Potentials Using Artificial Intelligence Algorithms. *Translational Vision Science & Technology*, *11*(1), 10-10.
- Laird, P. W., Newman, N. J., & Yeh, S. (2012). Exacerbation of Susac syndrome retinopathy by interferon Beta-1a. *Archives of ophthalmology*, *130*(6), 804-806.
- Machado, S., Jouvent, E., Klein, I., De Guio, F., Machado, C., Cohen-Aubart, F., Sacré, K., & Papo, T. (2019). Cognitive dysfunction and brain atrophy in Susac syndrome. *Journal of Neurology*, *267*, 994-1003.
- Martinet, N., Fardeau, C., Adam, R., Bodaghi, B., Papo, T., Piette, J.-C., & Lehoang, P. (2007). Fluorescein and indocyanine green angiographies in Susac syndrome. *Retina*, *27*(9), 1238-1242.
- Notis, C. M., Kitei, R. A., Cafferty, M. S., Odel, J. G., & Mitchell, J. P. (1995). Microangiopathy of brain, retina, and inner ear. *Journal of Neuro-ophthalmology: the Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, *15*(1), 1-8.
- Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (2014). *Physiologie* (Vol. 7). Georg Thieme Verlag, 708-714; 718-730
- Pflieger, V. (2014). *Bestimmtheitsmaß R^2* https://www.inwt-statistics.de/blog-artikelen/Bestimmtheitsmass_R2-Teil2.html

- Rennebohm, R. M., Egan, R. A., & Susac, J. O. (2008). Treatment of Susac's syndrome. *Current treatment options in neurology*, 10(1), 67-74.
- Ringelstein, M., Albrecht, P., Kleffner, I., Bühn, B., Harmel, J., Müller, A.-K., Finis, D., Guthoff, R., Bergholz, R., Duning, T., Krämer, M., Paul, F., Brandt, A., Oberwahrenbrock, T., Mikolajczak, J., Wildemann, B., Jarius, S., Hartung, H.-P., Aktas, O., & Dörr, J. (2015). Retinal pathology in Susac syndrome detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Neurology*, 85(7), 610-618. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001852>
- Robson, A. G., Nilsson, J., Li, S., Jalali, S., Fulton, A. B., Tormene, A. P., Holder, G. E., & Brodie, S. E. (2018). ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Documenta Ophthalmologica*, 136(1), 1-26.
- Ros, M., Magargal, L., & Uram, M. (1989). Branch retinal-artery obstruction: a review of 201 eyes. *Annals of ophthalmology*, 21(3), 103-107.
- Visionsearch. (2012). Visionsearch1 Manual. In Visionsearch (Ed.). Sydney, Australia.
- Weidauer, H., & Tenner, A. (1973). Bilateral acute hearing loss with transient occlusion of a branch of the retinal artery on both sides. *Zeitschrift für Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete*, 52(2), 121-128.
- Welsch, U., & Deller, T. (2018). *Lehrbuch Histologie* (Vol. 5). Elsevier Verlag, 605-619.
- Yurtsever, G., & Baets, R. (2008). Towards integrated optical coherence tomography system on silicon on insulator. Annual Symposium of the IEEE/LEOS Benelux Chapter, 2008,

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Marius Ringelstein, Oberarzt der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf und der LVR-Klinik Düsseldorf, für seine wertvolle Betreuung bei der Planung und stetige Erreichbarkeit bei der Ausführung der Untersuchungen. Seine wegweisende Unterstützung bei der Erstellung des Posters und der Bearbeitung der gesamten Dissertation hat diese Arbeit in Ihrer akademischen Qualität kontinuierlich angehoben.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Philipp Albrecht, Chefarzt der Klinik für Neurologie der Kliniken Maria Hilf Mönchengladbach, für seinen ausführlichen Rat zur statistischen Analyse der Daten bedanken. Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Co-Betreuer Prof. Dr. med. Rainer Guthoff, stellvertretender Direktor der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf, für seine Unterstützung bedanken, besonders für die Möglichkeit der unabhängigen Nutzung des MAIA-Perimeters in der Augenklinik der Universitätsklinik Düsseldorf.

Weiterhin hat Margit Weise, Optometristin in der Funktionsdiagnostik der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, verlässlich, engagiert und zugewandt die elektrophysiologischen Untersuchungen durchgeführt. Dagmar Schulte, Sekretärin in der Privatambulanz der Klinik für Neurologie im Universitätsklinikum Düsseldorf, hat meinen Terminen stets einen Schritt im Voraus Struktur verliehen.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre warmherzigen Ermutigungen bei den vielen Anlässen, an denen ich mir neue Fähigkeiten und Erkenntnisse angeeignet habe.