

**Neuritis nervi optici (NNO) und Multiple Sklerose (MS)
Untersuchungen zu Verlauf und Prognose der NNO an
einem Thüringer Inzidenzkollektiv**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr.med.)**

Vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Judith Ramdohr
geboren am 16.09.1975 in Hanau

Abkürzungsverzeichnis

AEP	-	Akustisch evozierte Potentiale
CIS	-	klinisch isoliertes Syndrom
EBV	-	Eppstein Barr Virus
ED	-	Encephalomyelitis disseminata
GLAT	-	Glatirameracetat
IgG	-	Immunglobulin G
IL	-	Interleukin
INF	-	Interferon
IVIg	-	intravenöse Immunglobuline
MEP	-	muskulär evozierte Potentiale
MRT	-	Magnetresonanztomographie/ Magnetresonanztomogramm
MS	-	Multiple Sklerose
NNO	-	Neuritis nervi optici
OKB	-	oligoklonale Banden
ON	-	Optikusneuritis
RBN	-	Retrobulbärneuritis
SSEP	-	somatosensibel evozierte Potentiale
TNF	-	Tumornekrosefaktor
VEP	-	visuell evozierte Potentiale
ZNS	-	zentrales Nervensystem

Inhalt

1. ZUSAMMENFASSUNG	2
2. EINLEITUNG	4
2.1 Multiple Sklerose	4
2.2 Neuritis nervi optici	11
2.2.1 ophthalmologische Einteilung	11
2.2.2 Klinik einer Neuritis nervi optici	12
2.2.3 Diagnose	12
2.2.4 Behandlung	14
2.3 Multiple Sklerose und Neuritis nervi optici	15
2.3.1 Studienlage	15
3. FRAGESTELLUNG	27
4. PATIENTEN UND METHODEN	29
4.1 Patienten	29
4.2 Methoden	30
4.3 Magnetresonanztomographie	31
5. ERGEBNISSE	33
5.1 Patientendaten	33
5.2 Einflussgrößen	41
5.3 Einfluss der MRT Veränderungen	45
5.4 Einfluss pathologischer Veränderungen im Liquor	46
6. DISKUSSION	50
7. SCHLUSSFOLGERUNGEN	59
8. LITERATURVERZEICHNIS	60
9. ANHANG	74

1. Zusammenfassung

Die Neuritis nervi optici (NNO) ist eine akut auftretende, meist einseitige Visusminderung mit den klinischen Zeichen einer Abschwächung des Farbsehens und Schmerzen bei der Augenbewegung. In einem hohen Prozentsatz ist eine solche NNO als isoliertes klinisches Syndrom (CIS) einer möglichen chronisch entzündlichen Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS) im Sinne einer Multiplen Sklerose (MS) zu sehen. In der vorliegenden Arbeit sind retrospektiv Daten von Patienten erhoben worden, welche in den Jahren 2000 bis 2005 im Einzugsgebiet der thüringischen Landeshauptstadt an einer isolierten NNO erkrankt sind und welche bis dahin keine neurologischen Vorerkrankungen geboten haben. Diese Arbeit geht den Fragen nach, unter welchen Umständen, bei Vorliegen welcher Risikofaktoren und mit welcher Wahrscheinlichkeit nach einer NNO die Diagnose einer MS gestellt werden kann. In bisher vorliegenden Studien hatten sich Konversionsraten von 40% bis 51% MS Erkrankungen nach isolierter NNO gezeigt. Vor dem Hintergrund zunehmender Behandlungsmöglichkeiten, gerade in der Frühphase der Erkrankung an einer MS, gewinnen diese Fragen an Bedeutung.

Aus den Archivierungssystemen der Helios Kliniken Erfurt sind alle NNO Erkrankungen der Jahre 2000 bis 2005 erhoben worden. Es sollten die typischen Beschwerden und Befunde sowie eine initiale neurologische und augenärztliche Untersuchung vorliegen. Die so ausgewählten 119 Patienten (80 Frauen und 39 Männer) sind zweimalig mit der Bitte um telefonische Befragung zum Fortgang ihrer Erkrankung sowie dem Einverständnis um Akteneinsicht angeschrieben worden. 71 Patienten (59,7%, 50 Frauen und 21 Männer) sind telefonisch befragt und in die folgenden Berechnungen einbezogen worden. Anhand der erfragten Informationen und der Daten nach Akteneinsicht ist der Einfluss verschiedener Parameter auf das Risiko der Diagnosestellung einer MS mittels statistischer Verfahren berechnet worden.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der NNO liegt bei 37,2 Jahren. Insgesamt haben 34 Patienten (47,9%) bis zum Zeitpunkt der Befragung die Diagnose MS erhalten (26 Frauen und 8 Männer). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit liegt bei vier Jahren und zwei Monaten, die Diagnose ist im Mittel sieben Monate nach Erkrankung an einer NNO (Minimum 0, Maximum 48 Monate) gestellt worden. Der durchgeführte Chi-Quadrat Test nach Pearson zeigt bezüglich des Geschlechtes, des Alters und der Jahreszeit zum Zeitpunkt der Erkrankung an einer NNO keinen signifikanten Einfluss auf die Diagnosestellung einer MS. Auch bei Berechnung der Vorhersageleistung der genannten Parameter mittels binär logistischer Regression zeigt sich kein signifikanter Einfluss. Dafür bestätigt sich der hohe prädiktive Wert MS- typischer Veränderungen in der initialen Magnetresonanztomographie. Mittels linearer Regressionsanalyse ist ein hoch signifikanter Einfluss berechnet worden. Einen ebenfalls hoch signifikanten Einfluss haben pathologische Liquorveränderungen, insbesondere der Nachweis oligoklonaler Banden (OKB) nur im Liquor und der Nachweis einer pathologischen Zellzahl. Die höchste Sensitivität weist mit 93,1% das Vorliegen von OKB auf, die höchste Spezifität der Nachweis von mehr als drei MS- typischen Veränderungen in der MRT Untersuchung.

Im Vergleich mit den bisher vorliegenden Studien zeigt sich mit fast 50% der untersuchten Patienten ein recht hoher Anteil von MS Diagnosen nach isolierter NNO. Betrachtet man die einflussreichen Risikofaktoren und Arbeiten mit einer längeren Nachbeobachtungszeit ist jedoch zu vermuten, dass der Anteil der an MS Erkrankten noch steigen kann. Die Nutzung und Beurteilung aller diagnostischen Möglichkeiten, wie eine ausführliche ophthalmologische Untersuchung und die Liquordiagnostik, bleiben auch in Zeiten der verbesserten zerebralen Bildgebung von Bedeutung. Die Zusammenschau der Befunde ermöglicht das Einschätzen des Risikos und die Klärung der Frage, ob sich nach der isolierten NNO eine MS entwickelt. Damit kann die Entscheidung über eine frühe immunmodulatorische Therapie rascher getroffen werden.

2. Einleitung

2.1 Multiple Sklerose

Der französische Neurologe Charcot beschrieb in der zweiten Hälfte des neunzehnten Jahrhunderts zum ersten Mal einen Symptomkomplex aus Nystagmus, skandierender Sprache und Intentionstremor. Bei der Autopsie solcher Patienten fand man multiple gliöse Herde im zentralen Nervensystem (ZNS), die der damals erstmals beschriebenen Erkrankung den Namen „Sclérose en Plaque“ oder „Polysklerose“ einbrachte (Charcot JM 1868). Heute ist die Bezeichnung Multiple Sklerose (MS) oder Encephalomyelitis disseminata (ED) gebräuchlicher. Es ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen und geht mit einem hohen Risiko fortschreitender Behinderung einher.

Die Prävalenz in Mitteleuropa wird mit 60-160 pro 100 000 Einwohner angegeben, mit in den letzten Jahren steigender Tendenz (Hirst und Mitarbeiter 2009, Gray und Mitarbeiter 2008, Hein und Mitarbeiter 2000, Kantarci und Mitarbeiter 2006). Die jährliche Inzidenz der Multiplen Sklerose in Deutschland liegt bei ca. 3,5-5 pro 100 000 Einwohnern (Flachenecker und Mitarbeiter 2005, Orton und Mitarbeiter 2006, Hirst und Mitarbeiter 2008). Frauen sind insgesamt fast doppelt so häufig betroffen wie Männer, das typische Erkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Es handelt sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung die durch Demyelinisierung von Nervenzellen in Gehirn und Rückenmark charakterisiert ist. Dem aktuellen Wissensstand nach ist die MS eine durch T-Zellen vermittelte Autoimmunerkrankung. Nach Aktivierung der T-Zellen in der Peripherie des Körpers überwinden die T-Zellen über Adhäsionsmoleküle die Blut-Hirn-Schranke und gelangen in das ZNS. Hauptangriffsorte der aktivierten T-Zellen sind die Myelinscheiden der Axone im ZNS. Durch eine erneute Aktivierung des Immunsystems kommt es zum Ablauf einer sekundären Entzündungskaskade mit Freisetzung bzw. Bildung toxischer Zytokine, darunter TNF-alpha, IFN gamma, IL-2 sowie Proteasen, Stickstoffmonoxid und Sauerstoffradikalen, die maßgeblich an der Schädigung der Myelinscheiden beteiligt sind. Auf histopathologischer Ebene sind

durch Lucchinetti und Mitarbeiter 1996 vier verschiedenen Subtypen definiert worden (Lucchinetti und Mitarbeiter 1996). Das entzündliche Infiltrat innerhalb der Plaques setzt sich hauptsächlich aus Lymphozyten und Makrophagen zusammen, jedoch zeigten sich unterschiedliche Veränderungen hinsichtlich der Myelin- und Oligodendrozytenvorläuferzellen. Die Expression der Myelinproteine ist in den von Lucchinetti unterschiedenen Mustern I-IV verschieden. Insgesamt legen diese Erkenntnisse differente pathogenetisch relevante Schädigungswege nahe, welche bei der Entstehung und dem Krankheitsverlauf der MS beteiligt sind.

Es wird eine multifaktorielle Genese der Erkrankung angenommen. Ein Aspekt ist die genetische Disposition, wobei sich eine Assoziation zu bestimmten HLA- Antigenen, insbesondere HLA DR2, nachweisen lässt (Gregersen und Mitarbeiter 2006; Hauser SL 2000). Ein einzelner Genlocus wurde bisher nicht gefunden und ist aufgrund der unterschiedlichen klinischen und histopathologischen Formen der MS auch nicht wahrscheinlich.

Zusätzlich scheinen verschiedene Umweltfaktoren, der jeweilige Lebensstil (insbesondere der soziale Status) und frühe virale oder bakterielle Infektionen (zB. Humanes Herpes Virus Typ 6, EBV oder Chlamydien) eine Rolle in der Krankheitsentstehung zu spielen. Ein sicherer Beweis ist bisher jedoch noch nicht erbracht worden (Nielsen und Mitarbeiter 2007; Pohl und Mitarbeiter 2006; Berti und Mitarbeiter 2002; Bagos PG 2006; Ascherio und Mitarbeiter 2007). Der Einfluss von Ernährungsgewohnheiten auf die Entstehung einer MS bleibt trotz zahlreicher Studien in der Diskussion (Franklin und Mitarbeiter 2003). Die in der Literatur beschriebene Zunahme der Erkrankungshäufigkeit mit zunehmendem Abstand zum Äquator wird aktuell vor allem mit der unterschiedlichen Sonneneinstrahlung pro Tag erklärt (Kurtzke und Mitarbeiter 1971, Kahana und Mitarbeiter 1994). Dabei soll Sonneneinstrahlung, vermittelt über die Wirkung von Vitamin D, insbesondere in der Jugend immunsuppressiv wirken und so den Prozess der Autoimmunreaktion verhindern (Holick 2005). Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass ein Spektrum von unterschiedlichen Genotypen eine

erhöhte Anfälligkeit bedingt und Umweltfaktoren im Laufe des Lebens Einfluss auf die Krankheitsentstehung und –entwicklung nehmen.

Die Diagnose MS wird aufgrund einer Kombination von klinischen und paraklinischen Befunden gestellt, da bisher kein einzelnes klinisches Zeichen oder einzelner diagnostischer Test die Diagnose alleine sichert. Es sind seit Jahrzehnten diagnostische Kriterien in verschiedenen Modifikationen im Gebrauch. Lange Zeit wurden ausschließlich klinische Daten aus Anamnese und Befund als Kriterien für die Diagnose berücksichtigt (Schumacher und Mitarbeiter 1965, McAlpine 1972). Im Weiteren sind auch paraklinische Befunde zur Diagnosestellung herangezogen worden. Sie werden in den neueren diagnostischen Empfehlungen berücksichtigt. Diese paraklinischen Parameter sind elektrophysiologische Untersuchungen, bildgebende Verfahren und biochemische Liquor- und Serumanalysen. Seit 1983 wurden die international anerkannten Diagnosekriterien nach Poser (Poser und Mitarbeiter 1983) angewandt. Poser unterscheidet zwischen klinisch und laborgestützt sicherer MS (clinically definite MS; laboratory-supported definite MS) auf der einen Seite und klinisch und laborgestützt wahrscheinlicher MS (clinically probable MS; laboratory-supported probable MS) auf der anderen. Zur Diagnosefindung muss geklärt werden, wie viele Schübe stattgefunden haben, wie viele MS typische Läsionen klinisch oder paraklinisch nachgewiesen werden können und ob die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen für eine MS sprechen. Ein Schub ist definiert als ein akut neu oder wiederkehrend auftretendes neurologisches Defizit, welches mindestens 24 Stunden anhält und nicht durch Fieber (Uthoff-Phänomen) oder Infekt ausgelöst wurde. Zudem wird ein Zeitintervall von mindestens 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe gefordert. Die Diagnose erfordert zwei Schübe an zwei unterschiedlichen Lokalisationen im ZNS. Es muss somit eine Dissemination in Bezug auf Zeit und Ort der Schädigung vorliegen. Ergänzend zur rein klinischen Diagnosestellung kommen paraklinische Testmethoden zum Einsatz, welche eine Läsion des zentralen Nervensystems objektiv sichern. Einen Überblick über die erforderlichen Nachweise und den daraus folgenden Einteilungen gibt die nachstehende Tabelle (Tab.1).

Kategorie	Schü- be	Klinische Nachwei- se	Paraklini- sche Nachweise	Oligoklonal e Banden im Liquor/IgG*
Klinisch sicher A1	2	2		
Klinisch sicher A2	2	1	1	
Laborgestützt sicher B1	2	1	1	+
Laborgestützt sicher B2	1	2		+
Laborgestützt sicher B3	1	1	1	+
Klinisch wahrscheinlich C1	2	1		
Klinisch wahrscheinlich C2	1	2		
Klinisch wahrscheinlich C3	1	1	1	
Laborgestützt wahr- scheinlich	2			+

*Oligoklonale Banden oder erhöhter IgG-Index

Tab. 1: Schematische Darstellung der Diagnosekriterien nach Poser (1983)

In dem Diagnoseschema nach Poser ist somit ein Schwerpunkt der paraklinischen Untersuchung die Liquordiagnostik. Durch Aktivierung der B-Lymphozyten im zentralen Nervensystem kommt es zur Bildung von Immunglobulin G. So beinhaltet die Liquordiagnostik den Nachweis von oligoklonalem IgG in der isoelektrischen Fokussierung (oligoklonale Banden, OCB) nur im Liquor, und /oder ein erhöhter IgG Index (Delpech-Lichtblau-Quotient: $[\text{IgG im Liquor} \cdot \text{Albumin im Serum}] / \text{IgG im Serum} \cdot \text{Albumin im Liquor}$]; Normwert $< 0,7$). Der Nachweis oligoklonaler Banden und der erhöhte IgG- Index sprechen für eine chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems. Eine mäßige lymphozytäre Pleozytose ist typisch, jedoch unspezifisch. Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die typischen Liquorveränderungen im Rahmen einer MS Erkrankung (Abb. 1).

- Aussehen: klar und farblos

• Druck:	normal (<20 cm H ₂ O)
• Zellzahl:	leichte Pleozytose (20/3 -80/3)
• Albumin:	normal bis leicht erhöhtes Gesamteiweiß (0,6-0,8 g/l)
• Liquor IgG-Index:	In 90% >0,7 (normal 0,66)
• Oligoklonales IgG:	in > 90% vorhanden

Abb. 1: Typischer Liquorbefund bei Multipler Sklerose

Weitere zur Diagnosesicherung hinzugezogene paraklinische Befunde sind pathologische Veränderungen in den elektrophysiologischen Untersuchungen, den evozierten Potentialen, die auf eine zentrale Läsion hinweisen, z.B. die visuell, akustisch, somatosensibel oder motorisch evozierten Potentiale. Eine zunehmend wichtige Rolle in der paraklinischen Beurteilung spielen die MRT Ergebnisse. Hier sind durch Paty Kriterien entwickelt worden, nach denen eine MS wahrscheinlich bzw. sehr wahrscheinlich ist. Es werden Läsionen, die sich in der T2 gewichteten MRT darstellen und größer als drei Millimeter im Durchmesser sind, gezählt. Ab vier Läsionen, bzw. drei plus einer periventrikulären Läsion, besteht ein starker Hinweis auf eine MS (strongly suggestive; Paty 1988).

Seit dem Jahr 2001 hat sich zunehmend das Diagnoseschema nach McDonald (McDonald und Mitarbeiter 2001) durchgesetzt. Es basiert auf den Empfehlungen des Poser Komitees, legt jedoch insgesamt weniger Wert auf die Liquordiagnostik. Dafür wird das bildgebende Verfahren MRT stärker gewichtet. Den McDonald Kriterien nach sind in der Folge drei diagnostische Schlüsse möglich: es liegt eine Multiple Sklerose vor, es ist keine Multiple Sklerose oder es ist eine mögliche MS zu diagnostizieren. Hier ist die Diagnose zu stellen, wenn zwei oder mehr Schübe sicher und mindestens zwei Läsionen klinisch nachweisbar sind, die in Raum und Zeit getrennt sind. Diese Dissemination der Läsionen in Raum und Zeit muss objektiv dargestellt werden. Hier hat die Magnetresonanztomographie ihren Stellenwert. Die MRT Untersuchung ermöglicht erstmals, das Auftreten von Läsionen an verschiedenen Orten über die Zeit objektiv darzustellen. Damit kann der klinische Befund durch Bildgebung ergänzt werden. In den Diag-

nosekriterien nach McDonald sind die MRT-Kriterien nach Barkhof eingegangen (Barkhof 1997). Nach Barkhof müssen mindestens drei der folgenden vier Punkte nachweisbar sein: 1) eine Gadolinum-angereicherte Läsion oder neun hyperintense Läsionen in der T2 Wichtung; 2) mind. eine infratentorielle Läsion; 3) mind. eine (juxta)kortikale Läsion; 4) mind. drei periventrikuläre Läsionen. Dabei müssen die Läsionen im Durchmesser mindestens drei Millimeter groß sein. Mit Erfüllung dieser Kriterien ist die räumliche Dissemination dargestellt. Der Nachweis der zeitlichen Dissemination erfordert ein mindestens drei Monate nach Beginn des klinischen Ereignisses angefertigtes MRT, welches eine neue Gadolinum-anreichernde Läsion zeigt. Die Kriterien nach Barkhof lösen zunehmend die MRT-Kriterien nach Paty ab, welche sich in der Nomenklatur an den Kriterien nach Poser und Mitarbeiter (Poser 1983; Paty DW 1988) orientiert haben. Grundsätzlich wird ausdrücklich gefordert, dass die vorliegenden neurologischen Symptome durch „nichts besser als durch das Vorliegen einer MS“ erklärt werden können (McDonald et al. 2001). Diese Ausschlussdiagnosen beziehungsweise die Differentialdiagnosen einer Multiplen Sklerose sowie die genauere Definition von klinisch isolierten Syndromen sind Gegenstand aktueller Konsensarbeiten (Miller DH 2008). Eine 2005 erarbeitete Revision der Diagnosekriterien vereinfacht und beschleunigt in einigen Punkten die Diagnosefindung. Die modifizierten Empfehlungen betreffen im Wesentlichen die MRT-Kriterien. Es wird ermöglicht, die Dissemination in der Zeit nur anhand einer neuen Läsion in der T2-Wichtung nachzuweisen. Dabei muss sicher gestellt werden, dass der Beginn des initialen Ereignisses mindestens 30 Tage zurückliegt und die Läsion nicht aus technischen Gründen in der ersten Aufnahme übersehen wurde (Polman und Mitarbeiter 2005). Ebenfalls leicht verändert wird die Gewichtung einer MS-typischen spinalen Läsion. Diese konnte im Rahmen der oben genannten Kriterien nach Barkhof eine zerebrale Läsion ersetzen. In den Empfehlungen von 2005 ist sie äquivalent zu einer infratentoriellen Läsion. Das heißt eine kontrastanreichernde spinale Läsion kann eine kontrastanreichernde zerebrale Läsion ersetzen oder kann mit den zerebralen Läsionen gezählt werden, um auf die erforderlichen neun T2 Läsionen zu kommen. Zusätzlich ermöglichen die revidierten Diagnosekriterien

die Diagnose einer primär progressiven Multiplen Sklerose ohne den Nachweis MS-typischer Veränderungen im Liquor, wenn alle übrigen erforderlichen Kriterien (insbesondere Veränderungen in der MRT) erfüllt sind (Polman 2005). In einer schwedischen Arbeit hat sich jedoch gezeigt, dass bei ungefähr einem Drittel der Patienten die Diagnose einer primär progredienten Multiplen Sklerose allein aufgrund der Anamnese, der Klinik und der MRT Befunde nicht gestellt werden konnte, die Diagnosestellung jedoch nach Poser unter Einbeziehung des pathologischen Liquorbefundes möglich war (Nilsson und Mitarbeiter 2007).

Zur medikamentösen Behandlung der Multiplen Sklerose hat sich ein Behandlungsschema durchgesetzt, welches in den aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Neurologie und der MS-Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) ausgeführt und in der folgenden Abbildung (Abb. 2) dargestellt wird.

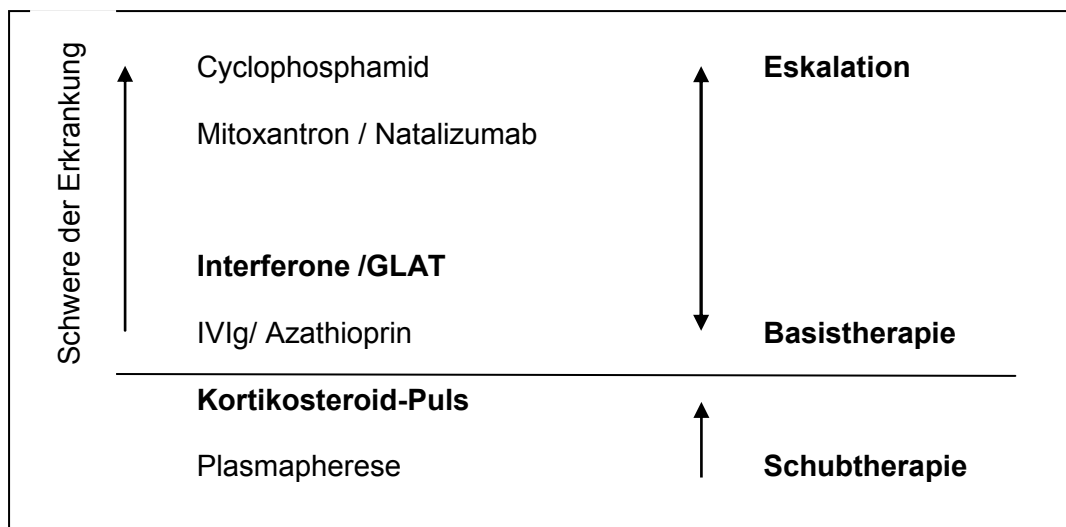


Abb. 2: Immunmodulatorische Stufentherapie entsprechend der MSTKG 2006

Da in den vergangenen Jahren eine Reihe von immunmodulatorischen Therapien entwickelt worden sind, die gerade in der Frühphase der Erkrankung einen positiven Effekt zeigen, scheint ein Behandlungsstart in dieser Phase entscheidend (Comi und Mitarbeiter 2001; Jacobs und Mitarbeiter 2000; Frohman und Mitarbeiter 2006; Pittock und Mitarbeiter 2006; Kappos L 2007, Tintoré M 2009). Mit dem zunehmenden pathophysiologischen Verständnis zeigt sich, dass die Multiple Sklerose eine entzündlich bedingte

Axon- /Neurondegeneration ist. Da dieser axonalen Schaden vermutlich in der frühen auch subklinisch verlaufenden Krankheitsphase gesetzt wird, gewinnt die frühe immunmodulatorische Behandlung an Bedeutung (Kuhlmann und Mitarbeiter 2002; Gold und Mitarbeiter 2007). Es ist somit wichtig zu klären, ob, wann und bei Vorliegen welcher prädiktiven Faktoren sich aus einem klinisch isolierten Symptom eine MS entwickelt und besonders unter welchen Umständen eine frühe Behandlung anzuraten ist. Gerade das Wissen und die weitere Entwicklung der Erkrankung sind für die Betroffenen entscheidend für viele Zukunftsfragen (Linker und Mitarbeiter 2008).

2.2 Neuritis nervi optici

Die Neuritis nervi optici (NNO) ist eine akute Entzündung des Sehnerven, aus der sich im Verlauf in einem hohen Prozentsatz eine Multiple Sklerose (MS) entwickelt und die umgekehrt bei ca. 20% der MS-Patienten als Erstsymptom auftritt (Frohman und Mitarbeiter 2005, Beck 2005; Balcer LJ 2006). Sie kann jedoch auch eine isolierte Erkrankung bleiben. In einer schwedischen Arbeit hat sich eine Inzidenz der monosymptomatischen Opticusneuritis von 1,46 pro 100 000 Einwohner gezeigt (2,28 für Frauen und 0,59 für Männer), welches im Vergleich zu bisher vorliegenden Daten eine relativ niedrige Inzidenz darstellt (Ya-Ping und Mitarbeiter 1998). In einem ophthalmologischen Vortrag der Universität Freiburg ist eine Inzidenz von vier pro 100 000 Einwohner pro Jahr beschrieben (Lagrèze und Mitarbeiter 2006).

In diesem Abschnitt soll die Darstellung der Einteilung und der klinischen Symptomatik der akuten Neuritis nervi optici erfolgen.

2.2.1 ophthalmologische Einteilung

Ophthalmologisch wird die NNO in verschiedene Formen unterteilt. Die häufigste Form des Erwachsenenalters ist mit ca. 65% die Retrobulbärneuritis (RBN). Sie ist ophthalmoskopisch durch eine unveränderte Papille charakterisiert, histologisch zeigt sich eine Demyelinisierung des Nervus opticus.

Bei der Papillitis sind eine Papillenschwellung, Obliteration der physiologischen Exkavation und Glaskörperzellen nachweisbar. Sie ist die häufigste Form im Kindes- und Jugendalter, manifestiert sich jedoch auch im Erwachsenenalter.

Die Neuroretinitis geht mit einer Papillitis und einem Makulastern einher. Sie hat die niedrigste Inzidenz und zeigt selten eine Demyelinisierung (UK Zettl und Mitarbeiter 2001).

2.2.2 Klinik einer Neuritis nervi optici

Klinisch manifestiert sich die NNO mit einer akut auftretenden Sehschärfenreduktion. Diese hält über Tage an und ist meist einseitig lokalisiert. Sie geht mit einer Minderung der Farbwahrnehmung, Verdunklung des Gesichtsfeldes und einem zentralen Skotom einher. Bei der häufig einseitigen Erkrankung ist ein afferenter Pupillendefekt nahezu obligat (Ziemssen 2006). In ca. 90% der Fälle ist die NNO schmerzhaft (Matthews 1998). Die Schmerzen werden im Auge lokalisiert, retroorbital, supraorbital oder als Gesichtsschmerz beschrieben und können das einzige Symptom einer NNO sein.

Das Erkrankungsalter liegt typischerweise zwischen 18 und 45 Jahren. Als atypische Verlaufsformen werden beidseitiger Befall, Erkrankungsalter jünger als 18 oder älter als 45 Jahre, keine Besserung der Symptome nach ungefähr vier Wochen und eine initial atrophe Papille sowie das Vorliegen eines vertikalen hemianopen Gesichtsfeldausfalles bezeichnet. Nach Erkrankung an einer typischen Neuritis nervi optici treten in den nächsten 10-13 Jahren Rezidive einer NNO in mindestens einem Auge bei ca. 24% der Patienten auf, welche zu keinem Zeitpunkt die Diagnose einer Multiplen Sklerose erhalten. Bei Patienten, welche an einer MS erkranken oder zum Zeitpunkt der NNO schon die Diagnose einer MS erhalten haben liegt das Rezidivrisiko bei ca. 48% (Beck und Mitarbeiter 2004).

2.2.3 Diagnose

Zur Diagnosestellung einer Neuritis nervi optici werden die typische klinische Beschreibung der Symptome, die Bestimmung des Visus und die Durchführung visuell evozierter Potentiale genutzt. Es handelt sich hierbei

um eine elektrophysiologische Untersuchung mit deren Hilfe die Leitfähigkeit und damit die Funktionsfähigkeit der Sehnerven getestet werden kann. Bei der Untersuchung betrachtet der Patient ein Schachbrettmuster dessen Farben in Sekundenabständen ihre Farben ändern (schwarz wird weiß, weiß wird schwarz). Die dadurch ausgelösten Potentiale werden an der hinteren Großhirnrinde (okzipitalen Kortex), dem verarbeitenden Teil des zentralen Nervensystems, abgeleitet und bezüglich ihrer Wellenhöhe (Amplitude) und der Laufzeit (Latenz) ausgewertet. Lässt sich nach 100 Millisekunden ein positives Signal ableiten (p100) liegt eine normale Latenz vor. Ist diese Zeit verlängert, spricht dies für einen demyelinisierenden Schaden des Nerven. Das abgeleitete Potential sollte eine Amplitudenstärke von 10 Mikrovolt aufweisen. Bei isolierter Amplitudenminderung ist an eine toxische Schädigung zu denken. Ist die Amplitude gemindert und gleichzeitig die Latenz verlängert, spricht der Befund für einen axonalen Schaden des Nerven.

In den bei hospitalisierten Patienten häufig initial abgeleiteten visuell evozierten Potentialen (VEP) zeigt sich in vielen Fällen eine Amplitudenminderung und eine Latenzverzögerung. Mit dieser Untersuchung lässt sich der Schaden des Nervus opticus objektivieren und im Verlauf kontrollieren.

Wird bei Patienten mit einer Neuritis nervi optici eine Magnetresonanztomographie durchgeführt, zeigt diese bei akuter Entzündung in der T2 Wichtung ein hyperintenses Signal entlang des Sehnerven und nach Kontrastmittelgabe eine pathologische Anreicherung in der T1 Wichtung.

Eine wichtige Differentialdiagnose der Neuritis nervi optici sowie einer klinisch isolierten Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose ist die Neuromyelitis optica (NMO), dem Erstbeschreiber nach auch Devic-Syndrom genannt. Es ist eine erworbene demyelinisierende Erkrankung des Zentralen Nervensystems. Sie ist charakterisiert durch die klinischen Zeichen einer Optikusneuritis und einer Myelitis transversa. Dabei kommt es zu einer Para- bzw. Tetraparese, sensiblen Ausfallerscheinungen und Störungen des Blasen-Mastdarms. In der zentralen Bildgebung lässt sich mittels MRT eine entzündliche Reaktion des Nervus opticus sowie eine Auftreibung des Myelons mit Kontrastmittelverstärkung im Bereich des

Halsmarkes darstellen. Im Serum können hoch spezifische Autoantikörper (NMO-IgG) gegen den Aquaporinkanal 4 nachgewiesen werden (Zettl UK 2001, Haase CG 2001; Wingerchuk DM 2008). Weitere durch augenärztliche Untersuchung auszuschließende Differentialdiagnosen sind die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) und die Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie. Beides geht wie die NNO mit einer akuten einseitigen Visusminderung einher. Die weiteren ophthalmoskopische Befunde und der Verlauf der Erkrankung ermöglichen jedoch die Unterscheidung zur NNO.

2.2.4 Behandlung

Behandelt werden kann die Neuritis nervi optici mit der intravenösen Gabe von hochdosierten Kortikosteroiden. In der Regel verbessert diese Behandlung die Ausfälle in den ersten 30 Tagen deutlich, wenn auch nicht immer. Die Rückfallrate wird in den ersten 36 Monaten nach Neuritis nervi optici tendenziell reduziert, jedoch ohne statistische Signifikanz (Brusaferri und Mitarbeiter 2000). Zusätzlich reduziert die Behandlung die Rate der Entwicklung einer MS in den ersten zwei Jahren nach der Erkrankung. Dieser Effekt ist allerdings statistisch bei fünf Jahren Nachbeobachtung nicht mehr nachweisbar (Beck und Mitarbeiter 1997 und 2004; Arnold AC 2005). Der Visus verbessert sich nach Behandlung oft deutlich, viele Patienten beschreiben jedoch auch Jahre nach Erkrankung Symptome wie Nebelsehen, Farbabschwächung oder Schmerzen bei der Augenbewegung. Bei Vorliegen einer typischen Neuritis nervi optici und Ausschluss einer chronisch entzündlichen ZNS-Erkrankung kann nach den aktuellen Leitlinien des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschland e.V. und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. aus dem Jahr 2007 auf eine Behandlung verzichtet werden (Leitlinie Nr. 30, Neuritis nervi optici 2007; Beck und Mitarbeiter 1993).

2.3 Multiple Sklerose und Neuritis nervi optici

Im folgenden Kapitel soll der Zusammenhang zwischen einer akuten Neuritis nervi optici und der Entwicklung einer chronisch entzündlichen Erkrankung des zentralen Nervensystems im Sinne einer Multiplen Sklerose anhand der aktuellen Studien dargestellt werden. Ein Verständnis des Zusammenhanges und die sich daraus ergebende enge Zusammenarbeit zwischen Ophthalmologen und Neurologen ist in der heutigen Zeit von hoher Bedeutung, da es zunehmend gut informierte Patienten gibt und die Behandlungsmöglichkeiten in der Frühphase der Erkrankung an einer MS vielfältig sind (Söderström und Mitarbeiter 2001).

2.3.1 Studienlage

Die Manifestation einer Multiplen Sklerose in Form einer NNO ist schon seit den Arbeiten des Berliner Augenarztes Uhthoff gut bekannt (Uhthoff 1890). Im Laufe einer MS kommt es in bis zu 80% zu einer Entzündung des Sehnerven (Balcer LJ 2006). Typisches Erstsymptom ist sie in ca. 20% der Fälle (s.o.).

Das Risiko, nach einer isolierten NNO eine MS zu entwickeln, wurde nach epidemiologischen Studien bis Mitte der 80iger Jahre mit 11,5% bis 85% angegeben (Kurland und Mitarbeiter 1966; Kurtzke 1985). Diese erheblichen Unterschiede haben eine Reihe von Gründen: Studiendesign, Einschlusskriterien, Größe der Patientenkollektive, Nachbeobachtungszeiten, Unterschiede im klinischen Prozedere sowie unterschiedliche Diagnosekriterien einer Multiplen Sklerose.

Für eine Ende der 80iger Jahre veröffentlichte Arbeit sind 60 Patienten (42 Frauen und 18 Männer), welche in den Jahren 1966-1972 an einer isolierten Opticusneuritis erkrankt sind, über 15 Jahre (Frauen im Mittel 14,7 und Männer 15,2 Jahre) hinsichtlich der Entwicklung einer MS nachbeobachtet worden. Angewendet wurden die Diagnosekriterien nach Perkin und Rose mit der Unterscheidung in *keine*, *definitive*, *wahrscheinliche* und *mögliche* MS. Das Durchschnittsalter bei initialer Erkrankung an einer NNO liegt im Mittel bei 33,1 Jahren, wobei Frauen insgesamt früher erkrankt sind (mittleres Erkrankungsalter 30,2 Jahre) als Männer (39,7 Jahre). Untersucht

wurde der Einfluss des Geschlechtes, des Alters bei Erkrankung und der erneuten Erkrankung an einer NNO. Insgesamt haben im Beobachtungszeitraum 69% der Frauen die Diagnose MS erhalten, im Gegensatz zu 33% der beobachteten Männer. Damit ließ sich ein signifikant höheres Risiko für Frauen darstellen. Für das Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung an einer NNO und das Auftreten einer erneuten NNO ließ sich kein signifikanter Risikoanstieg bezüglich der Entwicklung einer MS nachweisen (Rizzo JF 1988).

In einer Studie aus Minnesota mit einem Inzidenzkollektiv von 156 Patienten (107 Frauen und 49 Männer) haben nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,8 Jahren insgesamt 81 (51,9%) Patienten die Diagnose einer MS erhalten. Die angewandten Diagnosekriterien nach Poser erlaubten bei 74 Patienten (91%) die Diagnose einer klinisch sicheren MS, bei drei (3,7%) eine laborgestützt sichere MS und bei vier (4,9%) Patienten die Diagnose einer klinisch wahrscheinlichen MS. In diese Zahlen sind Patienten aufgenommen, welche schon zum Zeitpunkt der NNO weitere neurologische Symptome geboten haben, die die Diagnose einer MS wahrscheinlich machen. 95 Patienten sind weiter beobachtet worden, da sie zum Zeitpunkt der Erkrankung an einer NNO keine weiteren neurologischen Symptome berichteten. Es sind 67 Frauen und 28 Männer, von denen nach 10 Jahren 39% die Diagnose einer MS erhalten hatten, nach 20 Jahren 49% und nach 30 Jahren 54% der Patienten. Es ließ sich in dieser Untersuchung kein signifikanter Einfluss des Alters zum Erkrankungszeitpunkt, des Geschlechtes, des Visus, der Jahreszeit zum Zeitpunkt der NNO, des Monats und der übrigen ophthalmologischen Parameter auf das Risiko an einer MS zu erkranken, nachweisen. Liquoruntersuchungen und bildgebende Verfahren sind nicht durchgeführt worden (Rodriguez M 1995).

In der neueren Literatur werden Konversionsraten von 28% (Jacobs und Mitarbeiter 1997) bis 40% (Opticus Neuritis Study Group 1997 und 2003; Nilsson und Mitarbeiter 2005) beschrieben. Liquoruntersuchungen sind nicht für alle Studien durchgeführt worden. Durchgeführt und ausgewertet wurden sie von folgenden Autoren: Söderström und Mitarbeiter 1998, Tumani und Mitarbeiter 1997, Jin und Mitarbeiter 2003, Ghezzi und Mitar-

beiter 1998, Nilsson und Mitarbeiter 2005, Jacobs und Mitarbeiter 1997 sowie von Lim und Mitarbeiter 2004. Dabei sind die Ergebnisse bezüglich der Aussagekraft der Liquoruntersuchungen unterschiedlich. Söderström und Mitarbeiter sowie Tumani und Mitarbeiter betonen die hohe Sensitivität in der Vorhersage der Entwicklung einer MS bei pathologisch verändertem Liquor. Dahingegen konnten andere Studien keinen signifikanten Unterschied der Konversionsraten mit und ohne pathologischen Liquor zeigen (Ghezzi und Mitarbeiter 1998 und 2000). Es sind in einigen Arbeiten noch zusätzliche Untersuchungen des Liquors auf geirnspezifische Proteine (brain-specific proteins; Lim und Mitarbeiter 2004) und virusspezifische Antikörper (MRZ, Tumani und Mitarbeiter 1997) erfolgt.

MRT Untersuchungen zum Zeitpunkt der Erkrankung an einer NNO sind in den größten Teil der bisherigen Studien eingegangen. Die Studiengröße variiert von 50 Patienten nach einer isolierten NNO in der Arbeit von Nilsson (2005) und 388 Patienten in der Arbeit der Optic Neuritis Study Group. Auch die Beobachtungszeiten sind sehr unterschiedlich, wobei in der Arbeit von Tumani im Mittel vier Jahre nachbeobachtet wurde (Tumani und Mitarbeiter 1997), in der Arbeit von Nilsson bis zu 31 Jahre (Nilsson und Mitarbeiter 2005).

Ghezzi und Mitarbeiter werten Daten von 102 Patienten (72 Frauen und 30 Männer) mit einer isolierten NNO aus. Das mittlere Alter zum Erkrankungszeitpunkt liegt bei 29,2 Jahren. Die Nachbeobachtungszeit beträgt mindestens vier, im Mittel 6,3 Jahre. Alle Patienten hatten spätestens sechs Monate nach Erkrankung eine MRT und eine Untersuchung der visuell evozierten Potentiale durchführen lassen. Die Klassifizierung der MRT Läsionen erfolgte in dieser Arbeit nach Paty (s.o.). Dabei kamen bei 71 Patienten (70%) mindestens eine Läsion zur Abbildung, bei 61 Patienten (60%) waren Läsionen nachweisbar, welche stark auf eine MS hinweisen (strongly suggestive). 94 Patienten ließen eine Lumbalpunktion durchführen, es waren bei 51 Patienten (54%) Hinweise für eine intrathekale IgG Synthese nachweisbar, wobei kein Unterschied zwischen dem Nachweis oligoklonaler Banden und einem erhöhtem IgG-Index ($>0,7$) gemacht wurde. Von diesen 51 Patienten hatten 11 (11,7%) ein unauffälliges MRT. Die

Diagnose einer Multiplen Sklerose erhielten 37 der 102 Patienten (36%) nach einem mittleren Zeitintervall von 2,3 Jahren nach initialer Erkrankung an einer NNO. Die Diagnose einer klinisch sicheren MS wird von den Autoren nach einem zweiten klinischen Schub gestellt, wobei eine erneute NNO nicht als Schub gewertet wird. Das Risiko eine MS zu entwickeln wurde auf die Nachbeobachtungsjahre aufgeschlüsselt, es beträgt in den ersten zwei Jahren 13%, nach vier Jahren 30%, nach sechs Jahren 37% und nach 8 bis 10 Jahren 42%. Das Risiko ist unabhängig vom Geschlecht, dem Alter und der Jahreszeit zum Zeitpunkt der NNO. Dahingegen ist der Nachweis von MS- typischen Läsionen in der initialen MRT Untersuchung ein starker prädiktiver Faktor hinsichtlich der Entwicklung einer Multiplen Sklerose. 37 von 71 Patienten (52%) mit MS- typischen Läsionen entwickelten eine MS, wohingegen kein Patient mit einem unauffälligen MRT eine MS entwickelte. Es zeigte sich in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied in den Konversionszahlen zwischen den Patienten mit intrathekaler IgG Synthese und Patienten mit normalen Liquor. So zeigen diese Ergebnisse die pathologischen MRT-Veränderungen als stärksten prädiktiven Faktor für die Entwicklung einer MS nach einer isolierten NNO. Die mittlere Dauer bis zur Diagnose einer MS betrug 2,3 Jahre. Der mittlere EDSS bei Patienten welche eine MS entwickelten betrug 2,2 nach 6,2 Jahren.

In der Arbeit von Nilsson und Mitarbeitern (2005) mit dem längsten Beobachtungszeitraum von 31 Jahren geht es ebenfalls um die Frage nach prädiktiven Faktoren, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer MS nach einer isolierten Optikusneuritis beeinflussen. In dieser Arbeit sind 43 Patienten ausgewertet worden, die in den Jahren 1969-81 an einer Optikusneuritis erkrankt waren und die in ihren ersten 7 bis 18 Beobachtungsjahren nicht die Diagnose einer MS erhalten haben. In die erste Studie der genannten Autoren wurden ursprünglich 86 Patienten eingeschlossen, von denen 33 eine MS entwickelten und drei verstarben. Für die Diagnose einer klinisch sicheren MS ist ein zweiter klinischer Schub und objektive Zeichen einer neuen Läsion gefordert. Es wurde somit das diagnostische Schema nach Poser angewandt. Eine erneute NNO wurde nicht als Schub gewertet. Von den nach 7 bis 18jähriger Beobachtungszeit mit einer

isolierten NNO in der Studie verbliebenen Patienten entwickelte einer in den folgenden zehn Jahren eine MS. Die übrigen 42 Patienten sind im Mittel 26 Jahre (Minimum 19, Maximum 31) beobachtet worden und haben im Verlauf keine weiteren neurologischen Symptome gezeigt. Insgesamt haben also 34 von 86 Patienten (40%) nach einer isolierten NNO eine MS entwickelt, wobei die meisten in den ersten drei bis fünf Jahren erkrankten und nach fünfzehn Jahren keine neuen MS Diagnosen mehr gezählt wurden. Als entzündliche Liquorveränderungen werden hier die mononukleäre Pleozytose und/oder oligoklonale Banden gewertet. In Auswertung der gesamten Beobachtungszeit und der ursprünglich eingeschlossenen 86 Patienten zeigt sich ein signifikanter Risikoanstieg bei pathologischem Liquor. Als pathologisch ist der Liquor bei erhöhter Zellzahl und/oder oligoklonaler Banden in 56 Fällen (65%) gewertet worden. Dabei liegt das 15-Jahresrisiko für die Entwicklung einer MS bei pathologischem Liquor zum Zeitpunkt der NNO bei 49% im Gegensatz zu 23% ohne Nachweis pathologischer Veränderungen. Es lässt sich kein signifikanter Einfluss des Alters zum Zeitpunkt der NNO nachweisen, das Risiko in der Gruppe bis 25 Jahre ist jedoch tendenziell erhöht. Ein ebenfalls tendenzieller Risikoanstieg zeigt sich bei der Erkrankung an einer NNO in den Wintermonaten. Für die NNO Fälle dieser Studie liegen zum Zeitpunkt der Ersterkrankung keine MRT Untersuchungen vor, jedoch konnten 30 von 42 Patienten, die zunächst nicht die Diagnose einer MS erhalten hatten, mittels MRT nachuntersucht werden. Bei 67% zeigten sich in der T2 Wichtung mindestens zwei Läsionen die auf eine Demyelinisierung schließen lassen, ohne je klinisch manifest geworden zu sein. Bei keiner der Läsionen ließ sich eine Kontrastmittelanreicherung nachweisen. Pathologische MRT Läsionen fanden sich häufiger bei Patienten mit entzündlichen Liquorveränderungen (14/16) als bei Patienten mit normalem Liquor (6/14) zum Zeitpunkt der NNO. Die Veränderungen in den durchgeführten MRT Untersuchungen erfüllen in 19 von 30 Fällen die Kriterien nach Paty und Mitarbeiter (s.o.), in keinem Fall die Kriterien nach Barkhof (1997) und in neun Fällen die nach Tintoré modifizierten Kriterien. Bei 19 Patienten gab es eine Vergleichsaufnahme, welche im Mittel 13,5 Jahre zurück lag. In 15 Fällen waren keine Veränderungen sichtbar, in einem Fall waren mehr Läsionen nachweisbar.

Bei zwei Patienten die initial ein unauffälliges MRT hatten, zeigten sich in der erneuten Untersuchung subcorticale Läsionen. Wäre in dieser Arbeit das diagnostische Schema für die Diagnosestellung einer MS nach McDonald angewandt worden (ein Schub, objektiv klinischer Nachweis einer Läsion, Dissemination im Raum und Zeit gezeigt durch zeitlich auseinander liegende MRT Untersuchungen), hätte ein weiterer Patient die Diagnose erhalten, ohne ein weiteres klinisches Symptom 31 Jahre nach der akuten NNO.

Die Bedeutung der Liquoruntersuchung zeigt in besonderem Maße die Arbeit von Tumani (Tumani und Mitarbeiter 1998). Die Autoren vergleichen drei Gruppen von Patienten bezüglich pathologischer Liquorbefunde und MRT Befunde. Die erste Gruppe schließt 26 Patienten mit einer klinisch sicheren MS ein, die zweite Gruppe beinhaltet 36 Patienten, die zum Beobachtungsbeginn an einer isolierten NNO erkrankt waren und in der dritten Gruppe befinden sich 22 gesunde Probanden. Die Bestimmung der intrathekalen IgG- Synthese erfolgte über die Ermittlung des IgG- Index (pathologisch $>0,7$), Bestimmung der IgG- Syntheserate (pathol. $>3,3$ mg/24std) und die Berechnung des IgG LOC (pathol. $>0,1$ md/dL). Oligoklonale Banden wurden als positiv gewertet, wenn mindestens zwei Banden ausschließlich im Liquor nachweisbar waren. Zusätzlich wurden spezifische Antikörper gegen Masern, Röteln und Varizella zoster bestimmt (MRZ Reaktion), welche in den zugrunde liegenden Arbeiten als spezifischer Marker für das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung angesehen wird. Die Beobachtungszeit der Patienten in der Gruppe nach NNO betrug bei dieser Studie vier Jahre. Weitere Faktoren (Alter, Geschlecht, Jahreszeit) sind nicht untersucht worden. Bei 28 Patienten (77,8%) der an einer isolierten NNO erkrankten Patienten (36 Patienten) ist ein MRT durchgeführt worden. Hier ließen sich in 13 Fällen MS- typische Veränderungen nachweisen. 86% der Patienten boten mindestens einen pathologischen Parameter. Der Nachweis oligoklonaler Banden korreliert mit dem Vorliegen pathologischer MRT Veränderungen, stärker ist die Korrelation für den Nachweis einer pathologischen MRZ- Reaktion und pathologischen MRT Veränderungen. Die sensitivsten Indikatoren für das Vorliegen einer ent-

zündlichen ZNS Veränderung sind in absteigender Reihenfolge der Nachweis oligoklonaler Banden und die pathologische MRZ- Reaktion. 50% der 36 Patienten haben im Nachbeobachtungszeitraum eine MS entwickelt (15 Patienten klinisch sichere MS, drei Patienten klinisch wahrscheinliche MS). Als Diagnoseschema wurden die Kriterien nach Poser angewandt. In 17 Fällen waren entweder pathologische Veränderungen im MRT oder intrathekales IgG nachweisbar. Dabei hatte als einzelner Test der Nachweis oligoklonaler Banden die höchste diagnostische Sensitivität. Die höchste Spezifität als einzelner Test liefern die pathologische MRZ-Reaktion und der Nachweis MS- typischer MRT Veränderungen. Der Nachweis der pathologischen MRT Veränderungen ist mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung einer MS assoziiert. Den stärksten negativen Vorhersagewert haben die MRZ- Reaktion und der fehlende Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor (Tumani und Mitarbeiter 1998).

Aus dem gleichen Jahr stammt eine Arbeit von Söderström (Söderström und Mitarbeiter 1998), welche 147 Patienten (118 Frauen und 29 Männer) mit einer isolierten NNO aus den Jahren 1990-1995 einschließt. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 34 Jahre. Bei 116 Patienten wurde eine MRT Untersuchung durchgeführt, als Einteilung pathologischer Veränderungen sind MS- typische Läsionen gezählt worden. Keine Läsionen wurden bei 41 (35%) Patienten, eine bis zwei Läsionen bei 11 (9%) Patienten, drei bis zehn Läsionen bei 30 (26%) Patienten und mehr als zehn Läsionen bei 34 (29%) Patienten gezählt. Somit boten insgesamt 64 (55%) der Patienten drei oder mehr MS- typische Läsionen und erfüllen die Kriterien nach Paty, wonach die MRT Veränderungen stark auf eine MS hinweisen. Bei 143 Patienten sind Liquoruntersuchungen durchgeführt worden. Bei 103 Patienten sind oligoklonale Banden nachweisbar (bei 85 von 115 Frauen und bei 18 von 28 Männern). Bei 58 Patienten war zusätzlich ein erhöhter IgG-Index nachweisbar. Zusätzlich sind bei 146 Patienten HLA Genotypisierungen vorgenommen worden, wobei bei 68 Patienten der MS assoziierte Dw2 Haplotyp nachgewiesen wurde. Es wurde eine Sensitivität von 57%, eine Spezifität von 59% und ein positiver Vorhersagewert von 44% berechnet. Somit scheint dieser Parameter keine zusätzliche klinisch

relevante Information geben zu können. Es konnte eine starke Korrelation zwischen dem Nachweis pathologischer MRT Veränderungen und dem Nachweis oligoklonaler Banden gezeigt werden. Nur vier Patienten mit pathologischem MRT hatten einen unauffälligen Liquorbefund. Im Gegensatz dazu hatten 27 von 87 Patienten mit oligoklonalen Banden im Liquor weniger als drei MS-typische Läsionen. Bei 22 Patienten mit unauffälligem MRT ließen sich oligoklonale Banden im Liquor nachweisen. Insgesamt haben 53 (36%) der nachbeobachteten Patienten eine MS entwickelt (43 der 118 Frauen und 10 der 29 Männer). Die mittlere Zeit bis zur Diagnose einer MS betrug 428 Tage (1,2 Jahre) bei einer Nachbeobachtungszeit von im Mittel 2,1 Jahre (10 bis 2133 Tage). In den Auswertungen zeigt sich, dass der Nachweis oligoklonaler Banden eine hohe Sensitivität von 96% bei einer moderaten Spezifität von 42% und einen positiven Vorhersagewert von 49% zeigt. Im Gegensatz dazu hat ein pathologisches MRT eine geringere Sensitivität (85%) bei höherer Spezifität (65%) und einen positiven Vorhersagewert von 63%. Sieben Patienten mit weniger als drei MRT Läsionen entwickelten eine MS. Zwei Patienten mit unauffälligem Liquor entwickelten eine MS, beide zeigten initial mehr als 10 MS-typische Läsionen im MRT. Insgesamt haben 38 von 60 (63%) Patienten, welche sowohl mehr als drei Läsionen im MRT als auch oligoklonale Banden im Liquor hatten, die Diagnose einer MS erhalten. Dahingegen hat keiner der 25 Patienten, welche weniger als drei Läsionen in der MRT Untersuchung und keine oligoklonalen Banden im Liquor hatten, eine MS entwickelt. Bei den durchgeführten Analysen zeigte sich, dass 50% der Patienten mit oligoklonalen Banden nur im Liquor nach 2,7 Jahren die Diagnose einer MS erhalten haben, bei Patienten mit mehr als drei MRT-Läsionen wurde die Diagnose im Mittel 1,6 Jahre früher (nach 1,1 Jahre) gestellt. Bei den 60 Patienten mit pathologischem Befund für beide Parameter wurde bei 50% der Patienten die Diagnose nach einem Jahr gestellt.

Seit den frühen 90iger Jahren beschäftigt sich eine amerikanische Arbeitsgruppe mit der Frage nach der Effizienz und Sicherheit sowie den Langzeitfolgen der intravenösen Prednisolonbehandlung versus der oralen Prednisolongabe versus oraler Placebogabe bei einer zunächst isolierten

Neuritis nervi optici und in der Nachbeobachtung mit dem Risiko, die Diagnose einer Multiplen Sklerose zu erhalten (Cleary und Mitarbeiter 1993). In einer Arbeit dieser Optic Neuritis Study Group (2003) mit der bisher größten Fallzahl zeigt sich ein 10-Jahresrisiko für die Konvertierung von einer isolierten NNO in eine MS von 38%. Es sind insgesamt 388 Patienten eingeschlossen, die in den Jahren 1988-1991 an einer akuten NNO erkrankt waren. Für die Auswertung der Zahlen nach 10 Jahren Nachbeobachtung (im Mittel 11,5) sind 336 Patienten eingegangen. Das mittlere Alter betrug bei Erkrankungsbeginn 31,7 Jahre. 145 der in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten im Verlauf die Diagnose einer MS, im Mittel drei Jahre nach der Erkrankung an einer NNO. Die Diagnose wurde nach einem erneuten klinischen Schub gestellt. Es wurden keine Liquoruntersuchungen durchgeführt. Es sind jedoch MRT Untersuchungen und differenzierte ophthalmologische Untersuchungen erfolgt. Die Autoren zeigen, dass die Entwicklung einer MS eng assoziiert ist mit dem Nachweis von mindestens einer MS-typischen Läsion in der T2 gewichteten MRT, wobei der Nachweis von mehr als einer Läsion das Risiko nicht weiter erhöht. In 80% der Fälle hatte sich mindestens eine typische Läsion darstellen lassen. Das 10-Jahresrisiko für die Entwicklung einer MS beträgt in dieser Gruppe von 160 Patienten 56% im Gegensatz zu 22% der 191 Patienten bei denen initial keine Läsionen nachweisbar waren. Bei den Patienten ohne pathologische Veränderungen in der MRT beeinflussen weitere Faktoren das Risiko eine MS zu entwickeln signifikant. So sind das männliche Geschlecht und der ophthalmoskopische Nachweis einer Papillenschwellung mit einem niedrigeren Risiko assoziiert. Kein Patient aus dieser Gruppe der zusätzlich eine schmerzlose NNO, einen totalen Visusverlust, eine ausgeprägte Papillenschwellung oder Hämorrhagien der Retina zeigte (subsummiert unter „atypischen Verlauf“ einer Optikusneuritis), entwickelte im Verlauf eine MS. 179 Patienten der Gruppe ohne initiale Läsionen in der MRT boten im Verlauf keine weiteren neurologischen Symptome und keine NNO im anderen Auge. Das Risiko dieser Gruppe im weiteren Verlauf eine MS zu entwickeln liegt bei 20%. In der Gruppe mit pathologischen MRT Veränderungen konnten die Autoren keine weiteren Faktoren zeigen, die signifikanten Einfluss auf das Risiko

der Entwicklung einer MS haben. In einer letzten Auswertung 15 Jahre nach Erkrankung an einer NNO ließen sich die beschriebenen Ergebnisse bestätigen. Es zeigt sich jedoch eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 50% 15 Jahre nach einer isolierten NNO die Diagnose einer MS zu erhalten (Beck und Mitarbeiter 2003, 2004 und 2008). Daten über die Gruppe der Patienten, welche im Verlauf der 10 Jahre Nachbeobachtungszeit die Diagnose MS erhalten haben, sind in einer weiteren Arbeit ausgewertet worden. Hierbei lag der Schwerpunkt auf der Frage, welchen Verlauf eine MS nimmt, wenn sie sich in der Folge einer NNO entwickelt hat. Es sind dafür 111 Patienten eingeschlossen worden, von denen 50% in den 12 Monaten nach Diagnosestellung keinen weiteren Schub erlitten haben (replapsing stable), 33% mit Schüben in den folgenden 12 Monaten mit vollständiger Remission, 9% mit Progression ohne Schübe in den folgenden 12 Monaten und 7% mit Progression in den 12 Monaten vor der Diagnosestellung ohne erneute Schübe oder Verschlechterung. Die neurologische Beeinträchtigung war bei 73 Patienten mild (EDSS <3), bei 22 Patienten moderat (EDSS 3.0-5.5) und bei 16 Patienten schwer (EDSS >6). Diese Beeinträchtigung ist statistisch unabhängig von der Anzahl der in der initial durchgeführten MRT Untersuchung dargestellten MS- typischen Läsionen (Optic Neuritis Study Group 2004). Es konnte gezeigt werden, dass bei 65% der Patienten auch nach 10-12 Jahren Nachbeobachtung ein EDSS von <3 vorliegt. Dabei hatte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied darstellen lassen, wenn bei initialer Erkrankung an der NNO im durchgeführten MRT MS- typische Läsionen nachweisbar waren oder nicht (Beck und Mitarbeiter 2004). Im Rahmen weiterer Nachbeobachtungen sind 108 Patienten (22% Männer und 78% Frauen), welche nach einer isolierten NNO im Laufe von im Mittel 12,2 Jahren nicht die Diagnose einer MS erhalten haben, eingeschlossen worden. Es sind Vergleichs- MRT Untersuchungen durchgeführt worden. Von 61 (56%) Patienten mit unauffälligem MRT ließen sich bei 27 (44%) Patienten mindestens eine neue MS- typische Läsion darstellen. Somit blieben 34 Patienten (56%) ohne den klinischen und bildgebenden Nachweis weiterer demyelinisierender Aktivität. Waren schon initial Läsionen nachweisbar, kamen in 74% (26/35 Patienten) neue Läsionen hinzu (Optic Neuritis Study Group 2004).

Eine etwas kleinere Patientenanzahl von 76 Patienten ist von der gleichen Arbeitsgruppe (Optic Neuritis Study Group) auf die Bedeutung der Liquorbefunde untersucht worden. Der Nachweis oligoklonaler Banden erhöht das Risiko, innerhalb der fünf Nachbeobachtungsjahre nach einer Optikusneuritis, die Diagnose Multiple Sklerose zu erhalten. Die Aussagekraft scheint stärker, wenn das MRT zum Zeitpunkt der NNO keine typischen Veränderungen zeigt (Rolak und Mitarbeiter 1996; Cole und Mitarbeiter 1998).

In der schwedischen Arbeit von Jin YP und Mitarbeitern (2003) geht es ebenfalls um die Bewertung der Risikofaktoren, die Einfluss auf die Konvertierungszahlen nach einer isolierten NNO haben. Es sind insgesamt 115 Patienten (93 Frauen und 22 Männer) ausgewertet worden. Zur Diagnosestellung wurden die Kriterien nach Poser angewandt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,8 Jahre. Es zeigt sich, dass bei Nachweis oligoklonaler Banden, eines IgG-Index $>0,7$, einem Erkrankungsbeginn in der Zeit von Januar bis März und einem Erkrankungsalter jünger als 35 Jahre das Risiko nach einer isolierten NNO an einer MS zu erkranken signifikant steigt. Dahingegen hat das Geschlecht, das Ausmaß des initialen Visusverlustes und das Vorhandensein einer Pleozytose im Liquor keinen signifikanten Einfluss. Den stärksten prädiktiven Wert hat das Vorkommen von mindestens drei MS typischen Läsionen in der MRT Untersuchung und der Nachweis oligoklonaler Banden nur im Liquor. 48% der untersuchten Patienten mit dieser Befundkonstellation (drei oder mehr MRT Läsionen und oligoklonale Banden im Liquor) zum Zeitpunkt der NNO haben im Verlauf die Diagnose einer klinisch sicheren MS erhalten. Im Gegensatz dazu nur 23% der Patienten mit weniger als drei Läsionen und unauffälligem Liquor. Die Zahl der Patienten mit drei oder mehr MS Läsionen in der MRT und unauffälligem Liquorbefund ist für die statistische Aussage zu gering (zwei Patienten) (Jin YP 2003).

Eine im Vergleich sehr geringe Konversionsrate zeigt eine Arbeit aus Taiwan in der 109 Patienten (58 Frauen und 51 Männer) mit einer isolierten NNO retrospektiv untersucht worden sind. Die untersuchte Gruppe bietet mit einem mittleren Alter zum Zeitpunkt der NNO von 41,2 Jahren einen

recht hohen Altersdurchschnitt und mit 14,2% ein relativ niedriges 5 Jahres Risiko die Diagnose einer MS zu erhalten. Es sind insgesamt 5,2 Jahre nachbeobachtet worden (Lin und Mitarbeiter 2006).

Mit der Frage, ob sich das Risiko nach einer NNO die Diagnose einer MS zu erhalten von dem Risiko nach anderen klinisch isolierten Syndromen (Hirnstammsymptomen und Myelitis) die Diagnose zu erhalten unterscheidet, beschäftigt sich unter anderem die Arbeit von Tintoré und Mitarbeitern. Sie vergleichen Patienten mit unterschiedlichen klinisch isolierten Symptomen und zeigen, dass bei initial auffälligem MRT die Prognose unabhängig von der Erstmanifestation ist. Ein pathologisches MRT ist bei allen untersuchten Gruppen der stärkste Prädiktor, bei der isolierten NNO ist jedoch häufiger ein unauffälliges MRT zu beobachten (Tintoré M 2005).

3. Fragestellung

In der bisherigen Darstellung der aktuellen Studienlage zeigen sich bezüglich der Entwicklung einer Multiplen Sklerose nach einer isolierten Neuritis nervi optici Unterschiede, wobei sich in den Arbeiten ab den frühen 90iger Jahren bei mehr als 10 Nachbeobachtungsjahren einheitlichere Konvertierungszahlen von 40-50% abbilden lassen. Als stärkster prädiktiver Faktor hat sich der Nachweis pathologischer MS- typischer Veränderungen in der MRT Untersuchung zum Zeitpunkt der NNO herausgestellt. Weitere einflussreiche Faktoren, wie das Geschlecht, das Alter zum Erkrankungszeitpunkt oder die Vorhersagekraft pathologischer Liquorveränderungen werden in den Studien kontrovers diskutiert. Insgesamt stellt sich die Frage, ob eine NNO in einigen Fällen eine eigene Krankheitsentität ist, welche nicht als klinisch isoliertes Syndrom mit dem Risiko einer späteren Diagnosestellung einer MS zu sehen ist. Daraus folgend ergibt sich die in einigen Punkten ebenfalls kontroverse Diskussion, ob und wann eine immunmodulatorische Therapie bei einem klinisch isolierten Symptom (clinically isolated symptom; CIS) zu empfehlen und von ausreichend hohem Nutzen ist. Wie beschrieben ist der Effekt der bisher etablierten Therapie in der frühen Krankheitsphase am ausgeprägtesten (Jacobs 2000; Comi 2001). Welche Faktoren sprechen zum Erkrankungszeitpunkt für bzw. gegen ein erhöhtes Risiko, bzw. überhaupt dafür, im späteren Verlauf des Lebens die Diagnose einer MS zu erhalten? In der vorliegenden Arbeit sollen anhand der von mir erhobenen Thüringer Patientendaten folgende Fragen bearbeitet werden:

- Gibt es Faktoren, die zum Erkrankungszeitpunkt die Prognose einer MS mit größerer Wahrscheinlichkeit erlauben, als andere? Hat insbesondere das Geschlecht, das Alter zum Erkrankungszeitpunkt, der Monat der Erkrankung an einer NNO Einfluss auf das Risiko an einer MS zu erkranken?
- Ein besonderer Wert ist in den letzten Jahren auf die paraklinischen Daten gelegt worden. Es hat sich in den Studien gezeigt, dass der stärkste prädiktive Faktor pathologische Veränderungen in der MRT Untersuchung ist. So wird angenommen, dass MS- typische Verän-

derungen in der cranialen MRT zum Zeitpunkt der NNO mit einem höheren Risiko assoziiert sind, im weiteren Verlauf an einer MS zu erkranken. Es stellt sich die Frage, ob sich die in der Literatur angegebenen Werte an diesem Thüringer Patientenkollektiv reproduzieren lassen und mit welcher Sensitivität und Spezifität pathologische Veränderungen in der Bildgebung die Diagnose vorhersagen.

- Ein Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchungen liegt in der Liquordiagnostik. Die Bedeutung ist bei momentaner Studienlage unterschiedlich bewertet. Es wird angenommen, dass der Nachweis autochthoner IgG- Synthese mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist und eine hohe Sensitivität für das spätere Auftreten einer MS aufweist. Es soll untersucht werden, ob ein Unterschied zwischen Patienten mit dem Nachweis oligoklonaler Banden und Patienten mit dem Nachweis eines erhöhten IgG- Index besteht.
- Es wird vermutet, dass bei gleichzeitigem Nachweis von pathologischen MRT Veränderungen und dem Nachweis autochthoner IgG- Synthese das Risiko für die Entwicklung einer MS steigt.

4. Patienten und Methoden

Im folgenden Kapitel sollen die untersuchte Patientengruppe und die verwendeten klinischen und statistischen Methoden dargestellt werden.

4.1 Patienten

Die untersuchten Fälle sind Patienten des HELIOS- Klinikums Erfurt, einem Krankenhaus der Maximalversorgung in der thüringischen Landeshauptstadt. Die neurologische Abteilung hat insgesamt 64 Betten und ca. 2400 stationäre Fälle pro Jahr. Das Einzugsgebiet umfasst gut 2000 km² Fläche mit ca. 400 000 Einwohnern. Ungefähr die Hälfte der behandelten Fälle stammt aus der Stadt Erfurt (270 km² und 203 000 Einwohner). Die andere Hälfte ist aus den übrigen Teilen Thüringens, wobei die Landkreise Gotha und Sömmerda mit je ca. 11% etwas häufiger repräsentiert sind. Die Augenklinik des HELIOS- Klinikums Erfurt mit eigener Ambulanz ist, wie die neurologische Klinik, die einzige diese Fachdisziplin vertretende Klinik im beschriebenen Einzugsgebiet.

Für die Auswahl der Patienten sind zunächst Aktenstudien vorgenommen worden. Diese sind anhand der Entlassungsdiagnosen aus dem Diagnosesystem (Retrobulbärneuritis, Neuritis nervi optici, entzündliche ZNS- Erkrankung, Multiple Sklerose) der Klinik und aus den archivierten Entlassungsbriefen der neurologischen Klinik aus den Jahren 2000 bis 2005 ausgewählt worden. Im genannten Einzugsgebiet der Klinik sind in den ausgewählten fünf Jahren insgesamt 119 Patienten an einer akuten Neuritis nervi optici erkrankt, was einer Inzidenz von 5,9 pro Jahr pro 100 000 Einwohner entspricht. Als Einschlusskriterien sollte dies in allen Fällen anamnestisch die erste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems sein. Keiner der untersuchten Patienten sollte im Vorfeld Symptome einer chronisch entzündlichen Erkrankung des ZNS gezeigt, oder schon die Diagnose einer Multiplen Sklerose erhalten haben. Andere Ursachen wie toxische, vaskuläre, metabolische oder raumfordernde Prozesse sollten diagnostisch ausgeschlossen worden sein. Die Diagnose einer Neuritis nervi optici wurde durch einen Augenarzt und einen Neurologen gestellt und fußt auf der typischen Klinik einer akut aufgetretenen Visusminderung

auf einem Auge, Abschwächung der Farbwahrnehmung (insbesondere für Rot) und Schmerzen bei Augenbewegung. Ergänzend sind in den meisten Fällen visuell evozierte Potentiale abgeleitet worden (siehe unten).

Aus den Akten wurden die Daten der Liquordiagnostik, die MRT-Ergebnisse vom Kopf, ggf. auch von der Wirbelsäule, die evozierten Potentiale, die initiale medikamentösen Therapie und die weiteren ophthalmologischen Befunde entnommen. Ebenfalls anhand der Aktenlage ist der EDSS Wert zum Erkrankungszeitpunkt ermittelt worden.

Die nach den oben genannten Kriterien ausgewählten Patienten sind mit der Bitte um ihr Einverständnis für eine telefonische Nachbefragung per Post angeschrieben worden. 59 Patienten (49,6%) gaben daraufhin das schriftliche Einverständnis für eine telefonische Befragung über den Fortgang ihrer Erkrankung und für die Auswertung der vorliegenden Daten. Als unbekannt verzogen sind insgesamt 12 (10,1%) Briefe zurückgekommen. Es sind daraufhin die verbliebenen 48 Patienten ein zweites Mal angeschrieben worden mit der erneuten Bitte um Antwort. Daraufhin haben wir 19 weitere Antworten erhalten, wobei sieben Patienten eine telefonische Befragung nicht gewünscht haben, die übrigen 12 Patienten sind telefonisch befragt worden.

Insgesamt konnten somit 71 Patienten (59,7%) über den weiteren Fortgang ihrer Erkrankung befragt werden, und es sind aus den vorliegenden Akten die ergänzenden Daten erhoben worden. Diese sind in die anschließenden statistischen Darstellungen eingegangen.

4.2 Methoden

Für die statistischen Berechnungen sind in dem Teil der Patientendarstellung Mittelwert- und Medianberechnungen durchgeführt worden. Für den Vergleich der unterschiedlichen Gruppen von Patienten (befragt versus nicht befragt und Diagnose MS versus isolierte NNO) ist der t-Test für unabhängige Stichproben (t-Test nach Student) durchgeführt worden.

Zur Berechnung des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Entwicklung einer Multiplen Sklerose nach einer Neuritis nervi optici sind Kreuztabellen mit der Chi-Quadrat Prüfgröße nach Pearson durchgeführt worden.

Weiterhin wurde für die Entwicklung einer Multiplen Sklerose eine binäre logistische Regressionsanalyse berechnet. Damit wurde die Vorhersageleistung der unabhängigen Variablen (Geschlecht, Alter bei Erkrankung an einer NNO und Jahreszeit bei Erkrankungsbeginn) für die Entwicklung einer MS überprüft und die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Ausprägung der Prädiktoren eingeschätzt. Für die genannten statistischen Berechnungen ist SPSS 12.0 für Windows als Statistikprogramm genutzt worden.

Zur Beurteilung der Güte der durchgeführten klinischen und technischen Diagnostik sind die epidemiologischen Maßzahlen Sensitivität und Spezifität berechnet worden.

4.3 Magnetresonanztomographie

Die Kernspintomographie, auch als Magnetresonanztomographie (MRT) bezeichnet, ist seit den ersten Untersuchungen welche 1981 an Patienten mit einer Multiplen Sklerose durchgeführt wurden, ein fester Bestandteil der Diagnostik. Sie kommt bei klinisch typischen Symptomen zur Diagnosesicherung (s.o.) und zur Verlaufsbeobachtung der Erkrankung zum Einsatz. In diesem Rahmen ist auch bei klinisch stabilen Patienten eine Beurteilung der subklinischen Krankheitsaktivität möglich. Die MRT stellt im Rahmen der Diagnostik ein nicht-invasives Verfahren mit hoher Sensitivität (>90%) bezüglich pathologischer MS-typischer Läsionen dar. Es lassen sich pathologische Prozesse im Gehirn und im Rückenmark nachweisen. Dahingegen ist die Spezifität bezüglich der zu Grunde liegenden Pathologie verhältnismäßig gering (75%). Als Differentialdiagnosen von dargestellten Marklagerläsionen, welche den Veränderungen bei einer MS ähneln können, kommen insbesondere vaskuläre und vaskulitische Läsionen (Systemischer Lupus erythematodes, Mikroangiopathien, Neurosarkoidose), infektiöse Erkrankungen (Neuroborreliose, Neurolues, HV-Enzephalitis, progressive multifokale Leukenzephalopathie), metabolische Erkrankungen (Leukodystrophien, Mitochondriopathien), periinfektiöse Erkrankungen wie die akute disseminierende Enzephalomyelitis (ADEM) und tumoröse Ver-

änderungen wie ein primäres ZNS-Lymphom in Frage. Zudem ist eine Differenzierung hinsichtlich der histopathologischen Veränderungen welche bei der MS vorkommen (Ödem, Entzündung, Demyelinisierung, Axonverlust) mittels MRT nicht sicher möglich. Somit ist die Beachtung der genannten Differentialdiagnosen von hoher Bedeutung (Charil und Mitarbeiter 2006). Es lassen sich bei einem hohen Anteil (75-100%) der Patienten mit einer klinisch sicheren MS typische kernspintomographische Veränderungen im Gehirn nachweisen. Häufig sind die dargestellten Läsionen bilateral asymmetrisch verteilt und vorwiegend periventrikulär gelegen. Sie sind ca. 5 mm im Durchmesser und rund bis oval.

Für die hier vorliegende Arbeit sind die ausgewerteten Patienten in der Abteilung für interventionelle und diagnostische Radiologie mit dem vorhandenen 1,5 Tesla MRT Gerät standardisiert untersucht worden. In der Untersuchung sind die konventionellen Sequenzen zum Einsatz gekommen. Es ist ein T1- Wichtung mit und ohne gadolinumhaltigem Kontrastmittel und eine T2- Wichtung durchgeführt worden. Die genaue Anzahl und Lokalisation der ausgewerteten Läsionen sind aus dem in den Akten befindlichen schriftlichen Befund eines Facharztes für Radiologie entnommen. Zum Zeitpunkt der Beurteilung hatte dieser Facharzt Kenntnis über das Vorliegen der klinischen Diagnose einer isolierten NNO, weitere paraklinische Befunde und Diagnosen waren nicht bekannt.

5. Ergebnisse

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Studie dargestellt werden.

5.1 Patientendaten

Wie in Kapitel „*Patienten*“ erwähnt, haben insgesamt 71 Patienten (59,7%) ihr schriftliches Einverständnis zu einer telefonischen Befragung erteilt. Die Daten dieser Patienten sind in die folgenden Darstellungen eingegangen. Es sind 50 (70,4%) Frauen und 21 (29,6%) Männer. Im Mittel beträgt das aktuelle Alter 41 Jahre (Median 43; Standardabweichung 10,9), das Alter zum Erkrankungszeitpunkt an einer NNO 37 Jahre (Median 39, Standardabweichung 11,0). Das geringste Alter zum Zeitpunkt der NNO beträgt 16 Jahre, das höchste 58 Jahre. Für die weitere Darstellung und Berechnungen sind Alterskategorien gebildet worden. In der Gruppe bis 25 Jahre sind 10 Patienten, in der Gruppe 26-35 Jahre 24 Patienten, in der Gruppe 36-45 Jahre 16 Patienten und in der Gruppe 46 Jahre und älter sind 21 Patienten. Die genannten Verteilungen zeigen folgende Abbildungen (Abb. 3 und 4).

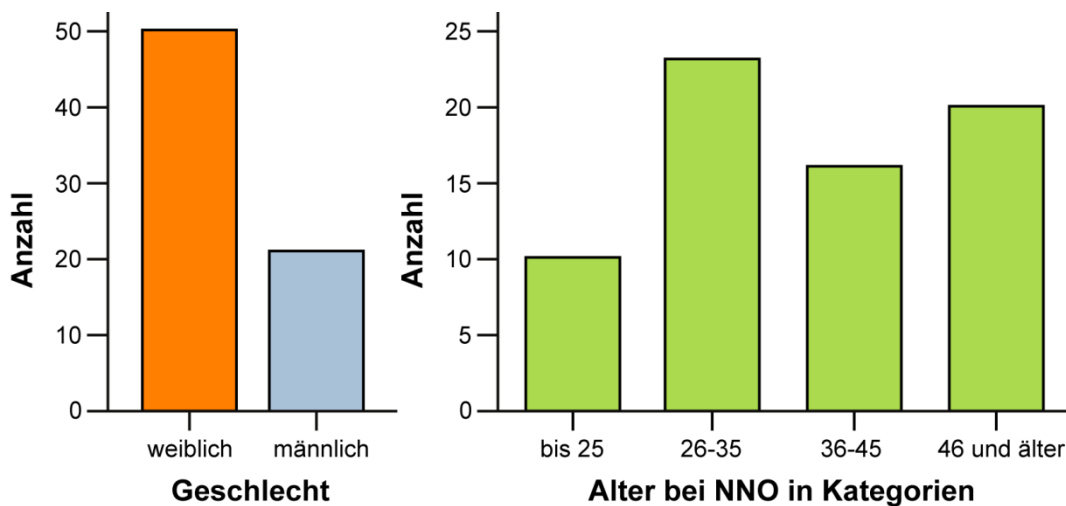


Abb. 3: Anzahl der Patienten nach Geschlechtsverteilung

Abb. 4: Anzahl der Patienten in den Alterskategorien

Das Verhältnis von Frauen zu Männern nimmt mit zunehmendem Alter innerhalb der Kategorien ab. So sind es bei den 25-35jährigen 19 Frauen und fünf Männer (3,8:1) und bei den über 46jährigen 12 Frauen und neun Männer (1,3:1). Bezüglich des Verhältnisses der MS Diagnosen unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit beträgt vier Jahre und zwei Monate (mindestens 1 Jahr, maximal 8 Jahre, Standardabweichung 1,8).

Alle Patienten sind initial augenärztlich und neurologisch untersucht worden.

70 Patienten (98,6%) haben spätestens 21 Tage nach Erkrankungsbeginn eine MRT Untersuchung durchführen lassen. Es ließen sich in 32 Fällen (45,7%) MS- typische Läsionen nachweisen, die in der T2 Wichtung hyperintens zur Darstellung kamen und im Durchmesser mindestens drei Millimeter groß sind. In drei Fällen (4,2%) wurde eine Läsion, in drei Fällen (4,2%) zwei Läsionen, in einem Fall drei und in 25 Fällen (37,9%) mehr als drei Läsionen festgestellt. In den folgenden Berechnungen sind als pathologisch Patienten eingeschlossen, welche mehr als drei MS- typische Läsionen aufweisen (25 Patienten). Eine Signalanhebung im Bereich des Nervus opticus ist bei 54 Fällen der durchgeführten MRT Untersuchungen (76%) aufgefallen. In 65 Fällen (91,5%) ist bei der durchgeführten MRT Untersuchung Kontrastmittel (Gadolinium) intravenös verabreicht worden. In 10 Fällen (14,1%) ist es zu einer Kontrastmittelanreicherung in einer der beschriebenen Läsionen gekommen. Ein erneutes MRT ist in 33 Fällen (50,8%) erstellt worden, dabei waren in 19 Fällen (26,8%) neue Symptome der Anlass, in 11 Fällen (15,5%) ist ein diagnostisches MRT im symptomfreien Intervall durchgeführt worden. Bei drei Patienten ist der Anlass nicht zu erheben. Die Verteilung der Häufigkeiten der pathologischen Veränderungen in den MRT Untersuchungen zeigen die folgenden Abbildungen (Abb. 5 und 6).

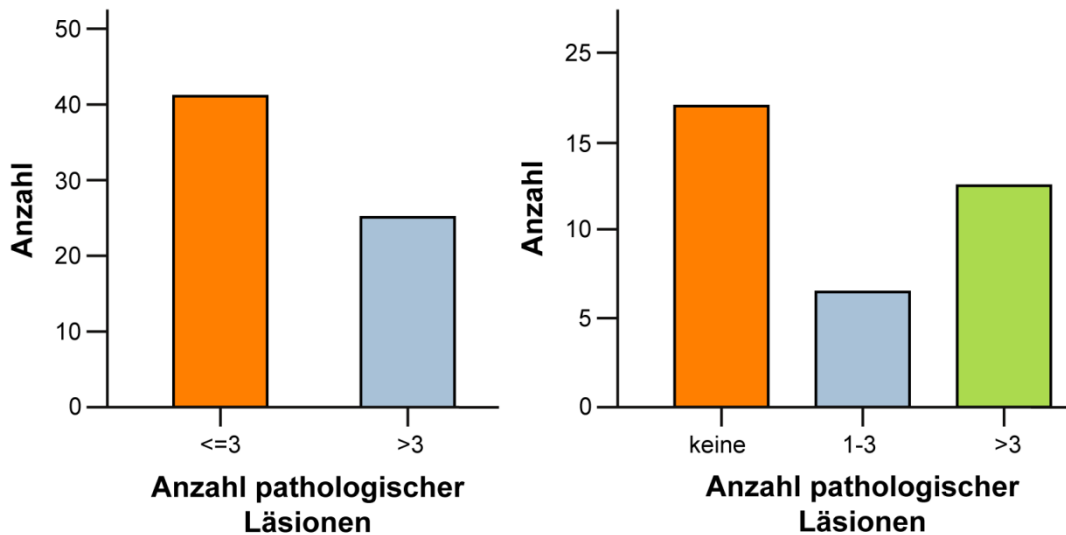


Abb. 5: Häufigkeiten der pathologischen MRT Läsionen

Abb. 6: Verteilung der Anzahl pathologischer MRT Läsionen

Bei 67 Patienten (94,4%) wurde eine Liquoruntersuchung durchgeführt. In 64 Fällen (95,5%) liegen die laborchemischen Untersuchungen vor. Es sind oligoklonale Banden bestimmt worden, dabei sind bei 35 Patienten (54,7%) dieser 64 untersuchten Patienten mindestens zwei Banden nachgewiesen worden, die nur im Liquor vorkommen. Eine pathologische Zellzahl (>3 Zellen / μ l) zeigten 26 der untersuchten Fälle (40,6%), was in den folgenden Abbildungen (Abb. 7 und 8) dargestellt ist.

Bei 60 (93,7%) der durchgeführten Liquoruntersuchungen ist der IgG-Index bestimmt worden, bei 25 Patienten (41,7%) ist dieser mit >0,7 pathologisch. Bei den übrigen 35 ausgewerteten Patienten (58,3%) ist er mit ≤0,7 als physiologisch gewertet worden (Abb.9).

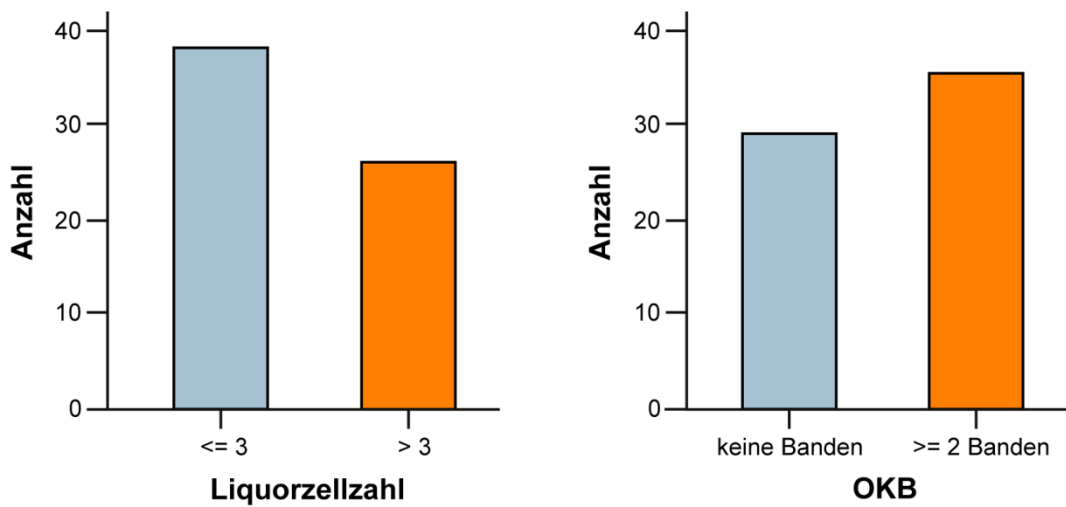


Abb. 7: Häufigkeit pathologischer Zellzahl

Abb. 8: Häufigkeit von >=2 oligoklonaler Banden nur im Liquor

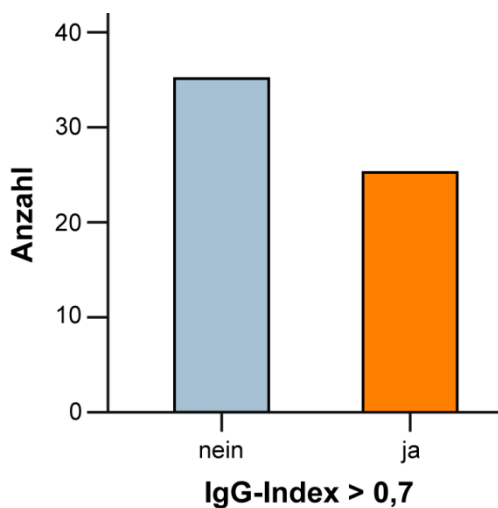


Abb. 9: Häufigkeit eines erhöhten IgG- Index (>0,7)

Sowohl zwei oder mehr oligoklonale Banden als auch mehr als drei MS-typische Läsionen in der MRT Untersuchung haben 22 (30,9%) aller eingeschlossenen Patienten. Zusätzlich einen pathologisch erhöhten IgG- Index von >0,7 haben 16 Patienten (22,5%; 11 Frauen und fünf Männer), davon

haben 15 Patienten (93,8%) die Diagnose MS erhalten. Weder oligoklonale Banden nur im Liquor, noch einen erhöhten IgG- Index, noch mehr als drei MS- typische MRT Läsionen haben 23 Patienten (32,4%), davon haben zwei Patienten (8,7%) die Diagnose einer MS erhalten. Die übrigen 21 Patienten (91,3%) sind bis zum jetzigen Zeitpunkt ohne weitere klinisch neurologische Zeichen einer MS, was einem Anteil von knapp 30% der befragten Patienten entspricht.

Visuell evozierte Potentiale sind bei 64 Patienten (90,1%) abgeleitet worden, von diesen 64 untersuchten Patienten sind in 60 Fällen (93,8%) pathologische Potentiale abgeleitet worden. Der Visus lag zum Erkrankungszeitpunkt der NNO durchschnittlich bei 0,54, das Minimum lag bei 0,05, maximal war keine Visusminderung nachweisbar.

Akustisch evozierte Potentiale (AEP) sind in 35 Fällen (49,3%) abgeleitet worden, pathologisch waren fünf Fälle (14,3%). Somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) sind in 40 Fällen (56,3%) abgeleitet worden, neun Patienten (22,5%) zeigten pathologische Veränderungen im Sinne einer zentralen Störung. In 24 Fällen (33,8%) sind motorisch evozierte Potentiale (MEP) abgeleitet worden, in vier Fällen (16,7%) sind die Reizantworten pathologisch.

Hospitalisiert waren zum Zeitpunkt der NNO 67 Patienten (94,4%). Als Behandlung der akuten NNO haben 55 Patienten (77,5%) eine hochdosierte intravenöse Kortisontherapie über fünf Tage erhalten. In acht Fällen (11,3%) ist die intravenöse Gabe über orale Medikation in der Dosierung langsam reduziert worden, in einem Fall ist allein eine orale Therapie erfolgt. Insgesamt haben 64 Patienten (90,1%) eine Therapie erhalten, drei Patienten haben keine medikamentöse Therapie der NNO erhalten, in vier Fällen liegen keine sicheren Angaben vor.

Im Sommerhalbjahr, definiert als die Zeit von April bis September, sind 37 (52,1%) Patienten an einer Neuritis nervi optici erkrankt, im Winterhalbjahr (Oktober bis März) sind 34 (47,9%) Patienten erkrankt.

34 Patienten (47,9%) erfüllen zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung nach Poser die Kriterien für die Diagnose einer Multiplen Sklerose. Dabei

sind 26 weiblich (76,5%) und acht männlich (23,5%). Das Alter zum Erkrankungszeitpunkt an einer NNO liegt bei diesen Patienten im Mittel bei 35,8 Jahren (Minimum 22 Jahre, Maximum 58 Jahre; Standardabweichung 9,4). Es zeigt sich in Bezug auf das Alter und das Geschlecht kein statistisch signifikanter Unterschied zu den Patienten, bei denen die Diagnose MS nicht gestellt werden konnte ($p=0,33$; $t=-0,97$). Die Beurteilung der Erkrankung zum Zeitpunkt der telefonischen Befragung basiert auf dem Diagnoseschema nach Poser und Mitarbeiter (1988; s.o.). Dies gewährleistet eine gute Vergleichbarkeit mit den bisher vorliegenden Studien. Zudem sind in dem untersuchten Zeitraum die Diagnosen aufgrund der Bedeutung der Liquorbefunde und den noch ausstehenden Bewertungen der seit 2001 empfohlenen Diagnosekriterien nach McDonald, nach dem Schema nach Poser gestellt worden. Die Verteilung der Diagnose MS innerhalb des jeweiligen Geschlechtes zeigt nachfolgende Abbildung (Abb. 10).

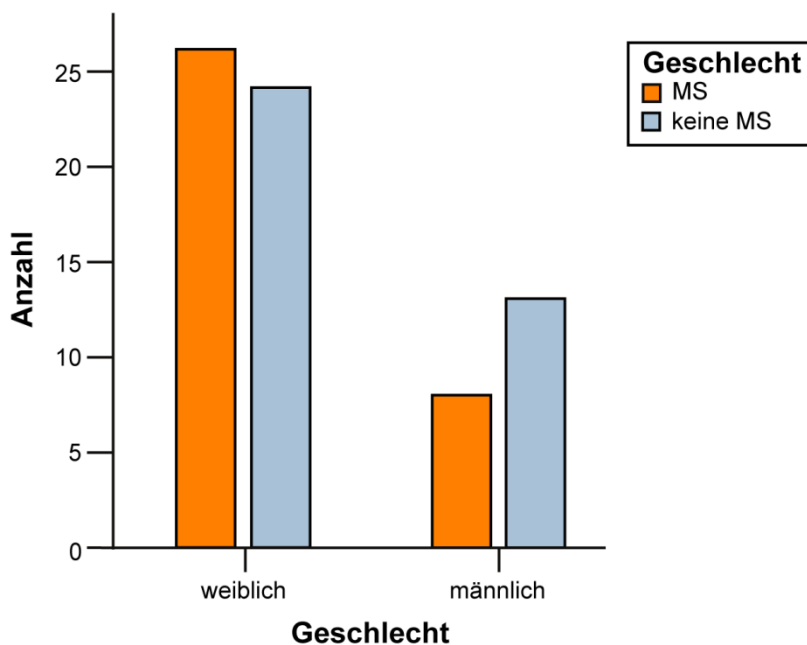


Abb. 10: Verteilung der Diagnose MS innerhalb der befragten Frauen und Männern

Als klinisch sichere MS sind 21 Fälle (61,7%) eingestuft worden, als labor-gestützt sicher 11 Fälle (32,3%), als klinisch wahrscheinlich ein Fall und als

laborgestützt wahrscheinlich ebenfalls ein Fall. Bei 18 Patienten (53%) mit der Diagnose einer MS ist eine immunmodulatorische Therapie durchgeführt worden, in 15 Fällen (83,3%) mit Interferonen, in zwei Fällen (11,1%) mit Glatirameracetat. Ein Patient ist im Rahmen einer placebokontrollierten Studie therapiert worden, in der Glatirameracetat gegen Placebo getestet wird und die noch nicht entblindet ist. Eine Kortisonpulstherapie zum Zeitpunkt der NNO haben 29 (85,3%) der MS- Patienten erhalten.

Bei 32 Patienten der an einer MS erkrankten Patienten (94,1%) ist eine Liquorpunktion durchgeführt worden. In 17 Fällen (53,1%) ließ sich eine erhöhte Zellzahl nachweisen. In 27 Fällen (79,4%) waren zwei oder mehr oligoklonale Banden nur im Liquor nachweisbar, in 19 Fällen (55,9%) war der IgG- Index $>0,7$ als Nachweis einer autochthonen Immunglobulinsynthese. In allen Fällen ist initial eine MRT Untersuchung durchgeführt worden, in 22 Fällen (64,7%) sind mehr als drei MS- typische Läsionen nachgewiesen worden. In fünf Fällen (14,7%) wurde keine Läsion nachgewiesen, jeweils in einem Fall eine, zwei bzw. drei Läsionen. In vier Fällen ist ein ambulantes MRT durchgeführt worden, dessen Ergebnisse nicht schriftlich vorliegen. Anamnestisch waren jedoch in allen vier Fällen Auffälligkeiten, welche unter dem Verdacht einer MS zu einer stationären Einweisung geführt haben. Bei allen 30 unter stationären Bedingungen durchgeführten MRT Untersuchungen ist Kontrastmittel verabreicht worden, wobei in 10 Fällen (29,4%) kontrastanreichernde Herde zur Darstellung kamen. Es haben alle Patienten mit kontrastanreichernden Läsionen die Diagnose einer MS erhalten. 21 Patienten (61,7%) der 34 später an einer MS Erkrankten (14 Frauen und 7 Männer) haben sowohl >3 MS- typische Läsionen in der MRT als auch ≥ 2 OKB nur im Liquor. Zwei Patienten, die weder in der MRT Untersuchung noch in der Liquordiagnostik pathologische Parameter aufwiesen, haben im Verlauf die Diagnose einer MS erhalten. Ein Patient weist beide pathologischen Parameter auf und hat bis zum Zeitpunkt der telefonischen Nachbefragung nicht die Diagnose MS erhalten.

Die Dauer von der Erkrankung an einer NNO bis zur Diagnosestellung einer MS beträgt in der vorliegenden Studie im Mittel sieben Monate, wobei

der Median bei null Monaten liegt (Standardabweichung 13,3). 23 Patienten (67,6%) haben direkt mit der Erkrankung an einer NNO die Diagnose einer MS erhalten. Ein Patient hat die Diagnose nach 48 Monaten erhalten. Bei acht Patienten (23,5%) ist die Diagnose auf Grund eines zweiten klinischen Schubes gestellt worden, bei drei Patienten durch ein erneutes MRT ohne neue klinische Symptome. Die Zunahme der Diagnosen über die Zeit ist in folgender Abbildung (Abb. 11) dargestellt:

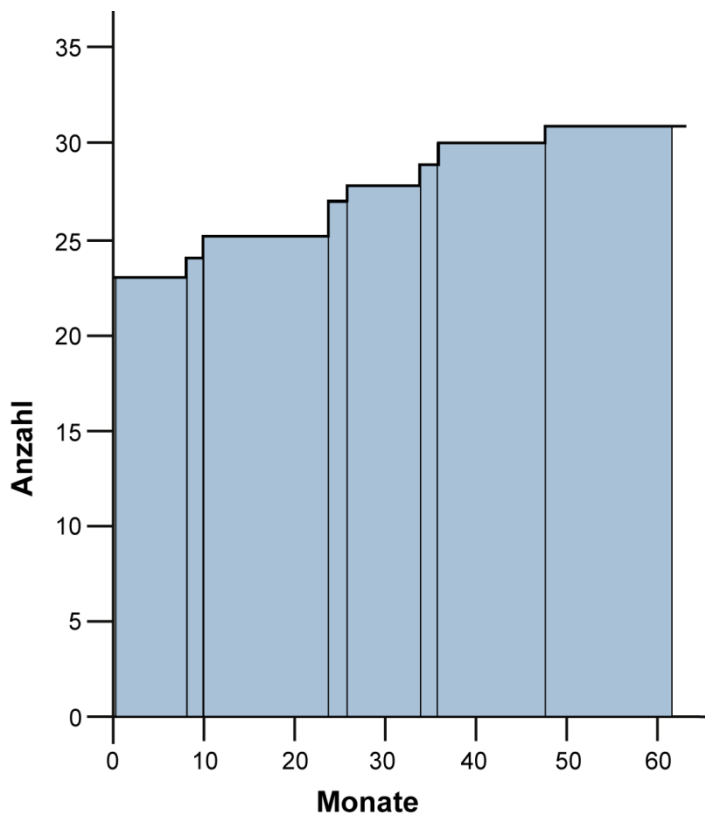


Abb. 11: Zunahme der MS Diagnosen über die Zeit

Die Dauer bis zum zweiten Schub beträgt im Mittel 17,6 Monate (Minimum 3 Monate, Maximum 48, Standardabweichung 13,8), wobei bei insgesamt 21 Patienten (61,7%) ein zweiter Schub zu erfragen war. 16 Patienten (47,1%) hatten in den ersten zwei Erkrankungsjahren den zweiten Schub. Im Mittel sind 0,84 Schübe (Minimum 0, Maximum 4, Standardabweichung 1,3) in den ersten beiden Erkrankungsjahren aufgetreten. Fünf der Patien-

ten, welche die Diagnose einer MS erhielten (14,7%), haben bisher anamnestisch keinen weiteren Schub erlitten.

Der EDSS (Expanded disability status scale) zur Einschätzung der klinischen Beeinträchtigung der an Multiple Sklerose erkrankten Patienten betrug zum Zeitpunkt der NNO durchschnittlich 1,95 Punkte (Minimum 1, Maximum 5 Punkte), der aktuelle EDSS nach der telefonischen Befragung beträgt 1,39 (Minimum 0, Maximum 4 Punkte).

An einer erneuten NNO sind seit Erkrankung bis zum Befragungszeitpunkt 16 Patienten (22,5%; 11 Frauen und 5 Männer) erkrankt, dabei haben 13 Patienten (81,2%) aus anderen Gründen die Diagnose einer Multiplen Sklerose erhalten. Die verbleibenden drei sind zwei Frauen und ein Mann, das mittlere Alter zum Zeitpunkt der NNO beträgt 37 Jahre. Unter den 34 Patienten mit der Diagnose einer MS hatten 19 Patienten (55,9%) die initiale NNO im Sommerhalbjahr (April-September) und 15 Patienten (44,1%) im Winterhalbjahr (Oktober bis März).

Die Gruppe der Patienten, die nicht befragt wurde, teilt sich auf in sieben Patienten welche geantwortet haben aber eine Befragung ablehnten, 12 Patienten mit der postalischen Rückantwort „unbekannt verzogen“ und 36 Patienten ohne Rückantwort. Unter den 55 nicht befragten Patienten beträgt das mittlere aktuelle Alter 33,5 Jahre und liegt damit im Mittel 3,5 Jahre unter dem Mittel der befragten Patienten, was einen statistisch signifikanten Unterschied beschreibt ($p < 0,05$). Die Geschlechtsverteilung in dieser Gruppe ist nicht signifikant unterschiedlich, zu der Gruppe der befragten Patienten (34 Frauen (61,8%) und 21 Männer (38,1%) $p = 0,37$).

5.2 Einflussgrößen

Es sollte zunächst untersucht werden, ob unterschiedliche Faktoren, die zum Zeitpunkt der Erkrankung an einer isolierten Neuritis nervi optici zu erheben sind, Einfluss auf die Entwicklung einer Multiplen Sklerose haben. Im Einzelnen sind der Einfluss des Geschlechts, die Jahreszeit der Erkran-

kung an einer NNO und das Alter zum Erkrankungszeitpunkt untersucht worden. Bezüglich der Jahreszeit ist unterschieden worden zwischen der kälteren, dunkleren Jahreszeit der Monate Oktober bis März und der wärmeren, helleren Jahreszeit der Monate April bis September.

Bei der Untersuchung des Geschlechtes als möglichen Einflussfaktor auf das Risiko eine MS zu entwickeln zeigt sich, dass 26 der insgesamt 50 Frauen (52%) die Diagnose einer MS erhalten haben; bei den Männern sind acht der 21 (38,1%) untersuchten Männer an einer MS erkrankt, was in der folgenden Abbildung (Abb. 12) grafisch dargestellt wird. Der durchgeführte Chi-Quadrat Wert nach Pearson zeigt bei der Berechnung einen nicht signifikanten Einfluss ($p=0,284$).

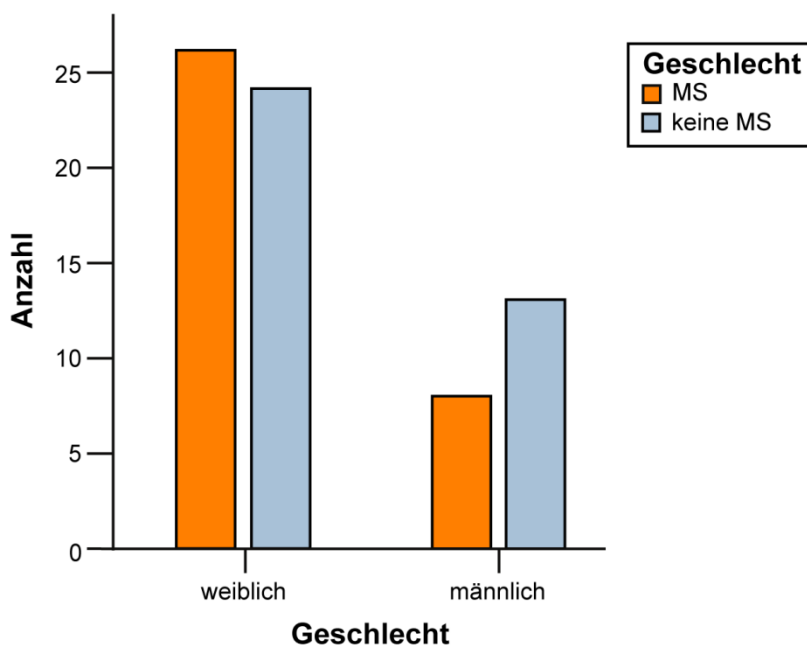


Abb.12: Einfluss des Geschlechtes auf das Risiko einer MS Erkrankung

Bei der Berechnung des Einflusses der Jahreszeit zum Zeitpunkt der Erkrankung an einer NNO zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Erkrankung in der kälteren Jahreshälfte (Oktober bis März) und der Erkrankung in der wärmeren Jahreshälfte (April bis September) ($p=0,542$). 19 Patienten (51,3%) von insgesamt 37 im Sommerhalbjahr an einer NNO

Erkrankten entwickelte eine MS, 15 Patienten (44,1%) von 34 im Winterhalbjahr erkrankten Patienten entwickelten im Verlauf eine MS.

Bei der Untersuchung bezüglich des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der NNO sind die Patienten in vier verschiedene Gruppen unterteilt worden. In der ersten Gruppe sind Patienten zusammengefasst, die 25 Jahre oder jünger sind (n=10), in der zweiten Gruppe Patienten zwischen 26 und 35 Jahren (n=24), in der dritten Gruppe Patienten zwischen 36 und 45 Jahren (n=16) und in der vierten Gruppe Patienten älter als 45 Jahre (n=21). Es zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung einer MS in den genannten Gruppen ($p=0,249$) in Abhängigkeit vom Alter bei Erstsymptomatik. Deskriptiv sind die meisten Erkrankungen in der Gruppe der 26 bis 35-jährigen Patienten, wobei 15 der insgesamt 34 MS Fälle (44,1%) in dieser Altersgruppe zu verzeichnen sind. Nachstehende Tabelle (Tab.2) zeigt die beschriebene Verteilung.

Alter bei Erstsymptomen in Kategorien	Diagnose MS	Keine MS	Gesamt
Bis 25 Jahre	4	6	10
26-35 Jahre	15	9	24
36-45 Jahre	8	8	16
46 Jahre und älter	7	14	21

Tab. 2: Anzahl der MS Erkrankungen nach NNO; Aufgeteilt nach Alterskategorien bei Erstsymptom

Auch bei der Berechnung mittels Chi-Quadrat-Test und Mediansplitting bezüglich des Alters (39 Jahre) lässt sich kein signifikanter Unterschied nachweisen; die Verteilung der MS Diagnosen innerhalb der Altersverteilung nach Mediansplit ist in der folgenden Abbildung (Abb.13) dargestellt.

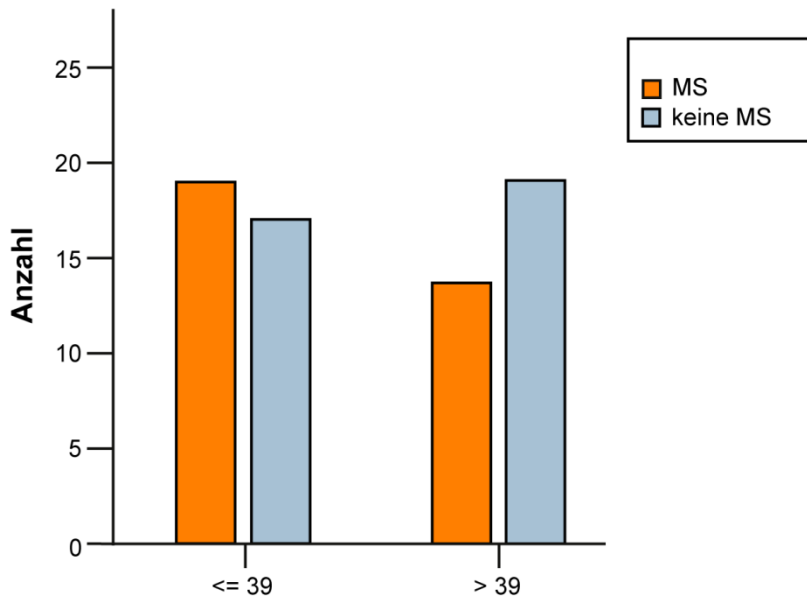


Abb. 13: Verteilung der MS Erkrankungen innerhalb der Altersverteilung nach Mediansplit

So lässt sich bei keiner der untersuchten Variablen ein signifikanter Unterschied bezüglich des Risikos nach einer NNO an einer MS zu erkranken zeigen. Es ist zwischen Patienten, die im Verlauf an einer MS erkrankt sind und den Patienten, die bis zum Untersuchungszeitpunkt nicht die Diagnose einer MS erhalten haben, unterschieden worden. Eine Übersicht über die berechneten Werte mittels Kreuztabellen zeigt die folgende Tabelle (Tab. 3).

Einflussgrößen	Chi-Quadrat Wert	df	p-Wert
Geschlecht	1,2	1	0,284
Alter zum Zeitpunkt NNO	4,1	3	0,249
Jahreszeit	0,372	1	0,542

Tab. 3: Übersicht über berechnete Werte der untersuchten Einflussgrößen

Weiterhin wurde für die Entwicklung einer Multiplen Sklerose eine binäre logistische Regressionsanalyse berechnet. Damit wurde die Vorhersageleistung der unabhängigen, oben beschriebenen Variablen, Geschlecht, Alter bei Erkrankung an einer NNO und Jahreszeit bei Erkrankungsbeginn

für die Entwicklung einer MS überprüft und die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung in Abhängigkeit von der Ausprägung der Prädiktoren eingeschätzt. Einflussreich war nach der Analyse keine der untersuchten Variablen. Bei Berechnung bezüglich des Geschlechtes ergibt sich ein Wald-Wert von 0,67 und eine p-Wert von 0,414. Die Variable des Alters bei Erstsymptom bei Mediansplit zeigt einen Wald-Wert von 0,435 mit einem p-Wert von 0,51. Die Untersuchung des Einflusses der Jahreszeit zum Erkrankungszeitpunkt der NNO zeigt einen Wald-Wert von 0,105 und einen p-Wert von 0,75. Einen Überblick über die analysierten Daten liefert die folgende Tabelle (Tab. 4).

	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Signi- fikanz	Exp(B)
Geschlecht	-0,459	0,562	0,667	1	0,414	0,632
Alter im Mediansplit	-0,327	0,496	0,435	1	0,51	0,721
Jahreszeit bei NNO	-0,164	0,508	0,105	1	0,746	0,849
Konstante	0,668	0,518	1,662	1	0,197	1,95

Tab. 4: Übersicht über die Analyse der Einflussgrößen auf die Entwicklung einer MS

5.3 Einfluss der MRT Veränderungen

In den folgenden Untersuchungen soll gezeigt werden, ob das Vorhandensein von MS- typischen Läsionen in der initial durchgeführten MRT Untersuchung mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Multiplen Sklerose assoziiert ist. Als pathologisches MRT wird ein Befund mit mehr als drei MS- typischen Läsionen angesehen. Es ist eine lineare Regressionsanalyse berechnet worden die es ermöglicht, eine Aussage darüber zu treffen, ob ein Nachweis von mehr als drei Läsionen einen größeren Einfluss auf die Entwicklung einer MS hat als eine geringere Zahl. Die durchgeführte Analyse zeigt einen hochsignifikanten Einfluss ($p < 0,001$).

Bei Berechnung der epidemiologischen Maßzahlen zur Beurteilung der Güte der durchgeführten Diagnostik zeigen sich in Bezug auf die MRT Untersuchungen folgende Werte: Die Sensitivität, als der Anteil der Patienten mit der Diagnose einer MS und pathologischen MRT Veränderungen unter allen Patienten mit der Diagnose einer MS, beträgt 72,4% bei deutlich höherer Spezifität von 91,7%. Hierbei wird ausgesagt, wie hoch der Anteil der Patienten ohne pathologische MRT Veränderungen unter allen Patienten ohne bisherige MS Diagnose ist. Der positive Vorhersagewert beträgt 87,5 %. Hiermit wird die Wahrscheinlichkeit beschrieben mit der Patienten, die mehr als drei Läsionen im MRT aufweisen, eine Multiple Sklerose entwickeln werden. Der negative Vorhersagewert beträgt 80,5%. Damit wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der Patienten mit drei oder weniger Läsionen keine MS entwickeln werden. Acht Patienten (19,1%) haben trotz initial drei oder weniger MS- typischer Läsionen in der MRT Untersuchung eine MS entwickelt.

5.4 Einfluss pathologischer Veränderungen im Liquor

Im folgenden Abschnitt sollen die Ergebnisse zu den Berechnungen des Einflusses verschiedener pathologischer Veränderungen in den Liquoruntersuchungen dargestellt werden. Zunächst ging es um die Frage, ob der alleinige Nachweis einer pathologischen Zellzahl (>3 Zellen/ μ l) einen Einfluss hat.

Des Weiteren ist zu untersuchen, ob ein erhöhter IgG- Index (pathologisch $>0,7$) einen Einfluss auf die Entwicklung einer MS nach einer isolierten NNO hat. Es sind zu diesem Zweck binär logistische Regressionsanalysen durchgeführt worden.

Hierbei zeigt sich, dass der Nachweis einer pathologischen Zellzahl signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer MS hat (Wald=5,453; $p<0,05$). Der Nachweis einer autochthonen Immunglobulinsynthese (IgG- Index $>0,7$) ist dahingegen in der vorliegenden Studie keine signifikante Einflussgröße (Wald=1,225; $p=0,268$).

Zur Klärung der Frage, ob der Nachweis oligoklonaler Banden in den Liquoruntersuchungen einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer MS hat, ist eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt worden. Es lässt sich ein hochsignifikanter Einfluss nachweisen ($p < 0,001$; Wald=20,864). Dabei ist zwischen dem Nachweis von zwei oder mehr Banden nur im Liquor und dem fehlenden Nachweis bzw. dem Nachweis einer einzelnen oligoklonalen Bande unterschieden worden. In der folgenden Tabelle (Tab. 5) sind die beschriebenen Ergebnisse zusammengefasst dargestellt.

	Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	d f	Signifi- kanz
Pathol. Zellzahl	-1,289	0,552	5,453	1	0,02
IgG-Index >0,7	0,488	0,441	1,225	1	0,268
>=2 OKB	-3,819	0,836	20,86 4	1	0,000
Konstante	0,005	0,769	0,00	1	0,995

Tab. 5: Einfluss pathologischer Liquorveränderungen auf die Entwicklung einer MS

In der Qualitätsbeurteilung der Liquoruntersuchungen ergaben sich folgende Werte: Bezüglich des Nachweises eines erhöhten IgG-Index zeigte sich eine Sensitivität von 65,5% bei einer Spezifität von 85,7%. Der positive Vorhersagewert beträgt 79,1 %, der negative Vorhersagewert beträgt 75%.

Die höchste Sensitivität zeigt in der Berechnung der vorliegenden Daten das Vorhandensein von oligoklonalen Banden. Hier liegt der Wert bei 93,1%, die Spezifität liegt bei 76,5%. Der positive Vorhersagewert beträgt 77,1%, der negative Vorhersagewert beträgt 92,9%. Es haben nur zwei Patienten ohne Nachweis oligoklonaler Banden die Diagnose einer MS erhalten.

Der Nachweis einer pathologischen Zellzahl im Liquor weist insgesamt die niedrigste Sensitivität bei ebenfalls nur geringer Spezifität auf.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Beurteilung der diagnostischen Verfahren tabellarisch und prozentuiert (Tab.6) dargestellt.

	Sensitivität	Spezifität	Positiver Vorhersagewert	Negativer Vorhersagewert
MRT >3 Läsionen	72,4	91,7	87,5	80,5
IgG-Index >0,07	65,5	85,7	79,1	75
>=2 oligoklonale Banden	93,1	76,5	77,1	91,9
>3 Zellen im Liquor	58,2	74,3	65,4	68,4

Tab.6: Vergleich der Güte der diagnostischen Verfahren

Um auszusagen, um wie viel höher die „Chancen“ bzw. das Risiko ist, nach einer isolierten NNO die Diagnose einer MS zu entwickeln, wenn einer bzw. mehrerer signifikant einflussreicher Prädiktoren vorliegen, sind Kreuztabellen berechnet worden. Die berechneten Werte werden in der folgenden Tabellen dargestellt (Tab. 7).

	Diagnose MS	Keine MS
>3 Läsionen im MRT	21 75%	3 0,09%
<=3 Läsionen im MRT	75 25%	32 91,4%

Tab. 7: Anzahl der Patienten mit der Diagnose MS

In der durchgeführten Berechnung zeigt sich, dass bei Vorliegen >3 Läsionen im MRT zum Zeitpunkt der NNO das Risiko die Diagnose MS zu erhalten 32fach erhöht ist. Es ist geprüft worden, ob sich das Risiko nochmals

erhöht, wenn zusätzlich pathologische Liquorveränderungen (OKB oder IgG Index $>0,7$) vorliegen. Zur Veranschaulichung dienen die weiteren Abbildungen (Tab. 8 und 9).

	Diagnose MS	Keine MS
>3 Läsionen im MRT	0	2 7,4%
≤ 3 Läsionen im MRT	2	25 92,5%

Tab. 8: Anzahl der Patienten mit der Diagnose MS ohne den Nachweis oligoklonaler Banden

	Diagnose MS	Keine MS
>3 Läsionen im MRT	21 80,8%	1 12,5%
≤ 3 Läsionen im MRT	5 19,5%	7 87,5%

Tab. 9: Anzahl der Patienten mit der Diagnose MS und dem Nachweis oligoklonaler Banden

Der zusätzliche Nachweis von oligoklonalen Banden erhöht das Risiko einer MS Erkrankung nicht. Auch für den zusätzlichen Nachweis eines erhöhten IgG Index lässt sich kein nochmals erhöhtes Risiko berechnen als bei dem Nachweis von mehr als drei pathologischen Läsionen im MRT alleine. Für sich genommen lässt sich ein 25fach erhöhtes Risiko berechnen.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sind retrospektiv Patienten befragt worden, welche initial an einer Neuritis nervi optici erkrankt waren. Eine Erkrankung welche isoliert auftreten kann oder als Erstmanifestation einer Multiplen Sklerose zu sehen ist.

In den Untersuchungen zeigt sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechtes, des Alters und der Jahreszeit zum Erkrankungsbeginn auf die spätere Diagnosestellung einer MS. Diese Daten sind kohärent mit einer Vielzahl von Studien, welche sich mit dem Risiko beschäftigen, nach einem klinisch isolierten Syndrom eine MS zu entwickeln (Rodriguez und Mitarbeiter 1995; Ghezzi und Mitarbeiter 1998; Opticus Neuritis Study Group 2004). In einigen Studien scheint das Alter und das Geschlecht einen Einfluss auf die Entwicklung einer MS zu haben (Rizzo und Mitarbeiter 1988; Yin und Mitarbeiter 2003). Bei den durch mich untersuchten Patienten handelt es sich um eine Gruppe mit relativ hohem Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der NNO (im Mittel 37 Jahre) sowie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer MS. Dies entspricht dem in letzter Zeit mehrfach beobachteten allgemeinen Anstieg des Erkrankungsalters. Es finden sich Hinweise für ein steigendes Erkrankungsalter bei Frauen (Hirst und Mitarbeiter 2009, Fasbender P 2007). Eine mögliche Erklärung dieser Zunahme kann der im Verhältnis bei Frauen rascher gestiegene Zigarettenkonsum sein, welcher einen Einfluss auf die Konversionsraten und die Schubhäufigkeit hat (Hernán und Mitarbeiter 2000; Ascherio und Mitarbeiter 2007; Di Pauli und Mitarbeiter 2008). Ein weiterer Grund ist in der vorliegenden Arbeit das Antwortverhalten der untersuchten Patienten nach schriftlicher Anfrage. Die Gruppe der Patienten bis 35 Jahre ist die beweglichste und in einer Stadt mit einer Fachhochschule und einer Universität wie Erfurt, die Gruppe mit der höchsten Fluktuation. Es ist somit anzunehmen, dass der Anteil der Patienten bis 35 Jahre in der vorliegenden Studie unterrepräsentiert ist. Insbesondere scheint dies die jüngeren Männer zu betreffen, was das etwas höhere Frauen/Männer Verhältnis in dieser Gruppe und die höhere Konversionsrate erklären könnte. Zudem sind bei der Patientenauswahl auch Patienten über 50 Jahre mit den übrigen klinischen Zeichen einer typischen Neuritis

nervi optici mit einbezogen worden. Insbesondere die ONTT schließt diese Gruppe der Patienten aus. Die übrigen Parameter scheinen auch in den bisherigen Studien unabhängig vom Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der NNO zu sein und sind somit separat berechnet worden. Die Jahreszeit zum Erkrankungszeitpunkt einer NNO ist wie erwähnt nicht signifikant, was ebenfalls mit den meisten Studien vergleichbar ist. Nur Nilsson und Mitarbeiter beschreiben einen tendenziell signifikanten Einfluss. Die der These zu Grunde liegende Annahme, dass unterschiedliche Sonneneinstrahlung über die Bildung von Vitamin D eine immunprotektive Wirkung entfaltet, bezieht sich am ehesten auf die Entwicklung einer MS generell (Munger und Mitarbeiter 2006), weniger auf den Zeitpunkt ihrer Erstmanifestation zumal es möglicherweise einen Effekt des Vitamin D bereits vorgeburtlich gibt. So zeigen Geburten im Mai eine höhere Inzidenz für das Vorkommen einer MS als Geburten im Monat November, möglicherweise wegen des intrauterinen Vitamin D Mangels in den immunprägenden Entwicklungsmonaten vier und fünf (Willer und Mitarbeiter 2004). Neuere Studien lassen vermuten, dass es eine direkte Interaktion zwischen Vitamin D und einem Teil des MHC II Alleles gibt, welches als genetischer Marker einer höheren Disposition für eine Erkrankung an einer MS gilt. Dies würde eine Verbindung zwischen den einflussreichen Umweltfaktoren und der genetischen Disposition darstellen (Ramagopalan und Mitarbeiter 2009).

In einer ersten Befragungs- und Auswertungsrunde mit lediglich 59 Patienten hatte sich ein knapp signifikanter Einfluss des Geschlechtes gezeigt, wobei Frauen nach einer NNO tendenziell häufiger die Diagnose einer MS erhalten. Dieser Effekt ist nach der erfolgten Nachbefragung nicht mehr signifikant. In den bisherigen Studien zeigt nur die Arbeit von Rizzo einen signifikanten Einfluss (Rizzo und Mitarbeiter 1988). Einen tabellarischen Überblick über die vergleichbaren Studien bietet die folgende Abbildung (Tab 10).

Studiendesign							Einflussgrößen		
Studie/Autoren	Anzahl der ausgewerteten Fälle Frauen/Männer	Mittleres Alter	Nachbeobachtungszeit in Jahren	MRT	Liquor	Konversions-zahlen	Geschlecht	Alter zum Erkrankungszeitpunkt	Jahreszeit
Rizzo und Mitarbeiter '88	60 2,3:1	33,1	15	-	-	69% der Frauen 33% der Männer	*	/	/
Sandberg-Wollheim und Mitarbeiter '90	86 1,6:1	28	12,9	+	+	38,4%	(*)	*	/
Rodriguez und Mitarbeiter '95	95 2,2:1	31	9,8	-	-	51% 39% nach 10 Jahre 49% nach 20 Jahren 54% nach 30 Jahren	/	/	/
Ghezzi und Mitarbeiter '98	102 2,4:1	29	6,3	+ *	+ /	36% 13% nach zwei Jahren 30% nach vier Jahren 37% nach sechs Jahren 42% nach 8-10 Jahren	/	/	/
Nilsson und Mitarbeiter '05	43 1,8:1		31	-	+ *	40%		/	(*)
Tumani und Mitarbeiter '98	36	32,2	4	+ *	+	50%			
Söderström und Mitarbeiter '98	147 4,1:1	34		+	+	36% (im Mittel nach 1,2 Jah- ren)			

Opticus Neuritis Study Group '03	336 3,3:1	31,7	10	+	-	38% (im Mittel nach 3 Jahren)	/	/	/
ONSG '08	300		15	+	-	50%	/	/	/
Jin und Mitarbeiter '03	115 4,2:1		3,8	+	+		/	*	*
Lin und Mitarbeiter '06	109 1,1:1	41,2	5,2	+	+	14,2%	*	-	-
Ramdohr '09	71 2,3:1	37,2	4,2	+	+	47,9%	/	/	/

Tab. 10: Vergleich der Studien zur Entwicklung einer MS nach einer NNO

+ Untersuchung wurde durchgeführt

- Untersuchung wurde nicht durchgeführt

* untersuchter Parameter signifikant einflussreich

/ untersuchter Parameter nicht signifikant einflussreich

Diese Studien haben in dem jeweiligen Beobachtungszeitraum für die Diagnosestellung einen zweiten klinischen Schub gefordert. Eine erneute NNO ist dabei nicht als Schub gewertet worden. Abweichend von den eigentlichen Empfehlungen des Poser Komitees zur Diagnosestellung ist nur bei einem Teil der Arbeiten die Liquordiagnostik als paraklinische Ergänzung eingeflossen. Insbesondere bei den Arbeiten der Opticus Neuritis Study Group sowie den Arbeiten von Rizzo und Rodriguez sind keine Liquoruntersuchungen durchgeführt worden (s.o.). In der Arbeit von Nilsson fehlt zur vollständigen Anwendung der Kriterien die initiale MRT Untersuchung, da zum Rekrutierungszeitpunkt dieser Langzeitbeobachtung diese Methode noch nicht verfügbar war. Die übrigen Studien haben die Diagnose einer MS nach den Poser-Kriterien vorgenommen und auch die paraklinischen Befunde mit einbezogen. Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, sind auch in dieser Arbeit die Poser-Kriterien angewandt worden. Zudem ermöglichen diese Kriterien die retrospektive Beurteilung ohne erneutes MRT drei oder sechs Monaten nach klinisch isoliertem Syndrom und

damit möglicher Erstmanifestation. So ist auch die initiale Beurteilung mit Schwerpunkt auf die Liquordiagnostik möglich. Eine Änderung der Konversionsraten, der entscheidenden Einflussgrößen oder der prädiktiven Faktoren ist auch bei Anwendung der revidierten Diagnosekriterien nach McDonald nicht zu erwarten. Am ehesten und wahrscheinlichsten werden sich die Zeiten bis zur Diagnosestellung ändern, was für einen Teil der untersuchten Patienten in Hinblick auf die immunmodulierende Therapie von Bedeutung sein kann (Fangerau und Mitarbeiter 2004). Die psychische Belastung in der erforderlichen Wartezeit bis zu den Kontroll-MRT Untersuchungen, welche über die Dissemination in Raum und Zeit eine Diagnosestellung ermöglichen, mag unterschiedlich wahrgenommen werden. In einer Arbeit von Strasser-Fuchs aus dem Jahr 1997 konnte gezeigt werden, dass die rasche Mitteilung einer Diagnose für die betroffenen Patienten die Möglichkeit bietet, mit den negativen Gefühlen wie Angst, Depression und Unsicherheit besser umzugehen. Die Diagnosestellung und -mitteilung ermöglicht den aktiven Umgang und stärkt den Mut mit der Krankheit umzugehen und die erhaltenen Informationen einzuordnen (Strasser-Fuchs und Mitarbeiter 1997). Mit Einschränkungen sind die Daten der Arbeit aus Taiwan zu sehen. Im asiatischen Raum kommt es häufiger zur Manifestation einer Neuromyelitis optica, welche als eigene Krankheitsentität ohne Risiko für die Entwicklung einer MS angesehen wird (Lin und Mitarbeiter 2006).

Die in dieser Arbeit zugrunde liegende Patientenauswahl ermöglichte die nahezu vollständige Erhebung der Fälle einer Neuritis nervi optici in dem erfassten Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2005. Es liegt in der Klinik der Neurologie des Helios-Klinikums eine MS-Datenbank vor, welche sehr ausführlich Erstsymptom und Krankheitsverlauf der im Einzugsgebiet vorkommenden MS Patienten enthält (Fasbender P 2007). Zudem existiert eine Archivierung sämtlicher Entlassungsbriefe des genannten Zeitraumes, welche auf die gesuchte Diagnose durchgesehen wurden. Zusätzlich konnte auf eine elektronische Diagnoseerfassung zurückgegriffen werden, was auch den Einschluss der Patienten der Augenklinik ermöglichte. Eine stichprobenartige Befragung niedergelassener Augenärzte und Neurologen

zeigt, dass die in den befragten Praxen vorkommenden klinischen Verdachtsfälle einer Neuritis nervi optici in die weiterführende Klinik eingewiesen oder mindestens zu einer ambulanten Vorstellung dorthin weiterverwiesen wurden. Es ist somit insgesamt davon auszugehen, dass die erfassten Patienten ein Inzidenzkollektiv für das Einzugsgebiet der Stadt Erfurt darstellen.

In vielen ausführlichen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein MS-typischer Läsionen in der initialen MRT Untersuchung stärkster Prädiktor für die Entwicklung einer MS ist (Ghezzi und Mitarbeiter 1998; Tumani und Mitarbeiter 1998; Opticus Neuritis Study Group 2004 und 2008; Söderström und Mitarbeiter 1998; Jacobs und Mitarbeiter 1997; Morrissey und Mitarbeiter 1993). Es ist davon auszugehen, dass Läsionen welche in der T2 Wichtung hyperintens zur Darstellung kommen und für eine MS typisch verteilt und konfiguriert sind, auf einen subklinischen Entzündungsprozess hinweisen. Dieser, in der frühen Phase noch reversible entzündliche Prozess, weist am stärksten darauf hin, dass ein Patient im Laufe seines Lebens die Diagnose einer MS erhalten wird. Die Annahme, dass der frühe axonale Schaden in dieser Phase noch reversible ist, führt zu der Empfehlung, eine immunmodulatorische Therapie zu beginnen (Kuhlmann und Mitarbeiter 2002; Tintoré 2008). Kontrovers war bisher diskutiert, ob das Vorhandensein pathologischer MRT Läsionen zum Zeitpunkt eines isolierten klinischen Syndroms auch Hinweise auf die spätere Entwicklung neurologischer Defizite gibt. Eine Arbeit, welche ausschließlich Patienten mit einer isolierten Optikusneuritis nachbeobachtet hat, zeigt eine Assoziation zwischen pathologischen MRT Veränderungen und den sich entwickelnden neurologischen Einschränkungen nach sechs Jahren (Swanton und Mitarbeiter 2009).

Der hohe prädiktive Wert der pathologischen MRT Veränderungen konnte an den hier vorliegenden Daten bestätigt werden. Es ist ein hoch signifikanter Einfluss des Nachweises pathologischer Veränderungen auf die Entwicklung einer MS berechnet worden. Als pathologisch sind in der vorliegenden Untersuchung mehr als drei typische Läsionen gewertet worden, was der in den Poser Kriterien eingegangenen Empfehlung nach Paty

entspricht. In der Arbeit der Opticus Neuritis Study Group war schon das Vorhandensein einer einzelnen Läsion mit einem erhöhten Risiko assoziiert, welches bei Zunahme der Läsionen nicht noch einmal anstieg (Opticus Neuritis Study Group 2008). Schriftliche Ergebnisse über die in meinem Patientenkollektiv durchgeführten Kontroll- MRT Untersuchungen liegen für die aktuelle Arbeit nur in wenigen Ausnahmen vor, die meisten sind ambulant durchgeführte Untersuchungen und die verwendeten Informationen somit nur anamnestisch erhoben. Dabei ist die Zahl der Kontroll MRT Untersuchungen insgesamt relativ gering, was wahrscheinlich unterschiedliche Gründe hat. Zum einen die Compliance der Patienten, zum anderen der Umgang mit der noch relativ teuren Diagnostik im ambulanten Bereich. Der seit 2001 geltenden Empfehlungen nach McDonald ein erneutes MRT zur Befundkontrolle nach drei Monaten anfertigen zu lassen, kamen in unserer Studie nur drei von 11 (27,3%) Patienten nach. Häufiger ist ein MRT bei neu aufgetretenen Symptomen, welche ebenfalls auf eine MS hinweisen.

Die Untersuchungen und Ergebnisse zu den vorliegenden Liquorbefunden sind im Wesentlichen mit den erwähnten Studien im Einklang. Darstellen lässt sich ein hochsignifikanter Einfluss bei Nachweis von oligoklonalen Banden nur im Liquor auf die spätere Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose. Dieser Nachweis bietet als einzelner Test die höchste Sensitivität (93%) bei moderater Spezifität (76,5%). Der Nachweis einer pathologischen Zellzahl ist in der vorliegenden Arbeit ebenfalls signifikant einflussreich auf die Entwicklung einer MS, mit jedoch mit sehr geringer Sensitivität (58,2%) und nur moderater Spezifität (74,3%). Gerade die Bedeutung des Nachweises oligoklonaler Banden zeigt eine Arbeit von Tintoré in der berechnet wird, dass der Nachweis von OKB das Risiko eines zweiten Schubes unabhängig von den Ergebnissen der initialen MRT Untersuchung erhöht (Tintoré und Mitarbeiter 2008). Somit behält die Liquordiagnostik bei einem ersten isolierten klinischen Syndrom ihren hohen Stellenwert. Sie liefert unabhängig von den übrigen Parametern eine Aussage über das Risiko, im Verlauf die Diagnose MS zu erhalten. In meiner Arbeit haben 2 von 21 Patienten (7,4%) mit fehlendem Nachweis oligoklonaler Banden nur

im Liquor und weniger als drei pathologischen Läsionen in der MRT Untersuchung die Diagnose einer MS erhalten. Im Gegensatz zu 41,7% (5 von 12 Patienten) mit unauffälligem MRT jedoch dem Nachweis von oligoklonalen Banden.

Die vorliegenden Daten demonstrieren einen bis dato benignen Krankheitsverlauf nach einer isolierten NNO, wenn auch die Nachbeobachtungszeit noch zu kurz ist, um von einer benignen Form der sich entwickelnden MS zu sprechen. Insbesondere da Untersuchungen mit einem Beobachtungszeitraum von 20 Jahren den benignen Krankheitsverlauf nach bisherigen Definitionen insgesamt in Frage stellen und die Beurteilung über den weiteren klinischen Verlauf am verlässlichsten anhand des EDSS nach fünf Jahren Erkrankungsdauer ist (Pittock und Mitarbeiter 2004). Bei den hier untersuchten Patienten zeigt sich ein mittlerer EDSS von 1,39 und damit eine Verbesserung des EDSS im Vergleich zum Erkrankungszeitpunkt an einer NNO, was an dem in den meisten Fällen verbesserten Visus liegt. Einige Arbeiten haben gezeigt, dass sich eine nach einer isolierten NNO entwickelnde MS in einem hohen Prozentsatz benigne verläuft. Diese Annahme ist jedoch insbesondere im Hinblick auf die längeren Beobachtungszeiten unsicher. In einer schwedischen Arbeit (Nilsson und Mitarbeiter 2008) konnte gezeigt werden, dass selbst bei Patienten ohne die Diagnose einer MS und ohne weitere Zeichen einer fortschreitenden Demyelinisierung, kognitive Einschränkungen 24-31 Jahre nach einer isolierten NNO zu erheben sind. Diese ähneln den Einschränkungen bei einer manifesten MS und unterscheiden sich von den Leistungen der jeweiligen Altersklasse. Es ist somit die entscheidendere Frage, welche Patienten unter welchen Bedingungen nach einer isolierten Neuritis nervi optici nicht die Diagnose einer Multiplen Sklerose erhalten. Möglicherweise ist in diesen Fällen von einer eigenen Krankheitsentität auszugehen. Diese Patienten können in der Zukunft ohne weitere Diagnostik und immunmodulatorische Therapie bleiben. Für die Gruppe mit Nachweis von Risikofaktoren und signifikant einflussreichen Prädiktoren ist eine solche Therapie so früh wie möglich empfohlen und sinnvoll (Tintoré 2008). Die Arbeiten der Opticus Neuritis Study Group haben mit den ausführlichsten

ophthalmologischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der NNO in der Nachbeobachtung zeigen können, dass bei Patienten ohne initiale Läsionen in der MRT Untersuchung weitere Parameter das Risiko einer MS Erkrankung erhöhen. Dies sind insbesondere weibliches Geschlecht und die Affektion des retrobulbären Anteils des Sehnerven. Im Gegensatz dazu ist bei keinem Mann mit atypischer ON (keine Lichtwahrnehmung, schmerzlos, Papillenschwellung, retinales Exudat) ohne MS- typischen MRT Läsionen eine MS aufgetreten (ONTT 2008). Somit ist eine ausführliche ophthalmologische Untersuchung auch für die weitere Risikoeinschätzung empfehlenswert. In der vorliegenden Arbeit hat fast die Hälfte der Patienten die Diagnose einer MS erhalten, und das bei noch recht kurzer Nachbeobachtung. Längere Nachbeobachtungen legen nahe, dass dieser hohe Prozentsatz reproduzierbar ist und auch noch steigen kann. Somit wird der Anteil der Patienten ohne jegliches bzw. mit sehr geringem Risiko für die Diagnose einer MS relativ gering. Die Konstellation männliches Geschlecht, atypische ophthalmologische Befunde, fehlende MS- typische Veränderungen in der MRT Untersuchung und unauffälliger Liquorbefund ist bester Hinweis, zu keinem Zeitpunkt die Diagnose einer MS zu erhalten. In der hier untersuchten Patientengruppe sind ebenfalls die Patienten ohne Nachweis von MRT Läsionen und ohne Nachweis pathologischer Liquorveränderungen die Gruppe mit dem niedrigsten Risiko, die Diagnose einer MS zu erhalten. Dies sind 23 Patienten (32,4%) der 71 untersuchten Patienten, wovon 13 Frauen (56,5%) und 10 Männer (43,5%) sind.

7. Schlussfolgerungen

Es ist in Zusammenschau der bisherigen Arbeiten und den hier vorliegenden Daten, sowie unter Berücksichtigung der Tendenz der steigenden Inzidenz zu vermuten, dass die Patienten ohne Nachweis von MRT Läsionen und ohne pathologische Liquorveränderungen nicht die Diagnose einer MS erhalten werden. Dies entspricht ungefähr einem Drittel der an einer Neuritis nervi optici erkrankten Patienten. Die verbleibenden zwei Drittel werden bei längerer Nachbeobachtung und Anwendung der aktuellen Diagnosekriterien möglicherweise die Diagnose einer MS erhalten. Der hier dargestellte Prozentsatz von fast 50% an einer MS erkrankten Patienten nach nur gut vier Jahren Nachbeobachtung nach isolierter NNO legt ebenfalls eine solche Vermutung nahe. Zudem bleibt zu berücksichtigen, dass der Anteil der Patienten mit relativ hohem Risiko (junge Frauen mit frühem Erkrankungsbeginn), wie oben erwähnt, unterrepräsentiert erscheint, wegen der vermuteten Verluste junger Patienten aus der vorliegenden Studie. Wie schon dargestellt lässt sich in den großen klinischen Studien der letzten Jahre mit den etablierten immunmodulatorischen Therapieoptionen bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom eine hohe Ansprechrate nachweisen. Es zeigt sich eine Verzögerung der Diagnosestellung und eine Reduktion der pathologischen MRT-Läsionen (Kinkel und Mitarbeiter 2006, Kappos und Mitarbeiter 2006, Rieckmann P 2006, Comi und Mitarbeiter 2002, Jacobs und Mitarbeiter 2000). Eine mögliche Verbesserung bzw. Vereinfachung der Therapie mittels oraler und gut verträglicher Wirkstoffe wird die Entscheidung für eine Therapie in Zukunft erleichtern. Um die Gruppe der Patienten zu identifizieren, welche das niedrigste Risiko für die Erkrankung an einer MS bzw. durch die Existenz einer eigenen Krankheitsentität gar kein Risiko tragen, bleiben Liquoruntersuchungen und die ophthalmologische Diagnostik von hoher Bedeutung. Anhand der vorliegenden Daten lassen sich insbesondere die hohe Spezifität und der hohe prädiktive Wert der pathologischen Liquorveränderungen zeigen.

8. Literaturverzeichnis

Arnold AC (2005) Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *American journal of ophthalmology* **139** (6): 1101-1108

Ascherio A, Munger KL (2007) Environmental Risk Factors for Multiple Sclerosis. Part I: The Role of Infection. *Annals of neurology* **61**: 288-299

Ascherio A, Munger KL (2007) Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of neurology* **61** (6): 504-513

Bagos PG, Nikolopoulos G, Ioannidis A (2006) Chlamydia pneumoniae infection and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) **12** (4): 397-411

Balcer LJ (2006) Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* **23**: 1273-80

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Adér HJ, Losseff N and Valk J (1997) Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* **120**: 2059-2069

Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, Brown CH, and the Optic Neuritis Study Group (1993) The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* **329**: 1764-69

Beck RW, Smith CH, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, Corbett J, Eggenberger E, Goodwin JA, Katz B, Kaufman DK, Keltner JL, Kupersmith MJ, Miller NR, Moke PS, Nazarian S, Orengo-Nania S, Savino PJ, Shults WT, Trobe JD, Wall M (2004) Neurologic impairment 10 years after optic neuritis. *Archives of neurology* **61** (9): 1386-1389

Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, Corbett J, Eggenberger E; Goodwin JA, Katz B, Kaufman DI, Keltner JL, Kupersmith MJ, Miller NR, Nazarian S, Orengo-Nania S, Savino PJ, Shults WT, Smith CH, Wall M (2003) High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Archives of ophthalmology* **121** (7): 944-949

Berti R, Brennan MB, Soldan SS, Ohayon JM, Casareto L, McFarland HF, Jacobson S (2002) Increased detection of serum HHV-6 DNA sequences during multiple sclerosis (MS) exacerbations and correlations with parameters of MS disease progression. *Journal of neurovirology* **8**: 250-256

Brusaferri F, Candelise L (2000) Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* **247**: 435-442

Charil A, Yousri TA, Rovaris M, Barkhof F, DeStefano N, Fazekas F, Miller DH, Montalban X, Simon JH, Polman C, Filippi M (2006) MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol* **5**: 841-852

Cleary PA, Beck RW, Anderson MM Jr, Kenny DJ, Backlund JY, Gilbert PR (1993) Design, methods, and conduct of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Controlled clinical trials* **14** (2): 123-142

Cole SR, Beck RW, Moke PS, Kaufman DI, Tourtellotte WW (1998) The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* **51** (3): 885-887

Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung HP, Seel-drayers P, Sorensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR, and the Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group (2001) Effect of early interferon

treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* **357**: 1576-82

Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, Gold R, Havrdova E, Komoly S, Selmaj K, Sharrack B, Filippi M (2008) Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* **371** (9630): 2085-2092

Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, O'Reilly E, Munger K, Deisenhammer F, Ascherio A, Berger T (2008) Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) **14** (8): 1026-1030

Fangerau T, Schimrigk S, Haupts M, Keader M, Ahle G, Brune N, Klinkenberg K, Kotterba S, Möhring M, Sindern E (2004) Diagnosis of multiple sclerosis: comparison of the Poser criteria and the new McDonald criteria. *Acta Neurologica Scandinavica* **109**: 385-389

Fasbender P, Kölmel HW (2008) Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology* **30** (3): 147-151

Flachenecker P, Stuke K, Elias W, Freidel M, Haas J, Pitschnau-Michel D, Schimrigk S, Zettl UK, Rieckmann P (2005) Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt Jg. 105* **7**: 113-118

Franklin GM, Nelson Lorene (2003) Environmental risk factors in multiple sclerosis; causes, triggers, and patient autonomy. *Neurology* **61**: 1032-1034

Frith JA, McLeod JG, Hely M (2000) Acute Optic Neuritis in Australia: a 13 year prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **68**: 246

Frohmann EM, Havrdova E, Lublin F, Barkhof F, Achiron A, Sharief MK, Stuve O, Racke MK; Steinman L, Weiner H, Olek M, Zivadinov R, Corboy J, Raine C, Cutter G, Richert J, Filippi M (2006) Most Patients With Multiple Sclerosis or a Clinically Isolated Demyelinating Syndrom should Be Treated at the Time of Diagnosis. *Arch Neurol* **63**: 614-619

Ghezzi A, Martinelli V, Torri V, Zaffaroni M, Rodegher M, Comi G, Zibetti A, Canal N (1998) Long-term follow up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. *J Neurol* **246**: 770-775

Ghezzi A, Martinelli V, Rodegher M, Zaffaroni M, Comi G (2000) The prognosis of idiopathic optic neuritis. *Neurological sciences* **21** (4 Supple 2): 865-869

Gold R, Rieckmann P (2004) Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose. UniMed Verlag, Bremen

Gold R, Rieckmann P (2007) Fortschritte im Verständnis von Pathogenese und Immuntherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* **78** (1): 15-26

Gray OM, McDonnell GV, Hawkins SA (2008) Factors in the rising prevalence of multiple sclerosis in the north-east of Ireland. *Multiple Sclerosis* **14** (7): 880-886

Gregersen JW, Kranc KR, KE X, Svendsen P, Madsen S, Thomsen AR, Cardon LR, Bell JI, Fugger L (2006) Functional epistasis on a common MHC haplotype associated with multiple sclerosis. *Nature* **443** (7111): 574-577

Hartung, HP, Lublin DF, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS (2001) Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* **50**: 121-127

Haase CG (2001) Devics Syndrom, Entität oder Variante der Multiplen Sklerose. *Der Nervenarzt* **10**: 750-754

Hauser SL, Oksenberg JR, Lincoln R, Garovoy J, Beck RW, Cole SR, Moke PS, Kip KE, Gal RL, Long DT (2000) Interaction between HLA-DR2 and abnormal brain MRI in optic neuritis and early MS. Optic Neuritis Study Group. *Neurology* **54** (9): 1859-1861

Hein T, Hopfenmüller W (2000) Hochrechnungen der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* **71**: 288-294

Hernán MA, Olek M, Ascherio A (2000) Cigarette Smoking and Incidence of Multiple Sclerosis. *American journal of Epidemiology* **154** (1): 69-74

Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingler R, Compston DA, Robertson NP (2009) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *Journal of Neurology and Neurosurgery* **80** (4): 386-392

Holick MF (2005) Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *Southern medical journal* **98** (10): 1024-1027

Jacobs LD, Kaba SE, Miller CM, Priore RL †, and Brownsheidle CM (1997) Correlation of Clinical, Magnetic Resonance Imaging, and Cerebrospinal Fluid Findings in Optic Neuritis. *Ann Neurol* **41**: 392-398

Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Huang YH and Söderström M (2003) Predicting multiple sclerosis at optic neuritis onset. *Multiple Sclerosis* **9**: 135-42

Kahana E, Zilber N, Abramson JH, Biton V, Leibowitz Y, Abramsky O (1994) Multiple sclerosis: genetic versus environmental aetiology: epidemiology in Israel updated. *Journal of neurology* **241** (5): 341-346

Kantarci O, Wingerchuk D (2006) Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Current Opinion in Neurology* **19**: 248-254

Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R (2007) Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* **370**: 389-397

Kinkel RP, Kollmann C, O'Connor P, Murray TG, Simon J, Arnold D, Bakshi R, Weinstock-Gutmann B, Brod S, Cooper J, Duquette P, Eggenberger E, Felton W, Fox R, Freedman M, Galetta S, Goodman A, Guarnaccia J, Hashimoto S, Horowitz S, Javerbaum J, Kasper L, Kaufmann M, Kerson L, Mass M, Rammohan K, Reiss M, Rolak L, Rose J, Scott T, Selhorst J, Shin R, Smith C, Stuart W, Thurston S, Wall M (2006) IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* **66**: 678-684

Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Brück W (2002) Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* **125**: 2202-2212

Kurland LT, Beebe GW, Kurtzke JF (1966) Studies on the natural history of multiple sclerosis: 2. The progression of optic neuritis to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* **42** (suppl 19): 157-176

Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* **33**: 1444-52

Kurtzke JF (1985) Optic neuritis or multiple sclerosis. *Arch Neurol* **42**: 704-10

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. überarbeitete Auflage 2005, ISBN3-13-132413-9; Georg Thieme Verlag Stuttgart

Linker RA, Kieseier BC (2008) Therapieentscheidungen bei Multiple Sklerose. *Nervenarzt* **79**: 1123-1134

Lin YC, Yen MY, Hsu WM, Lee HC, Wang AG (2006) Low conversion rate to multiple sclerosis in idiopathic optic neuritis patients in Taiwan. *Japanese journal of ophthalmology* **50** (2): 170-175

Lim ET, Grant D, Pashenkov M, Keir G, Thompson EJ, Söderström M, and Giovannoni G (2004) Cerebrospinal fluid levels of brain specific proteins in optic neuritis. *Multiple Sclerosis* **10**: 61-65

Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K, Sauter C, Klösch G, Kollegger H, Kristoferitsch W, Zeitlhofer J (2004) Factors influencing quality of life in multiple sclerosis: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol. Scan.* **110** (1): 6-13

Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H (2000) Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology* **47** (6): 707-717

Matthews B (1998) Differential diagnosis of multiple sclerosis and related disorders. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H et al. *McAlpine's multiple sclerosis*, 3rd ed. London: Churchill Livingstone

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS (2001) Recom-

mended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology* **50** (1): 121-127

Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, Galetta SL, Hutchinson M, Johnson RT, Kappos L, Kira J, Lublin FD, McFarland HF, Montalbán X, Panitch H, Richert JR, Reingold SC, Polman CH (2008) Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* **14** (9): 1157-1174

Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DPE, Kelly MA, Francis DA, MacManus DG, McDonald WI (1993) The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain* **116**: 135-146

Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A (2006) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *The journal of the American Medical Association* **296** (23): 2832-2838

Nielsen TR, Pedersen M, Rostgaard K, Frisch M, Hjalgrim H (2007) Correlations between Epstein-Barr virus antibody levels and risk factors for multiple sclerosis in healthy individuals. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* **13** (3): 4220-4223

Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Haahr S, Sørensen PS, Hjalgrim H (2007) Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Archives of neurology* **64** (1): 72-75

Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M (2005) Predicting the Outcome of Optic Neuritis, Evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol* **252**: 396-402

Nilsson P, Sandberg-Wollheim M, Norrving B, Larsson EM (2007) The role of MRI of the brain and spinal cord, and CSF examination for the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology* **14** (11): 1292-1295

Nilsson P, Rorsman I, Larsson EM, Norrving B, Sandberg-Wollheim M (2008) Cognitive dysfunction 24-31 years after isolated optic neuritis. *Multiple Sclerosis* **14**: 913-918

Optic Neuritis Study Group (1997) The 5-year risk of MS after optic neuritis, Experiences of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Neurology* **49**: 1404-1413

Optic Neuritis Study Group (2003) High- and Low-Risk Profiles for the Development of Multiple Sclerosis Within 10 Years After Optic Neuritis, Experiences of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* **121**: 944-949

Optic Neuritis Study Group (2004) Neurologic Impairment 10 Years After Optic Neuritis. *Arch Neurol* **61**: 1386-89

Optic Neuritis Study Group (2004) Long-term Brain Magnetic Resonance Imaging Changes After Optic Neuritis in Patients without Clinically Definite Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* **61**: 1538-41

Optic Neuritis Study Group (2008) Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final neuritis treatment trial follow-up. *Archives of neurology* **65** (6): 727-732

Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnic AD, Ebers GC (2006) Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurology* **5**: 932-936

O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH (1998) The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS, A 10-year follow-up. *Brain* **121**: 495-503

Paty DW (1988) Magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in multiple sclerosis. *The Canadian journal of neurological sciences* **15** (3): 266-272

Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Eisen KA, Purves SJ, Low MD, Brandeys V et al (1988) MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* **38** (2): 180-185

Perkin GD, Rose FC (1979) *Optic neuritis and its differential diagnosis*. Oxford University Press, Oxford

Pirko I, Blauwet LK, Lesnick TG, Weinshenker BG (2004) The Natural History of Recurrent Optic Neuritis. *Arch Neurol* **61**: 1401-05

Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, Jorgensen NW, Weinshenker BG, Noseworthy J, Rodriguez M (2004) Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Annals of neurology* **56** (2): 303-306

Pittock SJ, Weinshenker BG, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Keegan M, Wingerchuk DM, Carter J, Shuster E, Rodriguez M (2006) Not Every Patient With Multiple Sclerosis Should Be Treated at Time of Diagnosis. *Arch Neurol* **63**: 611-13

Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, Wagner HJ, Gärtner J, Hanefeld F (2006) High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* **67**: 2063-2065

Polman CH, Reingol SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS (2005) Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* **58**: 840-846

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, and Tourtellotte WW (1983) New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Ann Neurol* **13**: 227-231

Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dyment DA, DeLuca GC, Herrera BM, Chao MJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Knight JC (2009) Expression of the Multiple Sclerosis-Associated MHC Class II Allele *HLA-DRB1*1501* Is Regulated by Vitamin D. *PLoS Genetics* **5** (2): 1-6

Rieckmann P (2006) Neurodegeneration and clinical relevance for early treatment in multiple sclerosis. *International MS journal* **12**(2): 42-51

Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT (1995) Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* **45**: 244-250

Rolak LA, Beck RW, Paty W, Tourtellotte WW, Whitaker JN, Rudick RA (1996) Cerebrospinal fluid in acute optic neuritis: experience of the optic treatment trial. *Neurology* **46** (2): 368-372

Rizzo JF, Lessell S (1988) Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: a long-term prospective study. *Neurology* **38**: 185-90

Schumacher FA, Beeve GW, Kibler RF (1965) Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sciences* **122**: 552-568

Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J (1998) Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* **51**: 529-534

Sandberg-Wollheim M, Bynke H, Cronquist S, et al (1990) A long-term prospective study of optic-neuritis: evaluation of risk factors. *Ann Neurol* **27**: 386-93

Söderström M (2001) Optic neuritis an multiple sclerosis. *Acta ophthalmologica Scandinavica* **79** (3): 223-227

Söderström M, Ya-Ping J, Hillert J, Link H (1998) Optic neuritis: prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology* **50**: 708-14

Strasser-Fuchs S, Fazekas F, Flooh E, Kapeller P, Poltrum B, Offenbacher H (1997) Die Einstellung von Patienten mit multipler Sklerose zur Krankheitsaufklärung. *Der Nervenarzt* **68** (12): 963-966

Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miskiel KA, Altmann DR, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH (2009) Early MRI in optic neuritis: the risk of disability. *Neurology* **72** (6): 542-550

Tumani H, Tourtelotte WW, Peter JB, Felgenhauer K (1997) Acute optic neuritis: combined immunological markers and magnetic resonance imaging predict subsequent development of multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences* **155**: 44-49

Tintoré M (2009) New options for early treatment of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* **277**: 9-11

Tintoré M (2008) Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *Journal of Neurology* **255** (1): 37-43

Tintoré M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Téllez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X (2008) Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* **70** (13 pt2): 1079-1083

Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Téllez N, Pelayo R, Comabella M, and Montalban X (2005) Is Optic Neuritis More Benign Than Other First Attacks in Multiple Sclerosis? *Ann Neurol* **57**: 210-15

Unthoff W (1890) Untersuchung über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. *Arch Psychiat Nervenkr* **21**: 55-116; 303-410

Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC (1989) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* **112** (6): 1419-1428

Willer CJ, Dymont DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC (2005) Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* **330**: 120-125

Wingerchuk DM, Weinshenker BG (2008) Neuromyelitis optica. Current treatment options in neurology **10** (1): 55-66

Ya-Ping J, Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H (1998) Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995: I. Age, sex, birth and ethnic-group related patterns. *Journal of Neurological Sciences* **159**: 107-114

Zettl UK, Mix E (Hrsg.) (2001) Multiple Sklerose; Kausalorientierte, symptomatische und rehabilitative Therapie. Springer

Ziemssen T, Wilhelm H, Ziemssen F (2006) Multiple Sklerose Ein Update mit praktischen Regeln für die ophthalmologische Praxis. Der Ophthalmologe **103**: 621-643

9 Anhang

5 gebgen Neuritis nervi optici/telefon. Befragung

Name, Vorname _____
 Geburtstag _____ Geburtsort _____
 Wohnort _____
 Telefonnr. priv. _____ dienstl. _____

Patient selbst befragt ja nein

NNO

Monat/Jahr _____ Alter bei Erstsymptom _____

Behandlung Kortison i.v. hochdosiert; ausgeschlichen ja Tabl. ja
 Tropf

Tropf Kortison-tabletten
 keine
 n.b.

wo behandelt KH niedergel. Arzt

Rückbildung vollständig inkomplett nach _____ Wochen
 keine Rückbildung
 n.b.

diagn. MRT ja nein n.b.
 wann _____
 Läsionszahl _____ (1=1; 2=2, 3=3; 4= mehr als 3)
 Gd ja nein n.b.
 Gd-Anreicherung ja nein

Diagn. Liquor ja nein n.b.
 Wann _____
 Zellzahl _____ (999=n.b.)
 OCB ja nein
 Anzahl _____
 IgG Vermehrung ja nein n.b.

Empfehlungen nach NNO

ja nein n.b. nach Akte

Kontroll- MRT ja nein n.b.

Erfolgt ja nein n.b.

Wann _____
 Warum _____
 neue Symptome

Diagnostisch im Intervall
 Läsionszahl _____
 Gd ja nein n.b.
 Gd-Anreicherung ja nein

Kontroll- Liquor ja nein n.b.
 Erfolgt ja nein n.b.
 Wann _____
 Wegen neue Symptome im Intervall
 Zellzahl _____
 OCB ja nein n.b.
 Anzahl _____
 IgG Vermehrung ja nein

n.b.

Behandlung empfohlen ja nein n.b.
 Behandlung erfolgt
 Wegen neuer Symptome zur Prophylaxe nach ES
 Copaxone (Glatirameracetat)
 Interferone
 Imurek (Azathioprin)
 wiederholte (mind. 1x/Jahr) Kortikoide
 andere welche _____

Dauer der Behandlung (Jahre) _____ (0=keine;99= n.b.)
 Therapie mit Copaxone
 Nebenwirkungen keine ja; welche _____
 Therapie mit Interferonen
 keine
 flulike
 inj. site reaction
 andere; welche _____

Therapie Stop nein
 ja; wg. „Spritzenproblemen“
 ja; wg. Typ. NW (flulike, isr)

Erneute Symptome

NNO ja nein n.b.
 Monat/Jahr _____

Andere MS-typ. Symptome ja nein n.b.
 Monat/Jahr _____
 Sens. Mot. KH Hst. Veg. zerebr.
 Zeit bis 2. Schub (Jahre) _____
 Schubzahl seit Erstmanifestation _____

Diagnose MS geäußert ja nein n.b. andere
 Welche andere _____
 Wann geäußert _____
 Von wem _____
 Mitgeteilt von _____

Aktuelle Diagnose unserer Einschätzung nach (nach Poser)

Klinisch sichere MS A: 2 Schübe+2kIB

B: 2 Schübe+1kIB+1pkIB

laborgestützt sichere MS A: 2Schübe+1kIB/1pkIB+OCB
 B: 1 Schub+2kIB+OCB
 C: 1Schub+1kIB+1pkIB+OCB

klinisch wahrscheinliche MS A: 2 Schübe+1kIB
 B: 1Schub +2kIB
 C: 1Schub +1kIB+1pkIB

laborgestützt wahrsch. MS A: 2Schübe +OCB

keine MS

Verlauf

- schubförmig remittierend
- sek. chron. progredient seit _____
- primär chronisch progredient
- schubförmig progredient

EDSS aktuell _____
 Zeit bis EDSS 6 _____

Weitere chron. Erkrankungen (Psoriasis, CED, Allergien, MS)

in der Familie:

Alter der Eltern bei Geburt: Mutter _____ Vater _____
 Stammbaum (Geschwister mit Geb. Monat und Jahr)

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt an dieser Stelle

- ✚ Herrn Prof. Dr. med. O.W. Witte für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche Betreuung

- ✚ Herrn Prof. Dr. med. H.W. Kölmel für die Möglichkeit der Datenerhebung, die geduldige Begleitung und die vielen wissenschaftlichen Ratschläge und Ideen

- ✚ Frau Dr. med. P. Fasbender für die unermüdliche Korrektur, Hilfestellung und Motivation in mühsamen Tagen

- ✚ Frau Dr. C. Schwenck (Dipl. Psychologin) für die statistische Beratung

- ✚ meiner geliebten Familie für so manche Stunde des Verzichtes