

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

aus dem
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Helmuth Steinmetz

betreut an der
Klinik für Neurologie in Ludwigsburg

**Lebensqualität, kognitive Leistung und multisensorische
Integrationsleistung bei NMOSD Patienten**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Dilara Soydas

aus Langen

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Christian Förch
Korreferent:	Prof. Dr. Jochen Kaiser
Tag der mündlichen Prüfung:	31. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	7
1 ZUSAMMENFASSUNG UND SUMMARY	8
1.1 Zusammenfassung.....	8
1.2 Summary.....	10
2 EINLEITUNG	12
2.1 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung.....	12
2.1.1 Epidemiologie.....	12
2.1.2 Pathogenese und Symptome	12
2.1.3 Diagnostik.....	13
2.1.4 Therapie und Prognose	14
2.2 Kognitive Leistung bei NMOSD Patienten.....	15
2.3 Lebensqualität bei NMOSD Patienten.....	18
2.4 Multisensorische Integrationsleistung als Korrelat kognitiver Defizite bei NMOSD Patienten.....	20
2.5 Hypothesen	25
3 MATERIAL UND METHODIK	27
3.1 Stichprobe	27
3.2 Studiendesign	28
3.2.1 Neuropsychologische Testbatterie	28
3.2.2 Multisensorische Integrationsleistung	29
3.2.3 Lebensqualität, Fatigue und Psychopathologie	32
3.3 Versuchsdurchführung	33
3.4 Statistisches Vorgehen.....	33
3.4.1 Multisensorische Integrationsleistung	33
3.4.2 Neuropsychologische Testbatterie	35
3.4.3 Lebensqualität, Depression, Psychopathologie und Fatigue.....	35
3.4.4 Modellzusammenhänge	35

4	ERGEBNISSE	37
4.1	Die kognitive Leistung der NMOSD Patienten	37
4.2	Das Modell der Lebensqualität	38
4.3	Das Modell der multisensorischen Integrationsleistung.....	41
5	DISKUSSION	45
5.1	Zusammenfassung.....	45
5.2	Stärken und Limitationen	46
5.3	Ausblick.....	52
6	LITERATURVERZEICHNIS	54
7	ANHANG	64
	Anhang A: Beispielitems der FSMC	64
	Anhang B: Beispielitems des EQ-5D.....	65
	Anhang C: Beispielitems des BDI	66
	Anhang D: Beispielitems der SCL-90-R.....	67
	Anhang E: Rohwerte der neuropsychologischen Tests	68
	Anhang F: Korrelationsanalyse der Kognition, Fatigue und Lebensqualität.....	69
	Anhang G: Korrelationsanalyse der Kognition, Fatigue, Lebensqualität und multisensorischen Integrationsleistung.....	70
	LEBENS LAUF	71
	DANKSAGUNG	73
	SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG	74

Abkürzungsverzeichnis

AQP4-AK	Aquaporin-4-Antikörper
BDI	Beck Depressions-Inventar
CIDP	Chronisch inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EQ-5D	European Quality of Life - 5 Dimensions
FSMC	Fatigue Skala für Motorik und Kognition
GBA	Gamma-Band Aktivität
MADSAM	Multifokal erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie
MCI	Mild cognitive impairment
MMN	Multifokale motorische Neuropathie
MS	Multiple Sklerose
NHPT	Nine-hole Peg Test
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
RCFT	Rey Complex Figure Test
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SCI-90-R	Symptom-Checklist-90-Revised
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SiFI	Sound-induced Flash Illusion
SOA	Stimulus onset asynchronies
TMT	Trail Making Test
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Stimuluspräsentation der unimodalen Bedingungen..... 31

Abbildung 2. Stimuluspräsentation der bimodalen Kontroll-Bedingungen..... 31

Abbildung 3. Stimuluspräsentation der bimodalen Illusion-Bedingungen.....31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Diagnosekriterien der NMOSD.....	14
Tabelle 2. Die ‚Expanded Disability Status Scale‘ (EDSS) klassifiziert die Schwere der Behinderung von Menschen mit Multipler Sklerose.....	16
Tabelle 3. Epidemiologische und klinische Datenanalyse für NMOSD Patienten (N = 20).....	28
Tabelle 4. Deskriptive Statistik zur kognitiven Leistung der NMOSD Patienten der vorliegenden Arbeit.....	38
Tabelle 5. Deskriptive Statistik der Daten zur Lebensqualität, Fatigue, Psychopathologie und Depression für NMOSD Patienten der vorliegenden Arbeit.....	39
Tabelle 6. Lineare Regression mit Lebensqualität (mittels EQ-5D) als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, Ausbildung, Krankheitsdauer, körperliche Einschränkung (mittels EDSS), kognitive Dysfunktion (mittels Rate an nicht bestandenen neuropsychologischen Tests), psychisches Leiden (mithilfe des Gesamtschätzers des SCL-90-R) und Fatigue (mittels FSMC) als unabhängige Variablen.....	41
Tabelle 7. Ergebnisse der ANOVA Berechnungen.....	43
Tabelle 8. Lineare Regression mit kognitiver Einschränkung (mittels Rate nicht bestandener neuropsychologischer Tests; Kognition) als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, körperliche Einschränkung (mittels EDSS), Bildungsgrad sowie Fatigue (mittels FSMC), psychische Belastung (mithilfe des Gesamtschätzers des SCL-90-R) und multisensorische Integrationsleistung als unabhängige Variablen.....	44

1 Zusammenfassung und Summary

1.1 Zusammenfassung

Vorbemerkung: In der vorliegenden Arbeit ist aus Gründen der besseren Lesbarkeit nur die männliche Form verwendet worden. Selbstverständlich gilt in allen Fällen die weibliche und männliche Form.

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) ist eine entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die schubweise auftritt und meist in den Anfängen aufgrund der symptomatischen Ähnlichkeit mit der Multiplen Sklerose (MS) verwechselt wird. Primär manifestiert sich die NMOSD in Form von Sehstörungen und sensomotorische Lähmungserscheinungen. Im Krankheitsverlauf treten aber auch bei einem Großteil der Patienten kognitive Defizite auf, wobei vorwiegend das Gedächtnis, die Informationsverarbeitung und die Aufmerksamkeit betroffen sind, die nicht in Routineuntersuchungen erfasst werden. Kognitive Beeinträchtigungen wurden bereits bei der MS beschrieben. Ebenso spielt eine verminderte Lebensqualität bei beiden Erkrankungen eine große Rolle. Analog zu Untersuchungen bei MS Patienten, die gezeigt haben, dass kognitive Beeinträchtigungen mitunter ursächlich für die niedrige Lebensqualität sind, wird in dieser Arbeit postuliert, dass auch bei NMOSD Patienten das Ausmaß an kognitiven Dysfunktionen mit dem Grad an Einbußen in der Lebensqualität zusammenhängt. Ferner sollen weitere Prädiktoren ermittelt werden, welche einen Einfluss auf die Lebensqualität haben, wie bereits bestätigt körperliche Einschränkungen. Es wird erwartet, dass NMOSD Patienten von einer verminderten Lebensqualität berichten, die von den schlechteren Ergebnissen in den neuropsychologischen Tests vorhergesagt werden kann.

Zur Untersuchung der Kognition wurde in der vorliegenden Arbeit neben etablierten neuropsychologischen Tests auch die multisensorische Integrationsleistung mithilfe des SiFI Paradigmas angewandt, welche bereits bei MS Patienten und Patienten mit leichten kognitiven Defiziten (mild cognitive impairment; MCI) auffällige Daten lieferte und für eine Testung der globalen Kognitionsleistung genutzt werden konnte. Der Grund für den

Einsatz der SiFI waren die nachgewiesenen Hirnkorrelate bei multisensorischer Integration, welche ebenfalls bereits bei kognitiver Dysfunktion festgestellt wurden, wie Atrophien, Konnektivitätsstörungen und Auffälligkeiten in der Transmission bestimmter Neurotransmitter. Ziel dieser Anwendung ist eine Implementierung der SiFI in den Klinikalltag zur erleichterten Erfassung kognitiver Defizite. Viele bekannte neuropsychologischen Tests sind entweder zu teuer, zu lang, abhängig von der sprachlichen Fähigkeit oder für die Patienten zu anstrengend. Die SiFI wäre daher eine gute Alternative als Marker kognitiver Defizite.

20 NMOSD Patienten wurden zu ihrer Lebensqualität (EQ-5D) sowie ihrem psychopathologischen Zustand (SCL-90-R) befragt und es wurde eine umfassende neuropsychologische Testung durchgeführt. Zur Diagnostik der multisensorischen Integrationsleistung wurde die SiFI Aufgabe herangezogen. Die Ergebnisse deuten auf eine verminderte kognitive Leistung mit mittelhohen Werten in den Fragebögen zur Lebensqualität. NMOSD Patienten nahmen die Illusion in der SiFI Aufgabe bei längeren Intervallen wahr, vergleichbar mit MS und MCI Patienten. Dies deutet auf eine verzögerte Integration sensorischer Informationen.

Angefangen mit einem Einblick über die Erkrankung und Darstellung des bisherigen Wissenschaftsstands zu den einzelnen Konstrukten und ihrer Zusammenhänge wird das Studiendesign vorgestellt und die Ergebnisse angegeben und interpretiert. Abschließend folgen eine kritische Beurteilung und Zusammenfassung der vorliegenden Daten mit Ausblick auf weitere Forschungsziele.

1.2 Summary

Preliminary remark: For reasons of readability, only the masculine form was chosen in the present thesis. Nevertheless, the information refers to members of both genders.

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is an inflammatory relapsing autoimmune disease of the central nervous system (CNS). In the beginnings it can be mistakenly diagnosed as multiple sclerosis (MS) due to its clinical similarities. NMOSD most commonly involves vision problems and sensomotoric signs of paralysis. During the disease progression most of the patients experience cognitive deficits, primarily affecting memory, information processing and attention, which are not assessed during routine examinations. Cognitive impairment has already been described in MS patients. Equally, reduced quality of life (QoL) plays an important role in both diseases. Similar to studies with MS patients, which showed a causal link between cognitive impairment and QoL, this study postulates that NMOSD patients as well have a lower QoL due to proven cognitive deficits. Furthermore, additional predictors shall be identified, which have an influence on QoL, as already confirmed physical disabilities. It is expected that NMOSD patients report on reduced QoL, which can be predicted by poor results in the neuropsychological tests.

In this study, alongside well-established neuropsychological tasks the multisensory integration capacity was used with the aid of the SiFI paradigm to examine cognitive skills. The latter has already shown altered results in patients with MS and mild cognitive impairment (MCI) and can be utilized for testing the global cognitive capacity. The reason behind the application of the SiFI were proven correlates in the brain during multisensory integration, which were equally verified at collectives with cognitive dysfunction being atrophies, connectivity problems and abnormalities in the transmission of certain neurotransmitters. The aim of this exploration is the implementation of the SiFI into clinical use to facilitate the acquisition of cognitive deficits. Many established neuropsychological tests are either too long, too expensive, dependent on verbal skills or too exhausting for the patients. The SiFI paradigm would be a good alternative as a marker for cognitive dysfunction.

We performed a questionnaire on QoL (EQ-5D), on the psychiatric distress (SCL-90-R) and an extensive neuropsychological testing in 20 NMOSD patients. The SiFI task was performed for the diagnosis of the multisensory integrative capacity. NMOSD patients reported reduced cognitive ability and medium to high QoL. Furthermore, they perceived the illusion in the SiFI task at longer stimulus onset asynchronies (SOA). This suggests a delayed integration of sensory information.

Starting off with an insight into the autoimmune condition and an explanation of the current state of knowledge of each construct and their interconnections the study design is presented, and the results are stated and interpreted. This is followed by a critical evaluation and a summary of the present data with an outlook on further research.

2 Einleitung

2.1 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung

2.1.1 Epidemiologie

Was früher nur als ein Subtyp der Multiplen Sklerose (MS) galt, ist heute eine eigenständige chronisch entzündliche, demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS).¹ Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) wurde erstmals 2004 mit der Entdeckung eines spezifischen Autoantikörpers gegen das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 (AQP4-AK), welcher bei über 75% der Patienten detektiert werden kann^{2,3}, als eine eigene Krankheitsentität klassifiziert und unterscheidet sich vor allem in Bezug auf Pathogenese und Therapie von der MS.^{1,4} Die NMOSD in der Erstsymptomatik zuverlässig von der MS zu unterscheiden, kann nach wie vor Schwierigkeiten mit sich bringen. Da die NMOSD und MS klinische Überschneidungen aufweisen, können diagnostisch gesicherte Hinweise auch erstmalig den Verdacht auf eine MS erwecken.⁵ Darauf fundierend sind viele Ideen, Hypothesen, Instrumente und Untersuchungsmethoden aus der MS Forschung auf die vorliegende Arbeit mit NMOSD Patienten übertragen worden.

Die NMOSD ist eine seltene Erkrankung: Untersuchungen aus Kuba,⁶ Dänemark,⁷ Mexico,⁸ Ungarn⁹ und Schweden¹⁰ lassen auf eine Prävalenz von 0.5-4 pro 100.000 Einwohner schließen. Frauen sind in einem Verhältnis von 6–7:1 häufiger betroffen.^{11,12} Der Altersgipfel liegt bei 39 Jahren, wobei auch Fälle im Kindes- und hohen Erwachsenenalter bekannt sind.¹¹

2.1.2 Pathogenese und Symptome

Je nach Manifestationsort der entzündlichen Läsionen sind unterschiedliche Symptome zu differenzieren. Läsionen des Sehnerven mit T2-Hyperintensitäten oder Kontrastmittel-Anreicherungen im MRT sind typisch für eine Sehnervenentzündung. Klinisch zeigen sich vor allem retrobulbäre Druckschmerzen, subakuter Visusverlust sowie Farbentsättigung. Als eine solche Optikusneuritis manifestiert sich die NMOSD schubförmig und kann unilateral aber auch bilateral auftreten. Eine Entzündung des

Rückenmarks (Myelitis) ist durch das Vorhandensein von intramedullären Läsionen über mindestens drei Wirbelkörpersegmente gekennzeichnet und wird ebenfalls als Erstmanifestation der NMOSD häufig beobachtet. Hier kann es zu fokaler Rückenmarksatrophie kommen. Symptomatisch wird eine Myelitis je nach Höhe der Läsion in Form von Blasen- oder Mastdarmstörungen oder sensomotorischen Defiziten mit Lähmungserscheinungen. Der Nachweis von Läsionen in der Medulla oblongata drückt sich als sogenanntes Area-postrema-Syndrom aus mit unaufhörlichem Schluckauf, Übelkeit oder Erbrechen. Auf Hirnstammläsionen folgt das Hirnstammsyndrom, wobei Hirnnervenausfälle beobachtet werden. Eine Narkolepsie oder Thermodyregulation können bei Läsionen im Hypothalamus oder Thalamus auftreten. Diffuse, ein- oder beidseitige Läsionen, die subkortikal oder im Marklager festgestellt werden, führen zu zerebralen Ausfallerscheinungen, wie Paresen, Sprachstörungen oder Kopfschmerzen bis hin zu epileptischen Anfällen.^{13,14} Zerebrale Symptome kommen, anders als bei MS Patienten, bei NMOSD seltener und in anderer Form und Lokalisation vor.¹⁵⁻¹⁷

Nach einem Schub verbleiben häufig eine unterschiedlich ausgeprägte Visusstörung, Para- oder Tetraplegie, Sensibilitätsstörungen, Augenmotilitätsstörungen, eine afferente Ataxie oder auch Hirnnervenausfälle bei Hirnstammbefall.¹ In seltenen Fällen kann die NMOSD als Folge einer Parese der Atemmuskulatur lebensgefährlich werden. Progrediente Verläufe der NMOSD sind im Gegensatz zur MS zwar nicht beschrieben,¹³ jedoch ist die NMOSD eine Erkrankung, welche häufig einen schweren Verlauf hat und bei fehlender Behandlung zur Erblindung bis hin zu vollständiger Lähmung führen kann.¹⁸

2.1.3 Diagnostik

Diagnostische Prinzipien der NMOSD stützen sich auf die klinische Manifestation, bildgebende Befunde mittels MRT sowie Labor- und Liquorbefunde. Kriterien zur Diagnosestellung bei Erwachsenen sind 2015 vom „International Panel for NMO Diagnosis“ (IPND) definiert worden und beruhen auf dem AQP4-AK Serostatus. Bei einem seropositiven AQP4-AK Befund genügt eines der sechs klinischen Symptome und der Ausschluss von Differenzialdiagnosen, um die Diagnose zu sichern. Hingegen müssen zusätzliche klinische Symptome sowie bildgebende Befunde bei AQP4-AK-seronegativen Patienten vorliegen (s. Tabelle 1).^{13,14}

Tabelle 1. *Diagnosekriterien der NMOSD.*

Klinische Symptome

1. Optikusneuritis
 2. Myelitis
 3. Area-postrema-Syndrom
 4. Hirnstammsyndrom
 5. Symptomatische Narkolepsie oder dienzebrales Syndrom (mit typischem MRT Befund)
 6. Symptomatisches zerebrales Syndrom (mit NMOSD-typischem zerebralem MRT Befund)
-

NMOSD mit AQP4-AK

1. Mindestens ein klinisches Symptom liegt vor
 3. Differenzialdiagnosen sind ausgeschlossen
-

NMOSD ohne AQP4-AK

1. Mindestens zwei klinische Symptome liegen vor; davon muss mindestens ein Symptom eine Optikusneuritis, eine Myelitis oder ein Area-postrema-Syndrom sein
 2. Räumliche Dissemination; es liegen zwei unterschiedliche klinische Symptome vor
 3. Je nach Klinik sind bestimmte MRT-Kriterien erfüllt
 4. Differenzialdiagnosen sind ausgeschlossen
-

2.1.4 Therapie und Prognose

Bei der Behandlung der NMOSD ist aufgrund der schlechten Rückbildungstendenz der Schübe besonders auf einen frühzeitigen Therapiebeginn zu achten. Eine vollständige Remission ist bei jedem zweiten bis fünften Schub zu beobachten und wesentlich seltener bei Myelitiden und Optikusneuritiden. Zum Einsatz kommen bei der Behandlung des akuten Schubes intravenös hochdosierte Steroide, wie Methylprednisolon über mehrere aufeinanderfolgende Tage mit oraler Ausschleichphase. Sollte bei klinischer Verschlechterung auch eine dosiserhöhte Steroidtherapie keine Besserung hervorrufen, ist als Alternative eine Apheresetherapie in Form von Plasmapherese oder Immunadsorption vorgesehen.⁴

Zur Verminderung der Schubhäufigkeit und langfristigen Behinderungsakkumulation aufgrund inkompletter Remission, spielt die langfristige immunsuppressive Therapie eine große Rolle in der Intervalltherapie der NMOSD. Anders als bei der Schubtherapie können die bei der MS zur Anwendung kommenden Medikamente den Krankheitsverlauf der NMOSD verschlechtern.^{4,13} Fälschlicherweise als MS diagnostizierte NMOSD Patienten können beispielsweise mit einer Interferon- β oder Natalizumab Therapie Exazerbationen erleiden.¹⁵ Zur First-Line-Therapie gehören Azathioprin, Rituximab und Mycophenolat-Mofetil (MMF) mit zusätzlicher Steroidtherapie. Bei anhaltenden

Schüben steht der Wechsel der First-Line-Therapien im Vordergrund. Bei weitergehender Krankheitsaktivität kommen Antikörpertherapien mit Tocilizumab oder Eculizumab sowie neuere Medikamente wie Inebilizumab und Satralizumab, aber auch die Kombination mit First-Line-Therapien oder Immunsuppressiva, wie Methotrexat zum Einsatz. Abhängig von der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen wird die Therapie weitergeführt, zumal es sich bei der NMOSD um eine chronische Erkrankung.^{4,13,19,20}

Prognostisch lässt sich festhalten, dass über 50% der Patienten ein- oder beidseits erblinden.²¹ Zudem ist NMOSD in der Schwangerschaft mit einer erhöhten Rate an Fehlgeburten und dem Risiko einer Präeklampsie vergesellschaftet.²² Die gesteigerte Komplikationsgefahr wird durch die Expression des Aquaporin-4 in der Plazenta erklärt.²³ Das 5-Jahres-Überleben von NMOSD Patienten liegt bei 68%. Ursächlich für den Tod sind im Wesentlichen respiratorische Probleme.²⁴

2.2 Kognitive Leistung bei NMOSD Patienten

Kognitive Defizite sind eine allgemein anerkannte Belastung für MS Patienten.^{25–28} Bei über 50% der NMOSD Erkrankten lassen sich kognitive Einschränkungen beobachten. Sie zählen zu den alltagseinschränkenden Symptomen, sind jedoch nicht so gut erforscht wie bei der MS.^{29–34} Routineuntersuchungen der NMOSD umfassen selten die Diagnostik der kognitiven Leistung, trotz hoher Prävalenz.¹³

Es gibt verschiedene Ergebnisse dazu, welche kognitiven Bereiche bei NMOSD Patienten betroffen sind. Die ersten Untersuchungen 2008 ergaben Verluste der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und des Langzeitgedächtnisses ohne Korrelate im MRT.³³ In den folgenden Jahren wurden vor allem verminderte Leistungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, der Sprachkompetenz und wie zuvor der Informationsverarbeitung ermittelt.^{30–32,35} Erstmals konnte eine negative Korrelation zwischen der Schwere der kognitiven Defizite und der Dichte der weißen Substanz gefunden werden.³² Weitere Erforschungen ergaben einen negativen Zusammenhang zwischen dem „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) Score zur Beurteilung körperlicher Behinderungen bei MS Patienten und der kognitiven Leistung. Werte ab 4.0 werden beim EDSS Score primär durch den Grad der Gangstörung definiert (s. Tabelle 2).³⁶

Tabelle 2. Die ‚Expanded Disability Status Scale‘ (EDSS) klassifiziert die Schwere der Behinderung von Menschen mit Multipler Sklerose.

Grad	Beschreibung
0	Neurologischer Befund ohne Auffälligkeiten
1,0	Keine Behinderung; minimale Abnormalität in einem funktionellen System
1,5	Keine Behinderung; minimale Abnormalität in mehr als 1 funktionellen System
2,0	Minimale Behinderung in einem funktionellen System
2,5	Minimale Behinderung in zwei funktionellen Systemen
3,0	Mäßige Behinderung in 1 FS / leichte Behinderung in 3 – 4 FS; voll gehfähig
3,5	Mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) und 1 – 2 FS Grad 2 oder zwei FS Grad 3 oder fünf FS Grad 2; voll gehfähig
4,0	Gehfähig ohne Hilfe und Pause für mind. 500m, aktiv während ~ 12 Stunden am Tag trotz relativ schwerer Behinderung (Grad 4 in einem FS)
4,5	Gehfähig ohne Hilfe und Pause für mind. 300m, Einschränkung der Aktivität, minimale Hilfe benötigt bei relativ schwerer Behinderung (Grad 4 in 1 FS)
5,0	Gehfähig ohne Hilfe und Pause für ca. 200m, schwere Behinderung, die tägliche Aktivitäten beeinträchtigt (Grad 5 in einem FS)
6,0	Teilweise intermittierender Bedarf der Unterstützung (Krücke, Stock) um ca. 100m ohne Pause zu gehen (Kombinationen von Grad 3 in > 2 FS)
7,0	Unfähig, mit Hilfe, mehr als 5m zu gehen, an den Rollstuhl gebunden (Kombinationen von Grad 4 in > 2 FS)
8,0	Weitestgehend an Rollstuhl, Bett oder Stuhl gebunden, kann essen und kommunizieren (Kombinationen von Grad 4 in > 2 FS)
9,0	Gänzlich hilflos, unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren, bettlägerig (Kombinationen von Grad 4 in > 2 FS)
10,0	Tod infolge von MS

Anmerkungen. Relevante funktionelle Systeme (FS) = Pyramidenbahn (z.B. Lähmung), Kleinhirn (z.B. Tremor, Ataxie), Hirnstamm (z.B. Sprach- und/oder Schluckstörung), Sensorik (z.B. Verminderung des Berührungssinns), Funktion von Blase und/oder Mastdarm (z.B. Inkontinenz), Sehfunktion (z.B. eingeschränktes Gesichtsfeld) und zerebrale Funktion (z.B. Gedächtnisschwierigkeiten)

Auch die Stärke der depressiven Symptomatik ergab eine negative Korrelation mit der kognitiven Leistung.^{29,37} NMOSD-bezogene Gedächtnisdysfunktionen betreffen meist das Langzeit- und Arbeitsgedächtnis, aber auch das visuell-räumliche Gedächtnis und weitere exekutive Funktionen, die kognitive Prozesse bei der Handlungsplanung und Durchführung samt Zielsetzung, Organisation und Korrektur umfassen.³⁸

Im Laufe der Erkrankung tritt Fatigue bei bis zu 70% der Patienten auf.³⁹ Daher wurde Fatigue als Prädiktor der kognitiven Funktion untersucht. Es stellte sich heraus, dass Fatigue einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse neuropsychologischer Tests, insbesondere der Informationsverarbeitung hat und daher auch Teil zukünftiger Forschung sein sollte.³⁵ Zudem konnte eine Abhängigkeit der kognitiven Leistung bei NMOSD vom Bildungsgrad und von der Schwere der Krankheit festgestellt werden.⁴⁰ FMRT Untersuchungen bei NMOSD Patienten zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden eine Reorganisation des kognitiven Netzwerks im Ruhezustand, wobei die kognitive Leistung einen Zusammenhang zur Konnektivität im Arbeitsgedächtnis, in verschiedenen frontoparietalen Regionen des Salience Netzwerks und im Ruhezustandsnetzwerks aufzeigte. In derselben Studie konnte auch eine Korrelation zwischen kognitiver Minderleistung und globaler Atrophie der grauen Substanz bestätigt werden.⁴¹ Die Rolle des Arbeitsgedächtnisses bei NMOSD Patienten wurde auch in einer rezenteren Studien verdeutlicht, welche eine Verbindung zwischen Störungen im Arbeitsgedächtnis und kognitiver Dysfunktion feststellte und weiterhin das Vorliegen von Defiziten in der Aufmerksamkeit, dem Kurzzeitgedächtnis und verbalem Gedächtnis verifizierte.

Kognitive Verluste aufgrund einer chronischen Erkrankung des ZNS, wie MS, sind längst festgehalten.²⁵ Hinzukommt, dass sie nicht nur alltagseinschränkend sind, sondern auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt und indirekt vermindern. Dies wurde ebenfalls bei MS Patienten bestätigt.⁴²⁻⁴⁴ Entscheidend ist hierbei vornehmlich die Bewertung des eigenen psychischen und physischen Gesundheitszustands durch MS Patienten. Während die behandelnden Ärzte aus einer Fremdperspektive heraus vermuteten, dass der physische Zustand eine größere Rolle in der Wahrnehmung des Wohlbefindens spielen würde, bewerteten MS Patienten die körperliche Funktionsfähigkeit und geistige Gesundheit diesbezüglich als gleichwertig.⁴⁵ Dies stützt die bedeutungsvolle Rolle der Lebensqualität im Zuge der Erkrankung. Dass MS

Patienten durch eine verminderte kognitive Leistung Einbuße in ihrer Lebensqualität zeigen,⁴²⁻⁴⁴ wirft die Frage auf, ob dieser Zusammenhang auch bei NMOSD Patienten zu beobachten ist. Berichten NMOSD Patienten, welche stärker von kognitiven Einschränkungen betroffen sind auch von einer verminderten Lebensqualität?

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass kognitive Defizite einen grundlegenden Stellenwert bei NMOSD Patienten haben und vorwiegend das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung betreffen. Der Bildungsgrad, die Fatigue und Depressivität beeinflussen die Schwere der kognitiven Symptomatik.^{29,46} In diesem Sinne werden vorliegende Ergebnisse der Lebensqualität bei NMOSD Patienten zusammengefasst, um zu überprüfen, ob diese analog zu MS Patienten auch erniedrigt sind. Anschließend wird untersucht, ob sich kognitive Einbuße in der Lebensqualität der NMOSD Patienten widerspiegeln.

2.3 Lebensqualität bei NMOSD Patienten

Nach der World Health Organisation (WHO) ist die Lebensqualität die subjektive Wahrnehmung des Individuums über seine Position im Leben in Bezug zur Kultur und Werten sowie eigenen Zielen, Erwartungen und Maßstäben. Sie setzt sich zusammen aus vier Dimensionen: das psychische Befinden, die körperliche Verfassung, die sozialen Beziehungen und die funktionale Kompetenz. Diese bestimmen die Entwicklung einer aktiven Lebenseinstellung, Resilienzen und extern schützender Faktoren.⁴⁷ Die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Unterform hängt von der Krankheitsprogression und den verbundenen Einschränkungen ab. Dadurch ist die Lebensqualität ein Faktor, welcher den Therapieerfolg im Verlauf präzisieren kann.⁴⁸ Durch die unterschiedliche Schwere und Manifestation der NMOSD kann die Lebensqualität demgemäß heterogen ausfallen.

Mit den ersten Untersuchungen der Depression wurde auch die Lebensqualität bei NMOSD Patienten miterfasst. 2011 wurden Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Verminderung im Vergleich zu gesunden Probanden und ermittelten den EDSS Score zur Beurteilung der körperliche Behinderungen als validen Prädiktor für die Lebensqualität. Während die niedrige Lebensqualität bei MS Patienten vornehmlich von zerebralen

Beeinträchtigungen in Form von geringerer kognitiver Funktion bestimmt war, wurde für NMOSD Patienten die spinale Komponente als eingeschränkte Blasen- und Darmfunktion als Einflussfaktor der Lebensqualität bestimmt. Auch wurde eine hohe negative Korrelation zwischen Fatigue, Depression und der physisch und mentalen Untergruppen der Lebensqualität festgestellt.⁴⁹ Rezente Untersuchungen verdeutlichen gleichermaßen die entscheidende Bedeutung der körperlichen Einschränkungen und psychischen Belastung auf die Lebensqualität bei NMOSD Patienten.⁵⁰

Dass auch Schmerz ein wichtiger Prädiktor der Lebensqualität ist, wurde in den folgenden Jahren gezeigt. Die Schmerzsymptomatik wurde sowohl in ihrer Häufigkeit als auch ihrem Schweregrad von NMOSD Patienten im Gegensatz zu MS Patienten als auffälliger berichtet.^{51–53} Mehr als 50% der NMOSD Patienten einer Stichprobe gaben auf der visuellen Analogskala für Schmerz Werte von über 7 von 10 an, was als schwergradig klassifiziert wurde. Ferner wurde eine Korrelation zwischen dem empfundenen Schmerz und der physischen und mentalen Gesundheit beschrieben.^{51,53} Ein antiproportionaler Zusammenhang zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der gemessenen Ängstlichkeit, körperlichen Unfähigkeit und depressiven Symptomatik konnte bei 73 NMOSD Patienten festgehalten werden.⁵⁴

Das multidimensionale Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde 2017 differenzierter bei NMOSD Patienten erfasst. Hierbei wurden niedrige Werte für Zielstrebigkeit, Selbstwertschätzung und auch für die Erwartungen an das eigene Leben festgehalten. Patienten berichteten von Kontrollverlust und der Abhängigkeit von Mitmenschen, welche die wahrgenommene Lebensqualität beeinflussten.⁵⁵ Ferner wurde bei 71% der NMOSD Patienten einer Studie von 2017 auffällige Werte zur Fatigue festgehalten, welche mit gesteigerter depressiver Symptomatik, gesteigerten Schmerzwerten und einer niedrigeren Schlafqualität einherging. Fatigue, Schmerz und der EDSS Score wurden in dieser Untersuchung ebenfalls als Prädiktoren der körperlichen Komponente und die Depression als Prädiktor der mentalen Komponente der Lebensqualität bestimmt.³⁹

Entgegen vorheriger Ergebnisse, erzielten neuere Untersuchungen bessere Werte hinsichtlich des emotionalen Aspekts der Lebensqualität. Bei einer Studienpopulation von 139 multiethnischen NMOSD Patienten wurden zwar niedrige Werte für die

körperliche Lebensqualität, jedoch keine signifikant niedrigen Werte für die mentale Lebensqualität festgehalten. Dieses Resultat könnte auf eine gut ausgebildete Resilienz in der Stichprobe zurückzuführen sein, zumal ein Teil der getesteten Patienten von einem positiven Effekt der Erkrankung auf ihre sozialen Beziehung und Unterstützung berichtete.⁵⁶

Grundsätzlich lässt sich festhalten, dass NMOSD Patienten eine signifikant niedrigere Lebensqualität aufweisen als gesunde Probanden, was zuletzt auch bei Untersuchungen im Jahre 2019 bestätigt wurde, bei denen NMOSD Patienten u.a. höhere Werte in den Skalen für Hoffnungslosigkeit, Suizidalität und Fatigue hatten und allgemein eine niedrige Lebensqualität angaben.⁵⁷

Der Zusammenhang der Lebensqualität mit kognitiven Defiziten bei NMOSD Patienten wurde bisher kaum erforscht und ist daher Teil dieser Abhandlung. Bedeutend ist in diesem Kontext unter anderem mit welcher Methodik die kognitive Funktion untersucht wird. Im Hinblick auf die Implementierung in Untersuchungsprozesse im klinischen Setting, stellt die Sound-induced Flash Illusion (SiFI) eine potenziell geeignete Methode dar, welche bei MS Patienten untersucht wurde und kognitive Defizite widerspiegeln konnte.⁵⁸ Im Folgenden wird demnach die Anwendung der multisensorischen Integrationsleistung mithilfe der SiFI zur Detektion kognitiver Defizite erörtert.

2.4 Multisensorische Integrationsleistung als Korrelat kognitiver Defizite bei NMOSD Patienten

Der Klinikalltag ist vorwiegend bestimmt durch zeitlimitierte Patientenvisiten aufgrund der Menge an Kontrollterminen kombiniert mit medizinischem Personalmangel. Eine ausführliche neuropsychologische Testung ist aufgrund dessen selten Teil der Routineuntersuchung trotz bestätigter Prävalenz kognitiver Defizite bei NMOSD Patienten. Ein Screening mit nur einzelnen Tests wird ebenfalls selten eingesetzt, meistens aus Zeitgründen. Schwierig ist zusätzlich die Auswahl der neuropsychologischen Tests, da diese zum gegebenen Rahmen geeignet sein sollten.

Zur Detektion kognitiver Defizite sind bereits Testverfahren etabliert, wie PASAT, SDMT oder TMT, welche auch in dieser Arbeit zum Einsatz kommen.⁵⁹⁻⁶¹ Diese Tests

erfassen verschiedene Domänen der kognitiven Leistung, wie das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit oder Informationsverarbeitung. Die Durchführung der im Folgenden erörterten Tests ist unter 3.2.1 Neuropsychologische Testbatterie im Detail nachzulesen.

Der PASAT ist unter MS Patienten für die Detektion kognitiver Dysfunktionen als reliabel und sensitiv eingestuft worden.⁶² Trotzdem wird der Einsatz kritisch betrachtet und von Patienten als frustrierend angesehen.⁶³ Gründe hierfür sind vor allem das erhöhte Stressempfinden bei Patienten, was folglich zu frühzeitigem Abbrechen des Tests führt.⁶⁴ Die Aufgabe dauert lang und ist zeitlich von extern limitiert. Für Verlaufskontrollen ist der PASAT aufgrund des Lerneffekts und der Voraussetzung eines Grundverständnisses an mathematischen Fähigkeiten, was zu einer starken motivationsabhängigen Bearbeitung führt, weniger geeignet.⁶⁵⁻⁶⁷ Eine reliable und sogar sensitivere Alternative ist der SDMT.^{68,69} Dieser Test ist benutzerfreundlich, kostengünstig und bedarf keiner akademischen Fähigkeiten. Zudem hat der SDMT eine sehr gute Retest-Reliabilität.^{60,68,70} Nur die Abhängigkeit von der Sehkraft, was bei NMOSD Patienten oft eingeschränkt ist, kann eine Herausforderung darstellen.⁷¹ Der sprachgestützte VLMT ist zwar auch sensitiv für Gedächtnisstörungen,⁷² jedoch ist die Sprachbarriere hinderlich für Patienten, welche die deutsche Sprache nicht beherrschen. Trotz standardisierter Instruktionen können untersucherabhängige Verschiedenheiten beim Vorlesen oder bei der Betonung bestimmter Wörter Einfluss auf die Ergebnisse nehmen. Da der Test nach einer halben Stunde erneut bearbeitet werden muss, ist auch der zeitliche Rahmen in klinische Strukturen schwer einsetzbar. Gleiches gilt für den RWT, welcher trotz guter Retest-Reliabilität⁷³ aufgrund der hohen sprachlichen Abhängigkeit nicht bei allen Patienten durchführbar ist, und für den TMT. Hier ist primär der Subtest TMT: B von sprachlichen Fähigkeiten abhängig, da das Wissen über das lateinische Alphabet vorausgesetzt wird. Benachteiligt sind dadurch Analphabeten und Personen aus anderen Kulturkreisen, die primär mit Schriftzeichen kommunizieren.⁷⁴

Der kognitiven Dysfunktion zugrundeliegende Pathomechanismus ist multifaktoriell. Frühe Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang zu zerebralen Läsionen, welche bei NMOSD Patienten seltener als bei MS vorzufinden sind.¹⁵⁻¹⁷ Im Speziellen ist die weiße Substanz in periventrikulären und subkortikalen Regionen betroffen, welche einen Einfluss auf die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit hat.⁷⁵⁻⁷⁸ Eine Atrophie des medialen Temporallappens führt vorwiegend zu abnormaler Aufmerksamkeitsselektion

sowie visueller und verbaler Gedächtnisleistung.⁷⁹ Atrophien in der grauen Substanz im Frontallappen, im Gyrus parahippocampalis und in den Basalganglien sowie zerebelläre Läsionen waren ebenfalls mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert, letzteres insbesondere mit exekutiven Funktionen und indirekt auch der Gedächtnisleistung.^{77,80}

Darüber hinaus wurden Veränderungen der zerebralen Konnektivität mit kognitiver Dysfunktion in Verbindung gebracht.⁷⁷ Diesbezüglich ist die Datenlage jedoch diffus und vorwiegend auf MS, Alzheimer und Schizophrenie Patienten fokussiert. Bei MS Patienten wurde eine erhöhte Konnektivität in Netzwerken, welche für die Informationskontrolle und -verarbeitung zuständig sind, und in frontoparietalen Netzwerken im Ruhezustand mit schlechteren exekutiven Funktionen, Gedächtnisleistungen und verlangsamter Informationsverarbeitung sowie allgemein mit verminderter kognitiver Leistung assoziiert.^{81,82} Bei Patienten mit Schizophrenie korrelierte eine funktionelle Hyperkonnektivität zwischen Thalamus und sensomotorischen Arealen mit der Schwere kognitiver Defizite.⁸³ Entgegengesetzt dazu zeigte eine Untersuchung, ebenfalls mit Patienten mit Schizophrenie, einen Zusammenhang zwischen einer Hypokonnektivität mit neurokognitiven Defiziten.⁸⁴

Weiterhin wurden strukturelle Hirnkorrelate der kognitiven Defizite festgehalten: kognitive Defizite, eine verminderte Leistung des Arbeitsgedächtnisses sowie Störungen des verbalen Lernens bei Patienten mit schizophrener Störung gehen mit abnormer Gamma-Band Aktivität einher (GBA).^{85,86} Dass die Behandlung der niedrigen Gamma-Aminobuttersäure (GABA) mit einer Verbesserung der kognitiven Funktion einhergeht, verdeutlicht zudem die Rolle der GABA Transmission.^{86,87} Auch bei Patienten mit Epilepsie konnte gezeigt werden, dass Gamma-Oszillationen, abhängig von der Lokalisation, bei Wahrnehmungsprozessen und im Arbeitsspeicher eine Rolle spielen.^{88,89} Untersuchungen an gesunden Probanden legen nahe, dass die GBA bei Wahrnehmungsbildung, Codierung und Abruf von Gedächtnisinhalten, Sprachprozessen sowie assoziativem Lernen involviert ist.^{90,91}

Hirnatrophien, Konnektivitätsprobleme und strukturelle Veränderungen als Korrelate der kognitiven Defizite, wie oben beschrieben, wurden auch bei der Verarbeitung multisensorischer Reize beobachtet. Bei unimodalen auditorischen Aufgaben modulierte die GBA Encodierungsprozesse.⁹² Multisensorische Interaktionen stehen mit GBA im

medialen Frontal- und Okzipitallappen in Verbindung, wobei hier betont wurde, dass auditorische Reize vorwiegend im zentralen Frontallappen, während visuelle Reize im Okzipitallappen verarbeitet werden, was den Fokus auf visuelle Reize aufgrund gesteigerte GBA vorwiegend im Okzipitallappen lenkt.^{93,94}

Die Integration multisensorischer Informationen steht damit im Zusammenhang mit Läsionen von Hirnregionen, die auch bei kognitiven Defiziten festgestellt wurden.⁹²⁻⁹⁸ Es liegt daher nahe, multisensorische Integrationsleistung als Surrogatmarker für kognitive Defizite zu testen. Eine Möglichkeit, die Interaktion zwischen der visuellen und auditorischen Sinnesmodalität zu untersuchen, stellt die Aufgabe der SiFI dar.⁹⁹ Das Grundgerüst der Aufgabe wurde 2002 von Shams et al. entwickelt. Kombiniert werden ein visueller Reiz mit unterschiedlich häufigen auditorischen Reizen, die in verschiedenen Zeitabständen (stimulus onset asynchronies; SOA) präsentiert werden (s. 3.2.2 Multisensorische Integrationsleistung). Eine Illusion für die Normgruppe bezüglich der wahrgenommenen Anzahl an visuellen Stimuli ergibt sich bei mehr präsentierten auditorischen Reizen (≥ 2) und bei einer SOA von bis zu 150 ms.⁹⁹ Es wurde weiterhin gezeigt, dass die Illusionswahrnehmung unempfindlich gegenüber Feedback¹⁰⁰ sowie perzeptuellem Training ist.¹⁰¹ Dadurch dass die SiFI keinen Lerneffekt aufweist, kann sie für ein kognitives Screening wiederholt genutzt werden, ohne dass das Ergebnis verfälscht wird.

Gesteigerte Suszeptibilität für die SiFI spiegelt sich in der Volumenminderung der grauen Substanz des visuellen Kortex wieder, welche auf die Intensität auditorischer Einflüsse modulierend wirken könnte.⁹⁶ Ebenfalls wurde ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Neigung für die Illusionswahrnehmung und evozierten Aktivität im cingulären Kortex sowie vermehrter Beta-Bandpower im linken Temporallappen beobachtet.⁹⁷ Auf Neurotransmitterebene lassen sich ebenso Ergebnisse festhalten: einen modulierenden Effekt auf Gamma-Band Oszillationen hatten GABA-Level, welche selbst die individuelle audiovisuelle Wahrnehmungsleistung beeinflussen.^{93,95} Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhter Belastung des Arbeitsspeichers und gesteigerter Suszeptibilität für die SiFI notiert. Die Verfügbarkeit kognitiver Ressourcen moduliert die audiovisuelle Integration. Dementsprechend führt die vorige Ausschöpfung des Arbeitsspeichers zu einer Wahrnehmung der Illusion bei längeren Abständen.⁹⁸

Die SiFI wurde bis dato an verschiedenen Kohorten getestet. Senioren und ältere Menschen mit Sturzneigung zeigten eine erhöhte Empfänglichkeit für die Illusion im Gegensatz zu jüngeren Probanden. Die Illusionswahrnehmung blieb auch bei längeren SOAs bestehen. Diese Resultate wurden mit der altersbedingten Ineffizienz der audio-visuellen Prozessierung erklärt.¹⁰² Auch bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment; MCI, ein Syndrom, bei dem ein erhöhtes Risiko für den Übergang in eine Alzheimer Demenz besteht) gab es Unterschiede zu gesunden Probanden. MCI Patienten nahmen die Illusion öfter und bei längerer SOA (bis zu 300 ms) wahr. Als Grund dafür wurde die Unfähigkeit der Unterdrückung auditorischer Stimuli, welche zu einer verstärkten audio-visuellen Prozessierung führe, vermutet.¹⁰³ An Patienten mit einer neurologischen Autoimmunerkrankung, in diesem Fall MS, wurde die SiFI erstmals 2019 angewandt mit einer vergleichbar abweichenden Reaktion auf die audio-visuelle Stimulation. MS Patienten nahmen die Illusion bei längeren SOAs wahr. Ferner wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl kognitiver Tests mit unterdurchschnittlicher Leistung und der Leistung bei der SiFI Aufgabe beobachtet. Dies unterstützt die Hypothese, dass die Illusionswahrnehmung als Prädiktor für das Maß der kognitiven Defizite weiterhin untersucht werden sollte. Eine Differenzierung der MS Unterformen ergab zudem, dass Patienten mit progredienter MS (PMS) die Illusion sogar bei SOAs bis zu 500 ms wahrnehmen und damit noch längere Intervalle inbegriffen sind als bei MCI Patienten.^{58,103}

Summa summarum, die Vorzüge der SiFI sind vor allem die kostengünstige Aufbereitung und geringe Supervision durch Personal. Sprachabhängigkeit und Lerneffekte liegen nicht vor. Auf dieser Grundlage soll die SiFI in dieser Arbeit nicht nur über die multisensorische Wahrnehmungsleistung der NMOSD Patienten aussagen, sondern vielmehr die Leistung in den neuropsychologischen Testverfahren vorhersagen können. Daher wird die multisensorische Illusion als Marker für die globale kognitive Einschränkung getestet, um zukünftig die Untersuchung kognitiver Dysfunktion im Klinikalltag zu vereinfachen.

2.5 Hypothesen

Basierend auf dem festgestellten Vorliegen kognitiver Defizite bei NMOSD Patienten^{30–32,35} soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob dieser Sachverhalt verifiziert werden kann. Mit der Fragestellung, ob bei NMOSD Patienten kognitive Defizite vorliegen, wird geprüft, ob sie in neuropsychologischen Tests schlechtere Werte als die Referenzgruppe erzielen und damit kognitive Defizite vor allem in den Bereichen Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung und Gedächtnis nachzuweisen sind. Ob und inwiefern das Vorhandensein kognitiver Einschränkungen bei NMOSD Patienten die Lebensqualität beeinflusst, wie bereits bei MS Patienten festgestellt wurde,^{42–44} wird unter Einbindung der Fragebögen zur Lebensqualität analysiert. Es soll zudem geprüft werden, ob sich die Lebensqualität der NMOSD Patienten von weiteren Faktoren wie Alter, Bildungsstand und dem Schweregrad der körperlichen Behinderung vorhersagen lässt.

Das Vorkommen kognitiver Defizite bei NMOSD Patienten stellt eine Möglichkeit zur Erfassung dieser in klinischen Untersuchungen dar. Da ausführliche neuropsychologische Testbatterien sehr zeitintensiv sind, mit mehr Personal, Zeit und Kosten einhergehen und oft sprachliche Fähigkeiten gefordert sind, ist es schwierig diese in den Klinikalltag zu implementieren. Vorangegangene Untersuchungen zeigen eine dysfunktionale Wahrnehmung und Verarbeitung multisensorischer Reize im Rahmen der SiFI bei MS und MCI Patienten, welche als Korrelat kognitiver Defizite untersucht wurde.^{58,103} Daher soll die multisensorische Integrationsleistung auch bei NMOSD getestet werden. Es wird vermutet, dass auch NMOSD Patienten die Illusion vermehrt und bei längeren SOA wahrnehmen. Analog zu den kognitiv beeinträchtigten MS und MCI Patienten, ist die Fragestellung hier, ob die Ergebnisse bei der SiFI Rückschluss auf die kognitive Fähigkeit geben. Das Erfassen kognitiver Defizite mittels SiFI ist im Wesentlichen für die Anwendbarkeit im klinischen Setting als Screeningverfahren relevant und kann die neuropsychologische Testung erleichtern. Daher soll ein Modell mitsamt verschiedener Faktoren, wie Fatigue, Illusionswahrnehmung und Krankheitsdauer, die Stärke der kognitiven Defizite bestimmen und dadurch überprüft werden, ob die SiFI Aufgabe als Screening für kognitive Defizite einsetzbar ist.

Im Folgenden sind die Hypothesen der Thesen aufgeführt:

- 1a) NMOSD Patienten zeigen kognitive Defizite und erzielen in neuropsychologischen Tests Leistungen unterhalb der jeweiligen durchschnittlichen Referenzwerte.
- 2b) NMOSD Patienten weisen eine verminderte Lebensqualität auf.
- 2b) Die Lebensqualität der NMOSD Patienten kann durch ein Modell, bestehend aus Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, körperlicher Einschränkung, kognitiver Leistung und psychische Belastung vorhergesagt werden.
- 3a) Die multisensorische Integrationsleistung ist bei NMOSD Patienten dysfunktional. NMOSD Patienten nehmen die Illusion im Vergleich zur Norm öfter und auch bei längeren Interstimulus-Intervallen wahr.
- 3b) Die kognitive Leistung der NMOSD Patienten kann durch ein Modell, bestehend aus Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, körperliche Einschränkung, Bildungsgrad, Fatigue, psychische Belastung und multisensorischer Integrationsleistung vorhergesagt werden.

3 Material und Methodik

3.1 Stichprobe

Die Datenerhebung erfolgte zwischen Juli 2017 und Mai 2019. Die Studienpopulation umfasste 20 NMOSD Patienten (6 Männer, 14 Frauen) zwischen 24 und 77 Jahren ($M = 46.95$ Jahre, $SD = 12.29$ Jahre). 8 der Teilnehmer konnten nicht alle Tests komplett abschließen. Gründe hierfür waren fehlende Sprachkenntnisse für verschiedene Fragebögen und Tests, freiwilliger Ausstieg oder Nichterscheinen zur zweiten Testung. Über einen Hochschulabschluss verfügten 5 Patienten, weitere 5 hatten eine abgeschlossene Ausbildung und 10 Patienten eine abgeschlossene Schulausbildung. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 8.06 Jahre ($SD = 6.59$) und der durchschnittliche EDSS Score betrug 2.81 ($SD = 1.98$). Das durchschnittliche Sehvermögen auf dem rechten Auge betrug 0.66 ($SD = 0.27$) und auf dem linken Auge 0.67 ($SD = 0.30$). 15 der getesteten Patienten hatten einen positiven AQP4-AK Status im Serum. Drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Testung im Schub, welche sich bei zwei Patienten in Form einer Myelitis und bei einem Patienten als Optikusneuritis äußerte. Letztere wies zum Zeitpunkt der Testung einen Visus von 0.5 auf dem linken und 0 auf dem rechten Auge auf. Tabelle 3 fasst die demographischen und klinischen Daten zusammen.

Die Rekrutierung erfolgte über die Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main, wo die Patienten Erstinformationen erhielten. Das ärztliche Personal prüfte die Diagnose der NMOSD nach den aktuellen Diagnosekriterien für NMOSD.¹⁴ Die Patienten wurden auf körperliche Einschränkungen mithilfe des EDSS untersucht.³⁶ Für den Aufwand erhielten die Teilnehmer Anfahrts- und Parkkosten erstattet. Ausschlusskriterien waren ein im Audiogramm ungenügendes Hörvermögen, auffällige Okulomotorik (z.B. Nystagmen, Augenmuskelparesen, Doppelbilder) oder eine vorbekannte Epilepsie. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Goethe-Universität Frankfurt am Main bewilligt und entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Tabelle 3. *Epidemiologische und klinische Datenanalyse für NMOSD Patienten (N = 20).*

	Min	Max	M	SD	KI	
					<i>Untergrenze</i>	<i>Obergrenze</i>
Alter	24.00	77.00	46.95	12.29	41.20	52.70
Visus rechts	0.00	1.00	0.66	0.27	0.53	0.78
Visus links	0.00	1.00	0.67	0.30	0.53	0.81
Krankheitsdauer in Jahren	0.04	20.42	8.06	6.59	4.97	11.14
EDSS	0.00	6.50	2.83	1.98	1.90	3.75

Anmerkungen. Min = Minimalwert, Max = Maximalwert, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts, EDSS = „Expanded Disability Status Scale“

3.2 Studiendesign

3.2.1 Neuropsychologische Testbatterie

Die Auswahl der neuropsychologischen Tests richtete sich nach den bereits beschriebenen kognitiven Defiziten bei NMOSD Patienten und sollte diese erfassen. Die Testbatterie ist bereits bei MS Patienten erprobt und klinisch etabliert.⁵⁸

Angefangen wurde mit der Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT) nach Rey und Osterrieth, welcher zwischen Wahrnehmungs- und Gedächtnisstörungen unterscheiden kann und das visuell-räumliche Erinnerungsvermögen misst. Hier soll der Proband eine komplexe Figur a) abzeichnen und b) nach etwa drei Minuten aus dem Gedächtnis zeichnen. Der unmittelbare Abruf, welcher für die Analyse einbezogen wurde, entspricht dem Abruf nach drei Minuten.¹⁰⁴ Anschließend führte der Proband zur Untersuchung der Flexibilität und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung den Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) durch. Hier bestand die Aufgabe des Probanden darin, vordefinierte Zahl-Symbol Kombinationen binnen 90 Sekunden zu reproduzieren. Wichtig war sowohl die Quantität, wie viele Kästchen ausgefüllt wurden, als auch die Qualität, wie viele dieser richtig waren.¹⁰⁵ Mithilfe des nächsten Tests, der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), einer deutschen Adaptation des Rey Auditory Verbal

Learning, wird eine Objektivierung des deklarativen Gedächtnisses, hauptsächlich der Lernfähigkeit, der Vergesslichkeit, der langfristigen Enkodierungs- bzw. Abrufleistung und der Wiedererkennungslleistung gewährleistet. Dieser basiert auf dem Lernen serieller Listen und Distraktorwörtern, die nach mehreren Zeitintervallen abgerufen werden sollten.⁷² Für den Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) als Maß der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit muss der Proband einstellige Zahlen, die ihm vorgespielt werden, addieren. Summiert und ausgewertet wurde die Anzahl der Fehler.¹⁰⁶ Daraufhin folgte ein von der Arbeitsgruppe programmierter Aufmerksamkeitsstest (Attention), der die Aufmerksamkeitsleistung abbildet. In unvorhersehbaren und variablen Zeitintervallen wurden visuelle Stimuli (ein weißes X) in Presentation[®] präsentiert,¹⁰⁷ woraufhin der Proband schnellstmöglich mit dem Betätigen der Leertaste reagieren sollte. Als nächstes wurde der Trail Making Test (TMT) instruiert, auch zur Messung der Informationsverarbeitung. Gemessen wird hier die Zeit, die der Proband braucht, um a) Zahlen (TMT-A) und b) Zahlen und Buchstaben gemischt (TMT-B) in der richtigen Folge zu verbinden.⁶¹ Mithilfe des Regensburger Wortflüssigkeitstests (RWT), als Maß der Sprachkompetenz, sollte der Proband innerhalb von zwei Minuten so viele Wörter a) mit dem Anfangsbuchstaben ‚S‘ und b) aus dem Formenkreis der Tiere nennen.¹⁰⁸ Zum Schluss folgte eine motorische Aufgabe, das Nine-hole-Peg Test (NHPT). Ausschlaggebend ist hier die Zeit, die der Proband braucht, um neun Dübel einzeln zuerst mit der dominanten, dann mit der nicht-dominanten Hand in die dafür vorgesehenen Löcher auf dem Testbrett zu stecken und danach mit derselben Hand, die Dübel wieder einzeln in den Behälter zurückzulegen.¹⁰⁹

3.2.2 Multisensorische Integrationsleistung

Die multisensorische Integrationsleistung wurde mittels einer etablierten SiFI Version durchgeführt, die bereits bei MS und MCI Patienten erfolgreich Anwendung fand.¹⁰³

Hierfür wurden visuelle Reize (Flashes), eine weiße Scheibe mit einer Größe von etwa 2°, die in einem Winkel von 8° unter dem Fixationskreuz auf einem 15.6 Zoll Laptop präsentiert wurde, 16 ms lang angezeigt. Die auditorischen Stimuli (Beeps) wurden ebenfalls 16 ms lang dargeboten mit einer Frequenz von 3.500 Hz und einem Schalldruckpegel von 68 dB. Mit geschlossenen Over-Ear Kopfhörern (Sennheiser HD 201) konnten Außengeräusche gedämpft werden. Mithilfe eines kabellosen Keypads

(LogiLink Keypad) wurde die Reaktion der Probanden aufgezeichnet. Die SiFI wurde mit Presentation[®] programmiert und dargeboten.¹⁰⁷

Zu Beginn wurde der Proband instruiert, das Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms für die Dauer des gesamten Experiments zu fokussieren. Des Weiteren wurde betont, dass die Genauigkeit für die Auswertung bedeutender ist als die Geschwindigkeit. Für die Analyse waren zwei Faktoren entscheidend, die Modalität und die SOA. Der Faktor Modalität ist in drei Subgruppen unterteilt: „visual“ (V), „auditory“ (A) und „audiovisual“ (AV). In den unimodalen V- und A-Bedingung werden jeweils nur Flashes bzw. nur Beeps präsentiert. Hier sollten die Probanden zwischen jeweils einem oder zwei Flashes/Beeps unterscheiden und per Tastendruck angeben, ob sie einen oder zwei gesehen/gehört hatten. Gleichmaßen sollten die Probanden in der bimodalen AV-Bedingung die Anzahl der dargebotenen Flashes angeben, während gleichzeitig Beeps zu hören waren. Auch hier war zwischen einem und zwei Flashes zu unterscheiden. Der Faktor SOA beschreibt die Zeitabstände zwischen zwei Stimuli in der V- und A-Bedingung und wurde variiert: „0 ms“ (ein Stimulus), „50 ms“, „100 ms“, „150 ms“, „200 ms“, „250 ms“, „300 ms“, „500 ms“. Die Modalitäten wurden en bloc präsentiert, sodass mit den unimodalen Bedingungen einzeln gestartet wurde, welche mit verschiedenen SOAs präsentiert wurde, und zuletzt die bimodale Bedingung mit den verschiedenen SOAs dargeboten wurde. Die Reihenfolge der unimodalen V- und A-Bedingungen sowie der Faktor „SOA“ wurden randomisiert.

Die unimodalen Bedingungen wurden jeweils 70 Mal durchgeführt. Davon waren 35 Durchläufe nur mit einem Stimulus (SOA = „0 ms“) und 35 Durchläufe entsprechend mit zwei Stimuli; jede SOA > 0 ms wurde jeweils fünf Mal durchgeführt („50 ms“, „100 ms“, „150 ms“, „200 ms“, „250 ms“, „300 ms“, „500 ms“). Die bimodale Bedingung war unterteilt in drei Subgruppen mit je 35 Durchläufen, die randomisiert dargeboten wurden: die Illusionsbedingung („illusion“ - 2 Beeps und 1 Flash) und zwei Kontrollbedingungen („control 1“ - 1 Beep und 1 Flash; „control 2“ - 2 Beeps und 2 Flashes). Auch hier variierten die SOAs wie bereits oben beschrieben. Der erste visuelle und auditorische Stimulus wurden hierbei gleichzeitig präsentiert und mit einer Zeitverzögerung bekam der Proband den zweiten Stimulus zu hören. Die Abbildungen 1, 2 und 3 verdeutlichen die Durchläufe der SiFI.

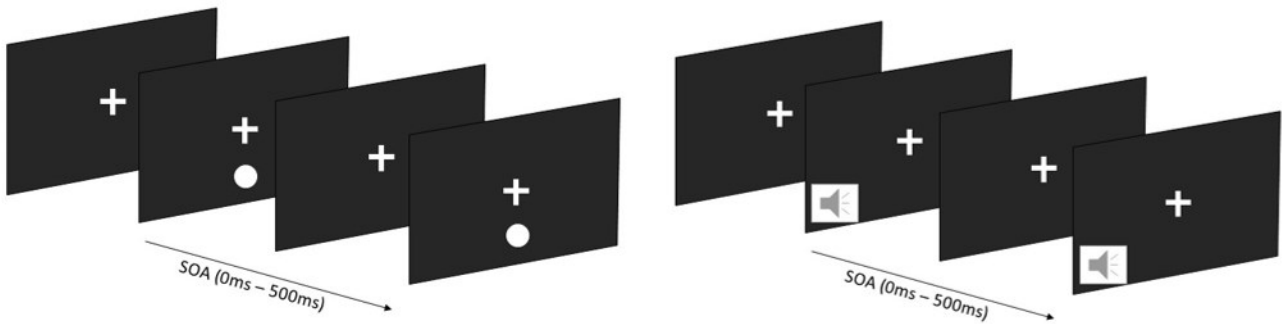


Abbildung 1. Stimuluspräsentation der unimodalen Bedingungen.

Die visuellen (weiße Kreise) Stimuli (links) und auditorischen (Lautsprecher) Stimuli (rechts) werden mit einem zeitlichen Abstand (SOA) von entweder 0ms (nur ein visueller/auditorischer Reiz), 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms, oder 500 ms präsentiert.

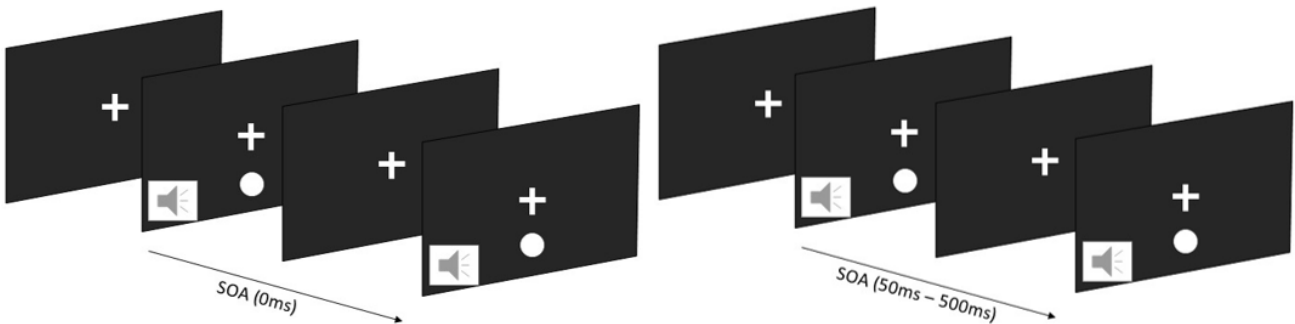


Abbildung 3.2. Stimuluspräsentation der bimodalen Kontroll-Bedingungen.

Bei der control 1-Bedingung (links) wird der visuelle (weiße Kreise) und auditorische Stimulus (Lautsprecher) gleichzeitig mit einem zeitlichen Abstand SOA von 0ms präsentiert, wodurch nur ein Beep und Flash wahrnehmbar sind. Bei der ,control 2-Bedingung (rechts) werden visuelle und auditorische Stimuli mit einer SOA von entweder 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms, oder 500 ms präsentiert, wodurch mehrere Reize wahrgenommen werden.

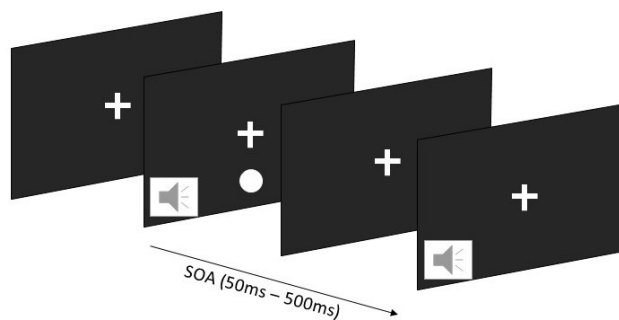


Abbildung 3. Stimuluspräsentation der bimodalen Illusion-Bedingungen.

In einem zeitlichen Abstand (SOA) von entweder 50 ms, 100 ms, 150 ms, 200 ms, 250 ms, 300 ms, oder 500 ms werden zuerst ein visueller (weiße Kreise) und ein auditorischer (Lautsprecher) Stimulus präsentiert, folgend von nur einem auditorischen Stimulus, was zur Wahrnehmung eines weiteren nicht vorhandenen visuellen Stimulus bei SOAs > 150 ms führen kann.

3.2.3 Lebensqualität, Fatigue und Psychopathologie

Die Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC) wurde in Anlehnung an gültige Diagnoseverfahren zur Fatiguemessung bei MS (u.a. Fatigue Assessment Instrument,¹¹⁰ Fatigue Rating Scale¹¹¹) entwickelt und dient zur Beurteilung der Interkorrelation von motorischer und kognitiver Ermüdung. Ferner können potenzielle Störvariablen differenziert und unterschiedliche Domänen definiert werden.¹¹² Beispielitems der FSMC sind im Anhang nachzulesen (Anhang A).

Zur Messung der präferenzbasierten Lebensqualität wurde die deutsche Version der European Quality of Life - 5 Dimensions (EQ-5D) eingesetzt. Neben der Differenzierung der Dimensionen „Mobilität“, „Für-sich-selbst-sorgen“, „Alltägliche Tätigkeiten“, „Schmerzen“ und „Angst/Niedergeschlagenheit“, wird hierbei auch eine subjektive Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands mittels visueller Analogskala erhoben. Es stehen drei Modelle zur Beurteilung der Lebensqualität zur Verfügung, von denen das lineare Modell in dieser Auswertung zum Einsatz kommt (s. Anhang B für Beispielitems).^{113,114}

Das Beck Depressions-Inventar (BDI) zur Messung der Schwere depressiver Symptomatik wird hauptsächlich zur Verlaufsdagnostik eingesetzt. Hier kategorisiert ein Summenwert den Schweregrad von keiner über leichte bis hin zu schwerer depressiver Symptomatik ein (s. Anhang C für Beispielitems).¹¹⁵

Zum Schluss sollte der Proband den international bewährten mehrdimensionalen Fragebogen zur Messung der psychischen und körperlichen Belastung, die Symptom-Checklist-90-Revised (SCL-90-R), bearbeiten, welche als Maß der Psychopathologie ausgewertet wurde. Die Items subsumieren auf neun Skalen: Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Depressivität, Paranoides Denken, Phobische Angst, Psychotizismus, Somatisierung, Unsicherheit im Sozialkontakt und Zwanghaftigkeit. In die statistische Analyse wurde der GSI (Global Severity Index) einbezogen. Dieser Globalwert misst die grundlegende psychische Belastung und ist bei hohen Werten negativ zu interpretieren. Exemplarische Items sind dem Anhang zu entnehmen (s. Anhang D).¹¹⁶

3.3 Versuchsdurchführung

Die Aufklärung erfolgte zum ersten Termin durch den Testleiter. Die Voruntersuchungen umfassten einen online Hörtest standardisiert nach ISO 389- 7:2005 mit Sennheiser HD 201 Kopfhörern und der Ausgabe eines individuellen Audiogramms¹¹⁷ sowie einen standardisierten Sehtest mithilfe einer Snellen Tafel. Die Hälfte der Patienten startete mit der neuropsychologischen Testbatterie (Abschnitt 3.2.1) und führte bei der zweiten Testung die Messung der multisensorischen Integrationsleistung, eine Eye-Tracking-Messung sowie die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Fragebögen durch. Die andere Hälfte führte die Testungen in umgekehrter Reihenfolge durch zur Ausbalancierung der Reihenfolge. Tests und Fragebögen, die aufgrund vorhandener Sprachbarriere nicht möglich waren (VLMT, in einzelnen Fällen PASAT, RWT, FSMC, EQ-5D, BDI und SCL-90-R), wurden mit den jeweiligen Probanden nicht durchgeführt. Die Testungen fanden binnen einer Woche, in fünf Fällen innerhalb mehrerer Wochen, statt.

3.4 Statistisches Vorgehen

Die Datenauswertung erfolgte mithilfe des Programmes *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Version 26.0.0.0).

3.4.1 Neuropsychologische Testbatterie

Es wurden verschiedene Komponenten der Kognition gemessen. Dazu gehören die Aufmerksamkeit (Attention), Informationsverarbeitung (SDMT, PASAT, TMT-A und TMT B/A), Gedächtnisleistung und Lernleistung (Gesamtabrufsumme der Durchläufe 1 bis 5 im VLMT (VLMT gesamt), Differenz der Lernsumme zwischen Durchlauf 7 und 5 im VLMT (VLMT: 5-7)), visuell-räumliches Gedächtnis (Unmittelbarer Abruf des RCFT (RCFT: UA)) und die Sprachflüssigkeit (RWT mit den Subtests S-Wörter (RWT: S) und Tiere (RWT: T)). Ferner wurde die motorische Funktion der oberen Extremität mithilfe des NHPT erfasst.

Die Werte des NHPT wurden in Sekunden und die Daten des Aufmerksamkeitstest in Millisekunden erhoben. Für die neuropsychologischen Tests (SDMT, PASAT, RWT, RCFT, VLMT, TMT) wurden die Rohwerte in z-Werte anhand der vorhandenen

Mittelwerte und der Standardabweichungen (SD) der individuellen alters- und/oder bildungsbereinigten Referenzgruppe nach folgender Formel konvertiert.

$$Z_{\text{Patient}} = \frac{\text{Rohwert des Patienten im jeweiligen Test} - \text{Mittelwert der Referenzgruppe}}{\text{Standardabweichung der Referenzgruppe}}$$

Als zusammenfassendes Maß zur Beurteilung der kognitiven Defizite in dieser Stichprobe wurde zusätzlich ein globaler z-Wert der umfassenden neuropsychologischen Testbatterie errechnet (nachfolgend als „Kognition“ benannt). Für den einzelnen Patienten wurde nach Konvertierung in z-Werte der Quotient aus der Anzahl der Tests, die mit mehr als einer SD unter dem jeweiligen Referenzdurchschnittswert abgeschlossen wurden, und der Anzahl an vollständig bearbeiteten Tests berechnet. Der globale Mittelwert „Kognition“ wurde aus allen Ergebnissen der Patienten ermittelt und für die linearen Regressionsmodelle als abhängige bzw. unabhängige Variable genutzt. Somit ermittelt der Wert „Kognition“ die Rate der neuropsychologischen Tests mit einer unterdurchschnittlichen Leistung. Je höher der Wert, desto mehr Tests sind nicht bestanden und es kann davon ausgegangen werden, dass die kognitive Leistung vermindert ist.

Dieses Vorgehen wurde bereits in mehreren Studien zur Untersuchung der kognitiven Leistung bei MS Patienten, Patienten mit chronisch inflammatorisch demyelinisierender Polyradikuloneuropathie (CIDP) und mit multifokalen motorischen Neuropathien (MMN) oder multifokaler erworbener demyelinisierender sensorischer und motorischer Neuropathie (MADSAM) durchgeführt.^{58,118,119} Es gibt verschiedene Ansätze und Grenzen, Kohorten in kognitiv beeinträchtigt und kognitiv intakt einzuteilen. In der Literatur werden teilweise auch drei Gruppen erstellt mit einer Zwischengruppe, welche leichte kognitive Defizite aufweist.^{120,121} Meistens liegen die Grenzen zwischen einer und zwei SD. Da in dieser Arbeit einerseits die Stichprobe mit 20 Patienten gering war und andererseits primär explorativ nach Zusammenhängen der kognitiven Defizite untersucht werden sollte, wurde die Grenze auf eine SD festgelegt. Die hier angewandte Prozedur, einer Einordnung in kognitiv beeinträchtigt bei einem Ergebnis über einer SD Abweichung von der Referenzgruppe, ist in bisherigen Arbeiten bei Patienten mit neurologischen Autoimmunerkrankungen erfolgreich durchgeführt worden.^{27,118,119,122,123} Eine detaillierte Abwägung des Ansatzes wird dennoch in der Diskussion behandelt.

3.4.2 Multisensorische Integrationsleistung

Die Auswertung der Ergebnisse in der SiFI Aufgabe erfolgte für jede Bedingung und jeden Patienten separat. Hier variierten die Werte zwischen 0.0 (keine korrekte Antwort) und 1.0 (alle Antworten korrekt), welche als abhängige Variablen festgelegt wurden. Für die unimodale Bedingung wurde eine ANOVA mit Messwiederholung mit den Faktoren „Modalität“ (Ebene: „visuell“ und „auditorisch“) und „SOA“ (Ebene: „0 ms“, „50 ms“, „100 ms“, „150 ms“, „200 ms“, „250 ms“, „300 ms“ und „500 ms“) ausgeführt. Entsprechendes wurde für die bimodale Bedingung durchgeführt. Hier waren die Faktoren „Bedingung“ (Ebene: „control 1“, „control 2“ und „illusion“) und „SOA“ (Ebene: „50 ms“, „100 ms“, „150 ms“, „200 ms“, „250 ms“, „300 ms“ und „500 ms“). Als cut-off wurde eine SOA von 150 ms definiert.⁹⁹ Zur näheren Identifizierung der Unterschiede untereinander wurde ein post-hoc T-Test mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

3.4.3 Lebensqualität, Depression, Psychopathologie und Fatigue

Die Lebensqualität wurde mit dem linearen Modell des EQ-5D (EQ-5D Index) gemessen. Hierbei können im EQ-5D Werte zwischen 5.18 und 97.5 erreicht werden, wobei höhere Werte auf eine bessere Lebensqualität deuten. Das Ausbildungsniveau wurde in der statistischen Analyse berücksichtigt. Das Maß der depressiven Symptomatik stellte das BDI dar und kann Werte zwischen 0 und 63 annehmen. Ab einem Wert von 9 wird von einer minimalen Depression gesprochen. Das psychische Leiden kann mithilfe des Globalschätzers der SCL-90-R (SCL-90-R: GSI) Werte zwischen 0 und 4.69 annehmen, wobei höhere Werte auf psychopathologische Auffälligkeiten deuten. Die Fatigue wurde mithilfe des Gesamtscores des FSMC (FSMC gesamt) mitsamt zwei Subgruppen, die motorische (FSMC motorisch) und kognitive Fatigue (FSMC kognitiv), gemessen. Bei einem Gesamtscore von über 43 wird von milder Fatigue gesprochen. In den Subgruppen ist dieser Grenzwert 22. Ab 63 bzw. in den Subgruppen ab 32 ist die Fatigue als schwer klassifiziert.

3.4.4 Modellzusammenhänge

Für die Überprüfung der hypothetisierten Modellzusammenhänge zur Lebensqualität und kognitiven Leistung wurde jeweils eine lineare Regression durchgeführt mit der

jeweiligen Variable (EQ-5D Index/ „Kognition“) als abhängige und den vorher überlegten Faktoren als unabhängige Variablen.

4 Ergebnisse

4.1 Die kognitive Leistung der NMOSD Patienten

Nach Hypothese 1a haben NMOSD Patienten stärker ausgeprägte kognitive Defizite als Nicht-Erkrankte. Diese Annahme wurde mithilfe verschiedener neuropsychologischer Tests überprüft. Dabei wurde auch der globale Wert „Kognition“ ermittelt zur Beurteilung der Leistung über die gesamte neuropsychologische Testbatterie hinweg. Höhere Werte deuten auf eine stärkere Einschränkung der kognitiven Leistung. In allen neuropsychologischen Tests, mit Ausnahme des TMT: B/A und VLMT: 5-7, hat die NMOSD Gruppe schlechter als die jeweilige alters- und/oder bildungsbereinigte Referenzgruppe abgeschnitten. Auffällig sind hier die Subtests zur Sprachflüssigkeit, RWT: S und RWT: T ($M = -1.20, SD = 1.10$; $M = -1.60, SD = 1.06$), welche jeweils die größte Abweichung von dem Mittelwert der Referenzgruppe aufzeigen. Außerdem wurden rund 20% der bearbeiteten neuropsychologischen Tests seitens der NMOSD Patienten im Durchschnitt mit einer SD unter dem Mittelwert der Referenzgruppe bearbeitet ($M = 20.89, SD = 17.96$). Die deskriptive Statistik der z-Werte der neuropsychologischen Testbatterie sind in der Tabelle 4 zusammengestellt. Die Rohwerte dieser Tests sind im Anhang nachzulesen (Anhang E).

Tabelle 4. Deskriptive Statistik zur kognitiven Leistung der NMOSD Patienten der vorliegenden Arbeit.

Neuropsychologische Tests	N	Min	Max	M	SD	KI	
						Untergrenze	Obergrenze
NHPT: DH (in s)	20	16.00	30.50	23.15	4.56	20.88	26.00
NHPT: NDH (in s)	20	17.50	34.50	23.83	4.90	21.92	27.12
RCFT: UA	20	-2.21	2.47	-0.01	1.33	-0.26	1.14
SDMT	20	-2.79	1.02	-0.74	0.96	-0.70	0.49
VLMT gesamt	17	-2.45	0.93	-0.18	0.97	-0.63	0.46
VLMT: 5-7	17	-1.33	2.37	0.38	0.94	-0.28	-0.82
PASAT	14	-2.38	1.25	-0.83	1.20	-1.36	-0.14
TMT: A	20	-5.20	0.64	-0.075	1.47	-0.73	0.20
TMT: B/A	18	-1.15	1.97	0.17	1.01	-0.28	0.89
RWT: S	17	-2.92	1.03	-1.20	1.10	-1.63	-0.48
RWT: T	17	-3.81	0.43	-1.60	1.06	-2.01	-0.95
Attention (in ms)	20	255.46	1002.35	384.18	168.90	294.74	354.76
Kognition	20	0.00	62.50	20.89	17.96	10.25	24.76

Anmerkungen. N = Stichprobengröße, Min = Minimalwert, Max = Maximalwert, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts, NHPT: DH/NDH = Nine-hole-Peg Test (Dominante/ Nicht dominante Hand), RCFT: UA = Unmittelbarer Abruf des Rey Complex Figure Test, SDMT = Symbol-Digit-Modalities-Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test, TMT = Trail Making Test, RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test, Attention = Aufmerksamkeitstest, Kognition = Rate an nicht bestandenene neuropsychologischen Tests

4.2 Das Modell der Lebensqualität

Hypothese 2a postulierte eine verminderte Lebensqualität der NMOSD Patienten. In diesem Zusammenhang wurden auch Werte der Fatigue, der depressiven Symptomatik und des psychopathologischen Status erhoben und bewertet.

Der BDI Score ergab einen Mittelwert von 8.65 ($SD = 5.20$), was im Rahmen der Klassifikation zwar als unauffällig eingestuft wird, jedoch sehr nah am Cut-off Wert von 9 für eine minimale Depression liegt. Der FSMC lieferte drei Summenwerte: mit einem Mittelwert von 48.56 ($SD = 19.78$) deutet der Summenscore auf eine milde Fatigue,

gleiches gilt für die Untergruppen „motorische Fatigue“ ($M = 26.44$, $SD = 10.70$) und „kognitive Fatigue“ ($M = 22.13$, $SD = 9.70$). Zur Befundung der grundsätzlichen psychischen Belastung wurde der Gesamtschätzer des SCL-90-R ermittelt, welcher einen Mittelwert von 0.58 annahm ($SD = 0.43$). Dieser ist vergleichbar mit den Daten einer gesunden Normstichprobe ($M_{\text{♀}} = 0.77$, $M_{\text{♂}} = 0.57$).¹²⁴ Die Bewertung der wahrgenommenen Lebensqualität wurde über das lineare Modell des EQ-5D vorgenommen und ergab Werte im mittelhohen Bereich. Das lineare Modell des EQ-5D ergab einen Mittelwert von 72.66 ($SD = 13.22$). Tabelle 5 fasst die Werte der deskriptiven Statistik dazu zusammen.

Tabelle 5. Deskriptive Statistik der Daten zur Lebensqualität, Fatigue, Psychopathologie und Depression für NMOSD Patienten der vorliegenden Arbeit.

	N	Min	Max	M	SD	KI	
						Untergrenze	Obergrenze
BDI	17	1.00	17.00	8.65	5.10	5.48	11.19
FSMC kognitiv	16	10.00	40.00	22.13	9.70	16.09	25.78
FSMC motorisch	16	11.00	43.00	26.44	10.70	19.75	30.92
FSMC gesamt	16	21.00	83.00	48.56	19.78	36.23	56.31
SCL-90-R: GSI	16	0.04	1.41	0.58	0.43	0.33	0.82
EQ-5D Index	17	54.62	97.50	72.66	13.22	65.94	81.14

Anmerkungen. N = Stichprobengröße, Min = Minimalwert, Max = Maximalwert, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts, BDI = Beck Depressions-Inventar, FSMC = Fatigue Skala für Motorik und Kognition, SCL-90-R: GSI = Global Severity Index der Symptom-Checklist-90-Revised, EQ-5D Index = Lineares Modell des EuroQoL

Der Korrelationsanalyse zwischen der Lebensqualität und einzelner erhobener Variablen ergab eine signifikante negative Korrelation zwischen dem EQ-5D als Bewertung der Lebensqualität und a) der Krankheitsdauer ($r = -.459$, $p = 0.043$), b) der Psychopathologie beurteilt durch den GSI ($r = -.504$, $p = 0.028$) und c) dem Summenscore des FSMC ($r = -.550$, $p = 0.017$). Auch die Ausbildung und der Globalwert „Kognition“ korrelierten negativ miteinander ($r = -.510$, $p = 0.026$). Ebenfalls war die Korrelation zwischen dem SCL-90-R und a) dem FSMC ($r = -.662$, $p = 0.026$) und b) dem Geschlecht ($r = -.602$, $p = 0.009$) negativ und signifikant. Die Tabelle zur Korrelationsanalyse gibt

einen Überblick über die Korrelationen und Signifikanzen der betrachteten Variablen wieder und ist im Anhang nachzulesen (Anhang F).

Hypothese 2b postulierte eine Vorhersagemodell für die Lebensqualität. Hier wurden diesbezüglich das Alter, Geschlecht, die Ausbildung, Krankheitsdauer, kognitive Dysfunktion und körperliche Einschränkung sowie die Fatigue und psychische Belastung untersucht. Das jeweilige lineare Regressionsmodell sollte diese gerichteten Zusammenhänge darstellen. Für die Lebensqualität wurde der EQ-5D Index ausgewählt.

Das Modell konnte den EQ-5D Index signifikant sehr gut vorhersagen ($R = 0.891$; $R^2 = 0.793$; korrigiertes $R^2 = 0.518$, $F = 2.882$; $p = 0.002$). Für die Einzelwerte war nur die körperliche Einschränkung statistisch signifikant (standardisierter beta Koeffizient = -0.660 ; $p = 0.028$). Der standardisierte beta Koeffizient für die psychische Belastung war beinahe signifikant (standardisierter beta Koeffizient = -0.848 ; $p = 0.091$). Im Gegensatz dazu waren keine Signifikanzen für die Vorhersage durch die kognitive Dysfunktion, die Fatigue oder die Krankheitsdauer verzeichnet. Tabelle 6 fasst die Ergebnisse der linearen Regression zusammen.

Tabelle 6. Lineare Regression mit Lebensqualität (mittels EQ-5D) als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, Ausbildung, Krankheitsdauer, körperliche Einschränkung (mittels EDSS), kognitive Dysfunktion (mittels Rate an nicht bestandenen neuropsychologischen Tests), psychisches Leiden (mithilfe des Gesamtschätzers des SCL-90-R) und Fatigue (mittels FSMC) als unabhängige Variablen.

	Nicht standar- disierter beta Koeffizient	Std.- Fehler	Standar- disierter beta Koeffizient	T	Signifikanz	KI	
						Untergrenze	Obergrenze
Konstante	117.792	16.468		7.153	.000	77.495	158.088
Alter	-.262	.260	-.262	-1.007	n.s.	-.900	.375
Geschlecht	9.534	9.237	.339	1.032	n.s.	-13.068	32.136
Ausbildung	3.245	3.799	.209	.854	n.s.	-6.052	12.542
Krankheitsdauer	-.406	.491	-.192	-.827	n.s.	-1.606	.795
EDSS	-5.064	1.755	-.660	-2.885	.028	-9.359	-.769
Kognition	-.029	.273	-.029	-.105	n.s.	-.697	.639
SCL-90-R: GSI	-26.253	13.032	-.848	-2.014	n.s.	-58.142	5.636
FSMC gesamt	-.220	.215	-.290	-1.022	n.s.	-.746	.306

Anmerkungen. T = T-Wert, Std.-Fehler = Standardfehler, KI = 95% Konfidenzintervall, EDSS = „Expanded Disability Status Scale“, Kognition = Rate an nicht bestandenen neuropsychologischen Tests, SCL-90-R: GSI = Global Severity Index der Symptom-Checklist-90-Revised, FSMC gesamt = Gesamtschätzer der Fatigue Skala für Motorik und Kognition „n.s.“ = nicht signifikant ($p > 0.05$)

4.3 Das Modell der multisensorischen Integrationsleistung

Zur Untersuchung der Hypothese 3a, welche von einer vermehrten Wahrnehmung der Illusion bei NMO/SD Patienten ausgeht, wurden die verschiedenen Bedingungen mittels ANOVA analysiert.

Die Greenhouse-Geisser Korrektur der Freiheitsgrade wurde vorgenommen, da die Voraussetzung der Sphärizität verletzt war. Die ANOVA mit Messwiederholung für die unimodale Bedingung ergab einen signifikanten Haupteffekt für die Faktoren „Modalität“ und „SOA“ (Tabelle 7). Die genauere Analyse ergab, dass die Patienten häufiger in der auditorischen Modalität und bei höheren SOA beider Modalitäten die richtige Antwort wählten (Haupteffekt für „Modalität“ und „SOA“). Für den Interaktionseffekt zwischen

diesen beiden Faktoren konnte keine Signifikanz festgestellt werden, folglich war die Beziehung zwischen der Rate der korrekten Antworten und dem einen der beiden Faktoren unabhängig von der Ausprägung des anderen Faktors (Tabelle 7). Dennoch ist zu vermerken, dass rein deskriptiv die Patienten bei der auditorischen Modalität im Gegensatz zur visuellen Modalität bereits bei niedrigeren SOA bessere Ergebnisse erzielten. Bei der auditorischen Modalität hatten die Patienten bereits bei einer SOA von 150 ms über 90% richtige Antworten, während bei der visuellen Modalität im Durchschnitt erst ab einer SOA von 300 ms die ersten Ergebnisse über 90% erreicht wurden.

Die ANOVA mit Messwiederholung für die bimodale Bedingung ergab nach Greenhouse-Geisser Korrektur der Sphärizität einen signifikanten Haupteffekt für die Faktoren „Bedingung“ und „SOA“ sowie eine signifikante Interaktion zwischen diesen beiden (Tabelle 7). Bei näherer Analyse konnte festgestellt werden, dass die Patienten die beste Leistung bei der Bedingung „control 1“, gefolgt von „control 2“ und „illusion“ zeigten, folglich ergab sich der Haupteffekt für den Faktor „Bedingung“. Der Haupteffekt für den Faktor „SOA“ erklärt die unterschiedliche Genauigkeit zwischen verschiedenen SOAs, wobei die Patienten bei einer höheren SOA eine bessere Leistung präsentierten. Auch die Interaktion zwischen beiden Faktoren war in der Analyse signifikant, sodass die SOA einen unterschiedlichen Effekt in den drei Bedingungen hatte.

Nach näherer Datenauswertung konnte festgestellt werden, dass bei der „control 1“ Bedingung die höchste Antwortgenauigkeit bei einer SOA zwischen 50 ms und 150 ms lag, während bei der „control 2“ Bedingung ab 150 ms bis 200 ms die ersten Leistungen über 90% festgehalten wurde. Bei der „illusion“ Bedingung war die durchschnittlich beste Leistung mit einer Genauigkeit von 78% bei 500 ms. Mithilfe eines post-hoc T-Tests konnten Unterschiede zwischen den SOA und Bedingungen festgestellt werden. Ein signifikanter Effekt nach Bonferroni-Korrektur war zwischen der „control 1“ und „control 2“ Bedingung mit der SOA 50 ms ($p < 0.001$) festzustellen. Der post-hoc T-Test war zwischen allen „illusion“ Bedingungen nicht signifikant, jedoch konnten durchweg signifikante Ergebnisse, auch nach Bonferroni-Korrektur zwischen der „illusion“ Bedingung und der „control 1“ und „control 2“ Bedingung separat bis zu einer SOA von 250 ms festgehalten werden. Hier war der höchste Mittelwertsunterschied zwischen der „illusion“ bei 100 ms und „control 1“ bei 100 ms ($p < 0.001$), der „illusion“ bei und

„control 2“ bei 100 ms ($p < 0.001$), der „illusion“ bei 150 ms und „control 1“ bei 150 ms ($p < 0.001$) und der „illusion“ bei 150 ms und „control 2“ bei 150 ms ($p < 0.001$).

Tabelle 7. Ergebnisse der ANOVA Berechnungen.

Bedingung	Faktor/Interaktion	Quadratsumme vom Typ III	F	Signifikanz
Unimodal	Modalität	.283	4.569	0.046
	SOA	14.584	51.220	<0.001
	Modalität x SOA	.480	2.121	n.s.
Bimodal	Bedingung	11.881	24.354	<0.001
	SOA	2.572	20.860	<0.001
	Bedingung x SOA	5.093	9.785	<0.001

Anmerkungen. Unimodale Bedingung mit den Faktoren „Modalität“ (Ebene „visual“ und „auditorisch“) und SOA (Ebene „0 ms“, „50 ms“, „100 ms“, „150 ms“, „200 ms“, „250 ms“, „300 ms“ und „500 ms“) und bimodalen Bedingung mit den Faktoren Bedingung (Ebene „control 1“, „control 2“ und „illusion“) und SOA (Ebene „50 ms“, „100 ms“, „150 ms“, „200 ms“, „250 ms“, „300 ms“ und „500 ms“). Die Greenhouse-Geisser Korrektur zur Behebung der Sphärizitätsverletzung wurde für beide angewandt. „n.s.“ = nicht signifikant ($p > 0.05$)

Der Zusammenhang zwischen der multisensorischen Integrationsleistung mit verschiedenen deskriptiven Variablen (Alter, Geschlecht, Ausbildung, Krankheitsdauer, körperliche Einschränkung) sowie Fatigue, psychisches Leiden und kognitiver Leistung wurde mithilfe einer Korrelationsberechnung durchgeführt. Auf der Grundlage vorhandener Daten wurden die SOAs 200 ms und 250 ms ausgewählt. Die Korrelationsanalyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausbildungsgrad und a) der Illusionsbedingung mit der SOA 200 ms ($r = .605, p = 0.008$), b) der Illusionsbedingung mit der SOA 250 ms ($r = .600, p = 0.009$). Auch zwischen beiden SOA Bedingungen (200 ms und 250 ms) konnte eine signifikante Korrelation festgestellt werden ($r = .867, p = 0.000$). Eine negative Korrelation wurde zwischen der Illusionsbedingung mit einer SOA von 200 ms und des als binäre dummy Variable kodierten Geschlechts festgestellt ($r = -.510, p = 0.026$). Die Daten sind tabellarisch im Anhang dargestellt (Anhang H).

Das dazugehörige lineare Regressionsmodell wurde auf der Grundlage der Hypothese 3b ausgewertet, welche ein Vorhersagemodell für die kognitive Leistung aus Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, körperlicher Einschränkung, Bildungsgrad sowie Fatigue,

psychischer Belastung und multisensorischer Integrationsleistung postulierte. Für die kognitiven Defizite wurde das globale Maß „Kognition“ ausgewählt.

Das Modell zur Vorhersage der kognitiven Defizite im Ganzen war nicht signifikant ($R = 0.743$; $R^2 = 0.551$; korrigiertes $R^2 = -0.256$, $F = 0.683$; $p = 0.709$). Hinsichtlich der einzelnen Faktoren war ebenfalls keine Signifikanz zu verzeichnen. In Tabelle 8 sind alle Einzelwerte zusammen mit den Signifikanzen zusammengefasst.

Tabelle 8. Lineare Regression mit kognitiver Einschränkung (mittels Rate nicht bestandener neuropsychologischer Tests; Kognition) als abhängige Variable und Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, körperliche Einschränkung (mittels EDSS), Bildungsgrad sowie Fatigue (mittels FSMC), psychische Belastung (mithilfe des Gesamtschätzers des SCL-90-R) und multisensorische Integrationsleistung als unabhängige Variablen.

	Nicht standar- disierter beta Koeffizient	Std.- Fehler	Standar- disierter beta Koeffizient	T	Signifikanz	KI	
						Untergrenze	Obergrenze
Konstante	27.314	26.309		1.038	n.s.	-40.315	94.943
Alter	.268	.411	.265	.651	n.s.	-.789	1.325
Geschlecht	-16.724	14.088	-.589	- 1.187	n.s.	-52.939	19.490
Ausbildung	-6.629	7.393	-.422	-.897	n.s.	-25.632	12.375
Krankheitsdauer	-.660	.780	-.309	-.847	n.s.	-2.665	1.344
EDSS	.116	2.998	.015	.039	n.s.	-7.591	7.822
FSMC gesamt	-.209	.380	-.274	-.551	n.s.	-1.187	.768
SCL-90-R: GSI	19.156	21.769	.613	.880	n.s.	-36.804	75.115
Illusion: 200 ms	-3.753	26.444	-.120	-.142	n.s.	-71.730	64.224
Illusion: 250 ms	.664	24.221	.022	.027	n.s.	-61.598	62.926

Anmerkungen. T = T-Wert, Std.-Fehler = Standardfehler, KI = 95% Konfidenzintervall, EDSS = „Expanded Disability Status Scale“, FSMC gesamt = Gesamtschätzer der Fatigue Skala für Motorik und Kognition, SCL-90-R: GSI = Global Severity Index der Symptom-Checklist-90-Revised, Illusion = Illusionsbedingung der SiFI mit einer SOA von 200 ms und 250 ms „n.s.“ = nicht signifikant ($p > 0.05$)

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung

NMOSD ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung des ZNS mit einer niedrigen Prävalenz.^{1,6-10} Aufgrund der symptomatischen Ähnlichkeit zur MS und unterschiedlichen Manifestationsformen der NMOSD ist der Prozess bis zur Diagnosefindung mühsam und dauert durchschnittlich bis zu 27 Monate.¹²⁵ Entscheidend ist dies für die langfristige verlaufsstabilisierende Therapie, die von der MS divergiert.¹⁸ Während die MS vorwiegend zerebrale Läsionen aufzeigt, weist die NMOSD vielmehr Herdbefunde in optikospinalen Arealen auf.^{15,17} Gemeinsamkeiten mit der MS haben NMOSD Patienten bezüglich kognitiver Beeinträchtigungen und verminderter Lebensqualität.²⁴⁻³³

Diese Arbeit konnte ebenfalls bestätigen, dass NMOSD Patienten im Vergleich zur Referenzgruppe bei neuropsychologischen Tests schlechter abschneiden. Hingegen berichteten sie nicht, wie postuliert, von einer verminderten Lebensqualität, dafür aber konnte milde Fatigue festgehalten werden. Der Fragebogen zur depressiven Symptomatik wurde zwar als unauffällig eingestuft, aber der Mittelwert war sehr nah an der Grenze zu minimaler Depression. Während bei MS Patienten auch gezeigt wurde, dass kognitive Defizite als Prädiktor einer verminderten Lebensqualität festgehalten werden können, ist die Datenlage bezüglich dieses Zusammenhangs bei NMOSD Patienten dünn.⁴²⁻⁴⁴ In dieser Datenanalyse zeigte das dazugehörige lineare Regressionsmodell zwar eine signifikante Vorhersage der Lebensqualität, jedoch vornehmlich durch die körperliche Einschränkung ($p = 0.028$) und auch nahezu durch die psychische Belastung ($p = 0.091$). Kognitive Defizite als Prädiktor der Lebensqualität konnten aufgrund fehlender Signifikanz nicht verifiziert werden.

Dennoch, allein die Tatsache, dass kognitive Defizite bei NMOSD Patienten vorkommen und hier verifiziert werden konnte, öffnet Möglichkeiten der Anwendung und Untersuchung dieser. Es scheint sinnvoll, diese in die klinische Untersuchung einzubeziehen, auch mit dem Hintergrund, dass MS Patienten von einer Gleichstellung

körperlicher und psychischer Einschränkungen auf die Lebensqualität berichteten.⁴⁵ Problematisch wird es nur, wenn etablierte neuropsychologische Tests implementiert werden sollen, die wertvolle Zeit beanspruchen, limitiert einsetzbar sind sowie Personal und Kosten verursachen. Auf der Basis der Forschung bei MS und MCI Patienten wurde in dieser Arbeit die SiFI untersucht. Das Testverfahren zur Überprüfung der multisensorischen Integrationsleistung konnte kognitive Fähigkeiten vorhersagen. Daher wurde diese auch bei der vorliegenden NMOSD Patientengruppe untersucht mit der Intention, die SiFI zukünftig als Screeningverfahren für kognitive Defizite verwenden zu können und sich die umfassende Testung zu sparen. Wie hypothetisiert waren auch NMOSD Patienten von der verzögerten Integrationsleistung betroffen und nahmen die Illusion öfter und bei längeren SOA wahr. Anders als postuliert, konnte aber wegen fehlender Signifikanz kein Vorhersagemodell zur Bestimmung der kognitiven Leistung durch unter anderem multisensorischer Integrationsleistung, körperlicher Einschränkung sowie Fatigue und psychischer Belastung aufgestellt werden.

Im nachstehenden Abschnitt werden zunächst die einzelnen Untersuchungsergebnisse in ihrer Aussagekraft zusammengefasst und mögliche Limitation der vorliegenden Arbeit reflektiert. Abschließend folgen einige Überlegungen über weitere Forschungsmöglichkeiten.

5.2 Stärken und Limitationen

Das Vorkommen kognitiver Defizite in den Domänen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Informationsverarbeitung bei NMOSD Patienten wurde bereits mehrfach geschildert.^{25,30–33,35} Auch in dieser Arbeit sind bei den neuropsychologischen Tests die Mittelwerte der NMOSD Patienten unter den Werten der Referenzgruppe (Hypothese 1a). Dass zerebrale Läsionen, die mit kognitiven Störungen einhergehen, bei NMOSD eher untypisch sind,^{15–17} steht hier jedoch im Kontrast zu den vorliegenden Ergebnissen. Ein detaillierter Blick auf die Resultate zeigt jedoch, dass die Obergrenze der Konfidenzintervalle in vielen Tests im positiven Bereich liegt. Dazu zählen auch der SDMT, VLMT und TMT, welche als besonders sensitiv beschrieben wurden.^{62,68,69,72} Ein Konfidenzintervall, welcher positive Werte einschließt, lässt keine sichere Aussage zu, dass die wahre Abweichung der Werte tatsächlich im negativen Bereich ist. Hinzukommt,

dass der VLMT von drei Patienten aufgrund der Sprachbarriere nicht bearbeitet werden konnte. Die Stichprobe ist multiethnisch, sodass sprachliche Fähigkeiten einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten. Zu erwähnen ist hierbei auch, dass der RWT, welcher sprachliche Kenntnisse voraussetzt, die größte Abweichung zur Referenzgruppe hatte. Damit kann nicht sicher gesagt werden, ob die Ergebnisse auch den wahren Wert abbilden. Zu beachten ist ferner der gewählte Cut-off Wert für die Einteilung in kognitiv beeinträchtigte und unbeeinträchtigte Patienten, was auch als Limitation vorliegender Studie angeführt werden kann. Mit einem Cut-off von 1 SD unter dem Mittelwert der Referenzgruppe wurde ein explorativer Ansatz gewählt, welcher aber bereits in anderen neurologischen Studien angewandt wurde.^{27,119,122,123} Da NMOSD Patienten typischerweise keine zerebralen Läsionen haben, erfasst ein Cut-off Wert von 1 SD schon milde kognitive Defizite. Die Entscheidung für eine höhere SD wäre für diese Studie, die rein explorativ erstmalig den Zusammenhang zwischen SiFI und kognitiver Defizite bei NMOSD Patienten untersucht, sehr konservativ. Zwar steigt damit die Aussagekraft für die jeweilige Hypothese, jedoch würden auch im Hinblick auf die niedrige Stichprobe, die Gruppen heterogen ausfallen und Patienten mit milden kognitiven Defiziten nicht aufgedeckt werden. Die Prävalenz kognitiver Dysfunktionen in der Stichprobe würde sinken. Mit einer größeren Stichprobe wäre eine Einteilung in leichte, mittelgradige und schwere kognitive Beeinträchtigungen sinnvoll und lässt daher Raum für zukünftige Forschung. Die postulierte Aussage, dass NMOSD Patienten kognitive Defizite aufweisen, kann mit der vorliegenden Stichprobe, auch im Hinblick auf die Tatsache, dass das optikospinale Geschehen weniger kognitive Dysfunktion macht, nicht verifiziert werden.

Patienten mit autoimmun-entzündlichen Erkrankungen müssen sich alltäglichen Hürden stellen: regelmäßige Arztbesuche, Abhängigkeit von Mitmenschen und langjährige Therapie sind Teil davon.^{49,51,55-57} Dadurch kann es schnell dazu kommen, dass das wahrgenommene Lebensgefühl vermindert ist. Jedoch anders als vorige Studien zeigen und hier postuliert wurde (Hypothese 2a),^{39,49,50,57} ist die Lebensqualität bei vorliegender Stichprobe im mittelhohen Bereich eingestuft. Die Fatigue ist analog zum bisherigen wissenschaftlichen Stand als leicht gesteigert eingestuft.^{35,126} Dagegen konnten weder die Resultate der psychischen Belastung⁵⁷ noch die der depressiven Symptomatik^{29,49,127} verifiziert werden. Beide waren im normalen Bereich, wobei

letzteres mit einem Mittelwert von 8.65 sehr nah am Cut-off Wert von 9 für milde depressive Symptomatik. Es kann auf der Grundlage der vorliegenden Stichprobe rein deskriptiv nicht von verminderter Lebensqualität ausgegangen werden. Genauso wie bestimmte kognitive Tests, können auch alle Fragebögen nur bearbeitet werden, wenn grundlegende Kenntnisse der deutschen Sprache vorliegen. Folglich wurden die Fragebögen von 16 (FSMC und SCL-90-R) und 17 (BDI und EQ-5D) Patienten ausgefüllt, was die statistische Aussagekraft verringert. Aus vorigen Untersuchungen geht hervor, dass Resilienz positiv mit der Lebensqualität bei NMOSD und MS Patienten korreliert.¹²⁸ Die Resilienz ist ein psychologisches Konstrukt, welches die Kapazität eines Individuen beschreibt, positiv auf eine unglückliche Situation zu adaptieren.¹²⁹ Gemessen mit der „Resilience Scale“, welche die Faktoren „Persönliche Kompetenz“ und „Selbst- und Lebensakzeptanz“ extrahiert, könnte sie bei NMOSD Patienten im Vergleich zu MS Patienten anders ausfallen und die hohe Lebensqualität erklären. Parallel dazu ist das höhere Durchschnittsalter bei Erstdiagnose¹¹ ein Indiz dafür, dass NMOSD Patienten einen geregelten Alltag, möglicherweise eine Familie und einen Beruf haben und damit mehr Sicherheit und emotionale Unterstützung erfahren sowie persönliche Kompetenzen eruiert und sich selbst akzeptiert haben.

Die weitere Datenanalyse der Lebensqualität zeigte eine negative Korrelation mit der psychischen Belastung, der Krankheitsdauer und der Fatigue. Die Patienten in der vorliegenden Stichprobe berichten nicht von deutlich erhöhtem psychischen Leiden und auch die Ermüdbarkeit ist nur gering erhöht. Die unauffällige psychische Belastung, milde Fatiguesymptomatik und die bestätigte Korrelation können ursächlich für die positiven Werte der Lebensqualität sein. Eine detaillierte Analyse der Prädiktoren der Lebensqualität im Rahmen einer linearen Regression wurde durchgeführt. Mit der Hypothese 2b sollte die Lebensqualität der NMOSD Patienten durch ein Modell aus Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, körperlicher Einschränkung, kognitiver Leistung und psychischer Belastung vorhergesagt werden. Die Lebensqualität ist ein wichtiges Maß der seelischen und körperlichen Gesundheit¹³⁰ und ein Konzept, auf welches viele Aspekte Einfluss nehmen. Die Untersuchung dieser kann Verbesserungsmöglichkeiten der Lebensqualität aufdecken und zu einer, trotz bestehender Erkrankung und krankheitsbedingten Einschränkungen, hohen Lebensqualität der NMOSD Patienten verhelfen. Das Vorhersagemodell hat gezeigt, dass die Lebensqualität signifikant durch

den EDSS Wert, welcher die körperliche Einschränkung abbildet und beinahe durch den GSI des SCL-90-R, welcher das psychische Befinden beschreibt, vorhergesagt werden kann. Auch vorherige Studien zeigen, dass die körperliche Einschränkung die Lebensqualität am besten vorhersagt.⁵⁰ Dieses Resultat gibt ebenso Hinweise auf die hohe Lebensqualität in der Stichprobe, denn der EDSS Mittelwert ist mit 2.81 niedrig und beschreibt die Patienten unter anderem noch als voll gehfähig. Dass der EDSS Wert und auch der GSI hier niedrig sind, erklären die hohen Werte der Lebensqualität. Um auf den vorherigen Erklärungsansatz zurückzukehren, kann eine starke körperliche Einschränkung jedoch nur bis zu einem gewissen Grad durch Resilienz kompensiert werden.^{131,132} Vermutet wird daher, dass eine Stichprobe mit höheren EDSS Werten entsprechend niedrigere Werte für die Lebensqualität angeben würde.

Nichtsdestotrotz sollte betont werden, dass NMOSD Patienten auch in einzelnen Studien verglichen mit Erkrankungen anderer chronisch autoimmunologischer Genese wie CIDP, MMN oder MADSAM nachweislich von einer höheren Lebensqualität berichteten.⁵⁰ Um diesen Sachverhalt ausführlicher zu beleuchten, sollte der Krankheitsprozess verglichen werden. NMOSD ist eine eher schubförmig verlaufende Erkrankung, die keine Progredienz über Wochen oder Monate, sondern attackenartige Verschlechterung aufzeigt mit symptomlosen Intervallen.¹³ Die Krankheit manifestiert sich daher zwar intensiv, ist aber dank bestimmter Therapeutika lange symptomfrei und daher nicht omnipräsent. Patienten müssen auch mit vergleichsweise weniger Infusionen pro Jahr seltener Arztbesuche einplanen.⁴ Demzufolge haben NMOSD Patienten eher die Freiheit, ihre Zeit besser planen zu können. Mit dem Hinblick auf Therapieregime und Krankheitsmanifestation können vergleichende Fragestellung zwischen den verschiedenen Autoimmunerkrankungen des ZNS in zukünftigen Forschungsarbeiten aufgegriffen werden. Hierzu ist vor allem interessant, die sozialen und medizinischen Gegebenheiten zu erheben, um die Unterschiede der Lebenssituation besser beurteilen und in die Analyse der Lebensqualität einpflegen zu können.

Ein interessanter Befund ist ferner der negative Zusammenhang zwischen dem GSI und dem Geschlecht, was darauf deutet, dass weibliche NMOSD Patienten von geringerem Grad an psychischer Belastung berichten. Geschlechterunterschiede bei der NMOSD gibt es bezüglich Verlaufsform und Dauer bis zur Erstdiagnose: NMOSD wird bei Frauen meist als MS fehldiagnostiziert, sodass die Zeit bis zur finalen

Diagnosestellung länger ist.¹³³ Sie haben zudem ein erhöhtes Risiko für Schübe, die sich jedoch in ihrer Schwere nicht von männlichen Patienten unterscheiden.¹³⁴ Mehr Daten hinsichtlich Geschlechterunterschiede gibt es bei MS Patienten. Es gibt Ergebnisse darüber, dass männliche MS Patienten bessere Werte bezüglich der körperlichen und emotionalen Subformen der Lebensqualität haben.¹³⁵ Andere sagen aus, dass die körperliche Behinderung einen stärkeren Einfluss auf das mentale Wohlbefinden bei Männern hat.¹³⁶ In dem Sinne ist es wichtig weitere Untersuchungen bezüglich Geschlechterunterschiede bei NMOSD Patienten durchzuführen. Dass die Intensität des psychischen Leidens zwischen Frauen und Männern mit NMOSD unterschiedlich ist, sollte die Frage aufwerfen, wie dieser Unterschied zustande kommt. Bestenfalls sollte der GSI in seinen Untereinheiten analysiert werden, um eventuelle Unterschiede festmachen zu können.

Hypothetisiert wurde weiterhin anders als bei einer gesunden Vergleichsgruppe eine Wahrnehmung der Illusion bei längeren Interstimulus-Intervallen beim SiFI Paradigma, wie bereits bei MS und MCI Patienten (Hypothese 3a).^{58,103} Der post-hoc T-Test mit Bonferroni-Korrektur zeigte einen signifikanten Unterschied in der Antwortgenauigkeit zwischen der Illusionsbedingung und den Kontrollbedingungen bei SOAs bis zu 250 ms. Dies ist vereinbar mit den Daten zu MS und MCI Patienten und bestätigt die Hypothese. NMOSD Patienten zeigen ebenfalls eine stärkere Suszeptibilität für die sensorische Illusion. Dennoch ist hierbei festzuhalten, dass sowohl MCI Patienten als auch MS Patienten die Illusion bei längerer SOA wahrgenommen hatten (bis zu 500 ms) als NMOSD Patienten.^{58,103} Der Einsatz dieses Paradigmas beabsichtigte die Überprüfung einer einfachen Methode zur Erfassung kognitiver Dysfunktionen. Basierend auf der Tatsache, dass die multisensorische Integration nachweislich dieselben Hirnkorrelate aufweist wie kognitive Defizite, wurde angenommen, dass die Leistung im SiFI Paradigma die Schwere kognitiver Defizite widerspiegelt.⁹²⁻⁹⁸ Ziel der Untersuchungen ist der Einsatz der SiFI als Screeningverfahren in Kliniken und Praxen. Vorteile des SiFI Paradigmas sind die kurze Dauer, nicht beschriebene Lerneffekte, Sprachunabhängigkeit und, dass umfangreiche Supervision nicht benötigt wird.⁹⁹⁻¹⁰¹ Hypothese 3b postulierte eine Vorhersage der kognitiven Leistung durch ein Modell aus demographischen Angaben, Krankheitsdauer, körperlicher Einschränkung, Fatigue, psychischer Belastung und multisensorischer Integrationsleistung. Dieses Modell musste aufgrund fehlender

Signifikanz verworfen werden. Auch Einzelfaktoren waren als Prädiktor der kognitiven Leistung nicht signifikant. Die kognitive Leistung konnte bei NMOSD Patienten anhand dieser Prädiktoren nicht vorhergesagt werden. Im Gegensatz dazu wurden bereits signifikante Ergebnisse zur Vorhersagekraft desselben Modells bei MS Patienten erzielt.⁵⁸ Nun stellt sich die Frage, wieso NMOSD Patienten bei der SiFI eine abnorme Reaktion zeigen, vergleichbar mit MS und MCI Patienten, trotz fehlender Hinweise auf ausgeprägte kognitive Defizite. In der Illusionsbedingung ist die Aufgabe, auf die Anzahl der Flashes zu achten. Diese Information wird zuerst durch den Sehnerven verarbeitet. Nach einem Schub können durch eine Optikusneuritis schwergradige Sehstörungen verbleiben. Die Sehstärke und Farbsensitivität heilen nach einem Schub bei NMOSD Patienten seltener ab und Erblindung kommt bei NMOSD häufiger vor als bei MS Patienten.¹³⁷ Ferner weisen NMOSD Patienten größere axonale Läsionen am Sehnerven auf.¹³⁸ Verglichen mit MS Patienten (Visus: $M_{\text{rechts}} = 0.81$, $M_{\text{links}} = 0.79$)⁵⁸ haben die NMOSD Patienten dieser Studie eine verminderte Sehleistung um 10-15% aufgezeigt (Visus: $M_{\text{rechts}} = 0.66$, $M_{\text{links}} = 0.67$). Die abnorme Leistung in der SiFI, einer computergestützten Aufgabe, welche auf die Sehkraft angewiesen ist, könnte daher primär auf Schäden am Sehnerven zurückzuführen sein, statt auf kognitive Defizite. Ein differenzierter Blick in die Visusbefunde zeigt überdies, dass 20% der Patienten (4 von 20) auf einem Auge blind waren. Dies wäre mit der Tatsache, dass kognitive Defizite nicht eindeutig belegt sind und, dass bei NMOSD primär Läsionen am Sehnerven und spinal auftreten, vereinbar. Wichtig ist hierbei trotzdem, die genaue Untersuchung der kognitiven Defizite, bestenfalls mit einer größeren Stichprobe, da zu dieser Fragestellung die Datenlage noch keine eindeutige Aussage zulässt. Zusätzlich wäre es interessant die Einschlusskriterien anzupassen. Eine Grenze für die Sehkraft zu definieren, um Patienten vorselektionieren zu können, wäre hilfreich die Leistung in der SiFI vom Sehvermögen differenzieren zu können. Zur Wahrnehmung eines visuellen Reizes in Form einer weißen Scheibe auf einem dunklen Bildschirm reicht dennoch ein Visus von 0.6-0.7 aus.

Eine andere Limitation könnte die Geschlechterverteilung sein, die in der vorliegenden Studie nicht ausgeglichen war (6 Männer und 14 Frauen). Jedoch repräsentiert sie die Verteilung in der Gesamtbevölkerung, da Frauen 6–7 Mal häufiger betroffen sind als Männer.^{11,12} Da vor allem hinsichtlich der Lebensqualität Unterschiede

zwischen den Geschlechtern bei MS Patienten beobachtet wurden, ist es sinnvoll diesen Aspekt und auch Unterschiede in der Kognition weiter zu beleuchten.^{135,136}

Die Stichprobengröße ist nach wie vor der größte limitierende Faktor. Eine niedrige Stichprobe vermindert die statistische Aussagekraft. Diesbezüglich könnte eine weitere Rekrutierung von Patienten sinnvoll sein, sodass sich Signifikanzen bei höheren Fallzahlen zeigen lassen könnten. Hier ist anzuführen, dass viele NMOSD Fälle noch unentdeckt bleiben, oder fälschlicherweise als MS diagnostiziert werden.¹³³ Trotzdem ist der große Vorteil dieser Studie die Rekrutierung der Patienten über ein Universitätsklinikum. NMOSD hat insgesamt eine niedrige Prävalenz,¹³ daher ist die Wahrscheinlichkeit eine große Stichprobe aufbauen zu können dort am größten. Für eine größere Stichprobe könnte sie im Idealfall als multizentrische Studie mit zusätzlicher Rekrutierung in anderen Kliniken erfolgen. Die Akquirierung von Kliniken könnte auch mit einem größeren Aufruf über die NMOSD Studiengruppe (NEMOS), ein deutschlandweites Netzwerk zur Erforschung von NMOSD, erfolgen. Jedoch kann hierbei die Realisierung der Untersuchungen schwierig werden, da das Studiendesign erfahrenes Personal bedarf, das die neuropsychologische Testbatterie in ihrer Durchführung und Auswertung kennt und die SiFI Aufgabe anwenden kann. Eine vorgeschlagene multizentrische Studie könnte viele Fragestellungen mit genügender Aussagekraft ergründen.

5.3 Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit dieser Studie fundamentale Eigenschaften von NMOSD Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität, der multisensorischen Integrationsleistung und ihrer Leistung in einzelnen kognitiven Domänen gefunden werden konnten. Die Lebensqualität bei NMOSD Patienten war nicht wie hypothetisiert beeinträchtigt. Diffuse Ergebnisse lieferte die Analyse zu kognitiven Defiziten und die vermutete Wahrnehmung der Illusion bei der SiFI über längere SOAs hinweg konnte bestätigt werden.

Insbesondere die Vorhersage der Lebensqualität, vornehmlich durch die körperliche Einschränkung, gibt Impulse für Anwendungsmöglichkeiten und sollte hinsichtlich externer Einflüsse weiter untersucht werden. Die Lebensqualität ist abhängig von

diversen Aspekten und die Erfassung liegt nicht nur im Interesse des Patienten, sondern auch des Arztes für eine Bewertung des Therapieerfolges in Verlaufskontrollen. Die Therapieplanung, aber auch die gesellschaftlichen Umstände sollten daher dahingehend moduliert werden, dass Patienten einen leichteren Umgang mit ihren körperlichen Symptomen haben. Hier ist beispielsweise die Barrierefreiheit für Patienten mit Querschnittslähmung nach NMOSD Schub anzuführen, um ihnen die körperliche Beschränkung nicht allgegenwärtig bewusst zu machen. Auch eine frühzeitige psychologische Therapie und Aufklärung zum Umgang mit der Situation ist sinnvoll, auch im Hinblick auf die erhöhte depressive Symptomatik.³⁵ Daneben spielt die soziale Unterstützung, welche hier objektiv nicht erhoben wurde, eine Rolle in der Auffassung der Lebensqualität. Eine Haushaltshilfe oder reguläre Pflegekraft könnte die Lebensqualität verändern. Nicht zuletzt aufgrund vorheriger Ergebnisse bei differenzierter Betrachtung der Lebensqualität, in denen festgehalten wurde, dass bei NMOSD Patienten die Abhängigkeit von Mitmenschen und der Kontrollverlust im Vordergrund der niedrigen Lebensqualität standen.⁵⁵ Durch Hilfestellungen im Haushalt oder gemeinschaftlichem Austausch mit anderen Patienten könnte die negative Wahrnehmung der körperlichen Beeinträchtigung minimiert werden. Es ist sinnvoll zu eruieren, welche Aspekte die Lebensqualität bestimmen.

Dass kognitive Defizite auch die Lebensqualität vermindern,⁴²⁻⁴⁴ war der Hintergedanke zur Implementierung eines Screeningverfahrens, als Substitution einer umfassenden neuropsychologischen Testung, in den klinischen Alltag. Dass kognitive Defizite nicht bestätigt werden konnten, dafür aber die SiFI abnorme Daten lieferte, ist am ehesten mit Läsionen am Sehnerven zu begründen. Das Screening auf kognitive Defizite mit der SiFI würde auf der Grundlage vorliegender Daten daher eher die visuellen Fähigkeiten aufdecken, die sich selbstverständlich schnell und einfach mit einer Schrifftafel operationalisieren lässt. Trotzdem könnte auch hier eine Durchführung der Studie mit einer größeren Stichprobe aussagekräftigere Daten liefern und hinterlässt Potenzial für weitere Forschungsvorhaben.

6 Literaturverzeichnis

1. Wildemann B, Diem R. Multiple Sklerose und andere immunvermittelte Enzephalopathien. In: Hacke W, ed. *Neurologie*. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg; 2016:559-585. doi:10.1007/978-3-662-46892-0_23
2. Paul F, Jarius S, Aktas O, et al. Antibody to Aquaporin 4 in the Diagnosis of Neuromyelitis Optica. Lassmann H, ed. *PLoS Med*. 2007;4(4):660-674. doi:10.1371/journal.pmed.0040133
3. Waters P, Jarius S, Littleton E, et al. Aquaporin-4 Antibodies in Neuromyelitis Optica and Longitudinally Extensive Transverse Myelitis. *Arch Neurol*. 2008;65(7):913-919. doi:10.1001/archneur.65.7.913
4. Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose e. V., ed. *Qualitätshandbuch MS/NMOSD: Empfehlungen Zur Therapie Der Multiplen Sklerose / Neuro-Myelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen Für Ärzte.*; 2019.
5. Müller T. Fallstricke der Diagnose — Syphilis oder NMO statt MS? *InFo Neurol Psychiatr*. 2015;17(7-8):74-74. doi:10.1007/s15005-015-1433-6
6. Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol*. 2009;256(1):35-44. doi:10.1007/s00415-009-0009-0
7. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011;76(18):1589-1595. doi:10.1212/WNL.0b013e3182190f74
8. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona T. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol*. 2008;255(5):710-715. doi:10.1007/s00415-008-0781-2
9. Papp V, Iljicsov A, Rajda C, et al. A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary. *Eur J Neurol*. 2020;27(2):308-317. doi:10.1111/ene.14079
10. Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology*. 2019;93(2):e181-e189. doi:10.1212/WNL.0000000000007746
11. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012;9(1):1-17. doi:10.1186/1742-2094-9-14
12. Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States: A Multicenter Analysis. *Arch Neurol*. 2012;69(9):1176-1180. doi:10.1001/archneurol.2012.314

13. Stangel M, Kleinschnitz C, Mäurer M, Raab P, Sühs KW, Trebst C. Multiple Sklerose und andere autoimmune ZNS-Erkrankungen. In: Stangel M, Mäurer M, eds. *Autoimmunerkrankungen in der Neurologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2018:1-103. doi:10.1007/978-3-662-55530-9_1
14. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729
15. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014;261(1):1-16. doi:10.1007/s00415-013-7169-7
16. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology*. 2013;80(14):1330-1337. doi:10.1212/WNL.0b013e3182887957
17. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica. *ARCH NEUROL*. 2006;63(3):390-396. doi:10.1001/archneur.63.3.390
18. Trebst C, Berthele A, Jarius S, et al. Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica: Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica Studiengruppe. *Nervenarzt*. 2011;82(6):768-777. doi:10.1007/s00115-010-3192-4
19. J Tullman M, Zabeti A, Vuocolo S, Dinh Q. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurodegener Dis Manag*. 2021;11(5):341-352. doi:10.2217/nmt-2021-0017
20. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2114-2124. doi:10.1056/NEJMoa1901747
21. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003;60:848-853.
22. Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2016;86(1):79-87. doi:10.1212/WNL.0000000000002208
23. De Falco M, Cobellis L, Torella M, et al. Down-regulation of Aquaporin 4 in Human Placenta Throughout Pregnancy. *In Vivo*. 2007;21:813-817.
24. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107-1107.
25. Paul F. Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS. *Acta Neurol Scand*. 2016;134:24-33. doi:10.1111/ane.12649
26. Sumowski JF, Benedict R,ENZINGER C, et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278-288. doi:10.1212/WNL.0000000000004977

27. Achiron A, Barak Y. Cognitive impairment in probable multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(4):443-446. doi:10.1136/jnnp.74.4.443
28. Sepulcre J, Vanotti S, Hernández R, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis using the Brief Repeatable Battery-Neuropsychology test. *Mult Scler J*. 2006;12(2):187-195. doi:10.1191/1352458506ms1258oa
29. Moore P, Methley A, Pollard C, et al. Cognitive and psychiatric comorbidities in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2016;360:4-9. doi:10.1016/j.jns.2015.11.031
30. Vanotti S, Cores EV, Eizaguirre B, Melamud L, Rey R, Villa A. Cognitive performance of neuromyelitis optica patients: comparison with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(6):357-361. doi:10.1590/0004-282X20130038
31. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2013;73(1):65-76. doi:10.1002/ana.23721
32. Blanc F, Noblet V, Jung B, et al. White Matter Atrophy and Cognitive Dysfunctions in Neuromyelitis Optica. Villoslada P, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(4):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0033878
33. Blanc F, Zéphir H, Lebrun C, et al. Cognitive Functions in Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol*. 2008;65(1):84-88. doi:10.1001/archneurol.2007.16
34. Eaneff S, Wang V, Hanger M, et al. Patient perspectives on neuromyelitis optica spectrum disorders: Data from the PatientsLikeMe online community. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:116-122. doi:10.1016/j.msard.2017.07.014
35. He D, Chen X, Zhao D, Zhou H. Cognitive Function, Depression, Fatigue, and Activities of Daily Living in Patients With Neuromyelitis Optica After Acute Relapse. *Int J Neurosci*. 2011;121(12):677-683. doi:10.3109/00207454.2011.608456
36. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452. doi:10.1212/WNL.33.11.1444
37. Kim SH, Kwak K, Jeong IH, et al. Cognitive impairment differs between neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2016;22(14):1850-1858. doi:10.1177/1352458516636246
38. Cho EB, Han CE, Seo SW, et al. White Matter Network Disruption and Cognitive Dysfunction in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol*. 2018;9:1-10. doi:10.3389/fneur.2018.01104
39. Seok JM, Choi M, Cho EB, et al. Fatigue in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and its impact on quality of life. Paul F, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(5):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0177230
40. Rattanabannakit C, Lerttanatum C, Maethasith I, et al. A study of prevalence and factors related to cognitive impairment in Thai patients with neuromyelitis optica: Neuropsychiatry and behavioral neurology/Assessment/Measurement of neuropsychiatric/Behavioral and psychological symptoms. *Alzheimers Dement*. 2020;16(S6):1-2. doi:10.1002/alz.046151

41. Savoldi F, Rocca MA, Valsasina P, et al. Functional brain connectivity abnormalities and cognitive deficits in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler J*. 2020;26(7):795-805. doi:10.1177/1352458519845109
42. Sandi D, Rudisch T, Füvesi J, et al. The Hungarian validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) battery and the correlation of cognitive impairment with fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):499-504. doi:10.1016/j.msard.2015.07.006
43. Glanz BI, Healy BC, Rintell DJ, Jaffin SK, Bakshi R, Weiner HL. The association between cognitive impairment and quality of life in patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2010;290(1-2):75-79. doi:10.1016/j.jns.2009.11.004
44. Benedict RHB, Wahlig E, Bakshi R, et al. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci*. 2005;231(1-2):29-34. doi:10.1016/j.jns.2004.12.009
45. Heesen C, Haase R, Melzig S, et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(3):356-362. doi:10.1111/ane.12881
46. Czarnecka D, Oset M, Karlińska I, Stasiołek M. Cognitive impairment in NMO—More questions than answers. *Brain Behav*. 2020;10(11):1-12. doi:10.1002/brb3.1842
47. World Health Organisation. Mental health declaration for Europe: facing the challenges, building solutions: First WHO European Ministerial Conference on Mental Health. In: ; 2005.
48. Renneberg B, Hammelstein P. *Gesundheitspsychologie*. Springer Verlag; 2006.
49. Chanson JB, Zéphir H, Collongues N, et al. Evaluation of health-related quality of life, fatigue and depression in neuromyelitis optica: HRQOL, fatigue and depression in NMO. *Eur J Neurol*. 2011;18(6):836-841. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03252.x
50. Yalachkov Y, Soydaş D, Uhlmann V, et al. Impact of psychiatric distress and physical disability on quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder and chronic autoimmune demyelinating polyneuropathies. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:1-8. doi:10.1016/j.msard.2020.102711
51. Qian P, Lancia S, Alvarez E, Klawiter EC, Cross AH, Naismith RT. Association of Neuromyelitis Optica With Severe and Intractable Pain. *Arch Neurol*. 2012;69(11):1-11. doi:10.1001/archneurol.2012.768
52. Asseyer S, Schmidt F, Chien C, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2018;4(3):1-12. doi:10.1177/2055217318796684
53. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life. *Neurology*. 2011;77(7):652-658. doi:10.1212/WNL.0b013e318229e694
54. Shi Z, Chen H, Lian Z, Liu J, Feng H, Zhou H. Factors that impact health-related quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder: anxiety, disability, fatigue and depression. *J Neuroimmunol*. 2016;293:54-58. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.02.011

55. Methley AM, Mutch K, Moore P, Jacob A. Development of a patient-centred conceptual framework of health-related quality of life in neuromyelitis optica: a qualitative study. *Health Expect*. 2017;20(1):47-58. doi:10.1111/hex.12432
56. Beekman J, Keisler A, Pedraza O, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2019;6(4):1-13. doi:10.1212/NXI.0000000000000580
57. Shin JS, Kwon YN, Choi Y, et al. Comparison of psychiatric disturbances in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):1-8. doi:10.1097/MD.00000000000017184
58. Yalachkov Y, Bergmann HJ, Soydaş D, et al. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis Is Reflected by Increased Susceptibility to the Sound-Induced Flash Illusion. *Front Neurol*. 2019;10:373. doi:10.3389/fneur.2019.00373
59. Drake A, Weinstock-Guttman B, Morrow S, Hojnacki D, Munschauer F, Benedict R. Psychometrics and normative data for the Multiple Sclerosis Functional Composite: replacing the PASAT with the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler J*. 2010;16(2):228-237. doi:10.1177/1352458509354552
60. Parmenter BA, Weinstock-Guttman B, Garg N, Munschauer F, Benedict RH. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. *Mult Scler J*. 2007;13(1):52-57. doi:10.1177/1352458506070750
61. Tombaugh T. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(2):203-214. doi:10.1016/S0887-6177(03)00039-8
62. Rosti E, Hämäläinen P, Koivisto K, Hokkanen L. PASAT in Detecting Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting MS. *Appl Neuropsychol*. 2007;14(2):101-112. doi:10.1080/09084280701319938
63. Coo H, Hopman WM, Edgar CM, McBride EV, Brunet DG. The Paced Auditory Serial Addition Test: to what extent is it performed as instructed, and is it associated with disease course? *Mult Scler J*. 2005;11(1):85-89. doi:10.1191/1352458505ms1124oa
64. Aupperle RL, Beatty WW, deNAP Shelton F, Gontkovsky ST. Three screening batteries to detect cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2002;8(5):382-389. doi:10.1191/1352458502ms832oa
65. Bever C, Grattan L, Panitch H, Johnson K. The brief repeatable battery of neuropsychological tests for multiple sclerosis: a preliminary serial study. *Mult Scler J*. 1995;1(3):165-169. doi:10.1177/135245859500100306
66. Barker-Collo SL. Within session practice effects on the PASAT in clients with multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2005;20(2):145-152. doi:10.1016/j.acn.2004.03.007
67. Scherer P, Baum K, Bauer H, Göhler H, Miltenburger C. Normierung der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) für den deutschsprachigen Raum: Anwendung bei schubförmig remittierenden und sekundär progredienten Multiple-Sklerose-Patienten. *Nervenarzt*. 2004;75(10):984-990. doi:10.1007/s00115-004-1729-0

68. Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;23(5):721-733. doi:10.1177/1352458517690821
69. Benedict RHB, Zivadinov R. Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. *J Neurol*. 2007;254(S2):II/22-II/25. doi:10.1007/s00415-007-2007-4
70. Van Schependom J, D'hooghe MB, Cleynhens K, et al. The Symbol Digit Modalities Test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2014;21(9):1219-1227. doi:10.1111/ene.12463
71. Wieder L. *Querschnittsstudie zum Einflusskognitiver Defizite auf die Testung der Kontrastempfindlichkeit bei Multipler Sklerose*. Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2018.
72. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: VLMT, Beltz Test. In: Hogrefe; 2001.
73. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT*. Hogrefe, Verlag für Psychologie; 2001.
74. Lu L, Bigler ED. Performance on Original and a Chinese Version of Trail Making Test Part B: A Normative Bilingual Sample. *Appl Neuropsychol*. 2000;7(4):243-246. doi:10.1207/S15324826AN0704_6
75. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman, A, Jolles J, Breteler MMB. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2001;56:1539-1545.
76. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam scan study. *Ann Neurol*. 2000;47:145-151.
77. Louapre C, Perlberg V, García-Lorenzo D, et al. Brain networks disconnection in early multiple sclerosis cognitive deficits: An anatomofunctional study: Disconnection and Cognition in MS. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(9):4706-4717. doi:10.1002/hbm.22505
78. Wang Q, Zhang N, Qin W, et al. Gray Matter Volume Reduction Is Associated with Cognitive Impairment in Neuromyelitis Optica. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(10):1822-1829. doi:10.3174/ajnr.A4403
79. Frey A, Sell R, Homola GA, et al. Cognitive Deficits and Related Brain Lesions in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2018;6(7):583-592. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.010
80. Gottwald B. Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1524-1531. doi:10.1136/jnnp.2003.018093
81. Hawellek DJ, Hipp JF, Lewis CM, Corbetta M, Engel AK. Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(47):19066-19071. doi:10.1073/pnas.1110024108

82. Faivre A, Rico A, Zaaoui W, et al. Assessing brain connectivity at rest is clinically relevant in early multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;18(9):1251-1258. doi:10.1177/1352458511435930
83. Chen P, Ye E, Jin X, Zhu Y, Wang L. Association between Thalamocortical Functional Connectivity Abnormalities and Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-10. doi:10.1038/s41598-019-39367-z
84. Adhikari BM, Hong LE, Sampath H, et al. Functional network connectivity impairments and core cognitive deficits in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(16):4593-4605. doi:10.1002/hbm.24723
85. Tanaka-Koshiyama K, Koshiyama D, Miyakoshi M, et al. Abnormal Spontaneous Gamma Power Is Associated With Verbal Learning and Memory Dysfunction in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2020;11:1-9. doi:10.3389/fpsy.2020.00832
86. Senkowski D, Gallinat J. Dysfunctional Prefrontal Gamma-Band Oscillations Reflect Working Memory and Other Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2015;77(12):1010-1019. doi:10.1016/j.biopsych.2015.02.034
87. Tse MT, Piantadosi PT, Floresco SB. Prefrontal Cortical Gamma-Aminobutyric Acid Transmission and Cognitive Function: Drawing Links to Schizophrenia from Preclinical Research. *Biol Psychiatry*. 2015;77(11):929-939. doi:10.1016/j.biopsych.2014.09.007
88. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Hénaff MA, Isnard J, Fischer C. Attention Modulates Gamma-band Oscillations Differently in the Human Lateral Occipital Cortex and Fusiform Gyrus. *Cereb Cortex*. 2005;15(5):654-662. doi:10.1093/cercor/bhh167
89. Howard MW, Rizzuto DS, Caplan JB, et al. Gamma Oscillations Correlate with Working Memory Load in Humans. *Cereb Cortex*. 2003;13:1369-1374. doi:10.1093/cercor/bhg084
90. Gruber T, Tsivilis D, Montaldi D, Müller MM. Induced gamma band responses: an early marker of memory encoding and retrieval. *NeuroReport*. 2004;15(11):1837-1841. doi:10.1097/01.wnr.0000137077.26010.12
91. Miltner WHR, Braun C, Arnold M, Witte H, Taub E. Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature*. 1999;397(6718):434-436. doi:10.1038/17126
92. Lutzenberger W, Ripper B, Busse L, Birbaumer N, Kaiser J. Dynamics of Gamma-Band Activity during an Audiospatial Working Memory Task in Humans. *J Neurosci*. 2002;22(13):5630-5638. doi:10.1523/JNEUROSCI.22-13-05630.2002
93. Senkowski D, Schneider TR, Foxe JJ, Engel AK. Crossmodal binding through neural coherence: implications for multisensory processing. *Trends Neurosci*. 2008;31(8):401-409. doi:10.1016/j.tins.2008.05.002
94. Senkowski D, Talsma D, Grigutsch M, Herrmann CS, Woldorff MG. Good times for multisensory integration: Effects of the precision of temporal synchrony as revealed by gamma-band oscillations. *Neuropsychologia*. 2007;45(3):561-571. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.013

95. Balz J, Keil J, Roa Romero Y, et al. GABA concentration in superior temporal sulcus predicts gamma power and perception in the sound-induced flash illusion. *NeuroImage*. 2016;125:724-730. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.087
96. de Haas B, Kanai R, Jalkanen L, Rees G. Grey matter volume in early human visual cortex predicts proneness to the sound-induced flash illusion. *Proc R Soc B Biol Sci*. 2012;279(1749):4955-4961. doi:10.1098/rspb.2012.2132
97. Keil J, Müller N, Hartmann T, Weisz N. Prestimulus Beta Power and Phase Synchrony Influence the Sound-Induced Flash Illusion. *Cereb Cortex*. 2014;24(5):1278-1288. doi:10.1093/cercor/bhs409
98. Michail G, Keil J. High cognitive load enhances the susceptibility to non-speech audiovisual illusions. *Sci Rep*. 2018;8(1):1-11. doi:10.1038/s41598-018-30007-6
99. Shams L, Kamitani Y, Shimojo S. Visual illusion induced by sound. *Cogn Brain Res*. 2002;14(1):147-152. doi:10.1016/S0926-6410(02)00069-1
100. Rosenthal O, Shimojo S, Shams L. Sound-Induced Flash Illusion is Resistant to Feedback Training. *Brain Topogr*. 2009;21(3-4):185-192. doi:10.1007/s10548-009-0090-9
101. Powers III AR, Hillock-Dunn A, Wallace MT. Generalization of multisensory perceptual learning. *Sci Rep*. 2016;6(1):1-9. doi:10.1038/srep23374
102. Setti A, Burke KE, Kenny RA, Newell FN. Is inefficient multisensory processing associated with falls in older people? *Exp Brain Res*. 2011;209(3):375-384. doi:10.1007/s00221-011-2560-z
103. Chan J, Kaiser J, Brandl M, et al. Expanded Temporal Binding Windows in People with Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12(1):61-68. doi:10.2174/1567205012666141218124744
104. Meyers JE, Meyers KR. Rey Complex Figure Test and Recognition Trial: Professional Manual. *Psychol Assess Resour*. Published online 1995.
105. Smith A. Symbol Digit Modalities Test. In: Hogrefe; 2013.
106. Gronwall DMA. *Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)*. Department of Psychology; 1997.
107. Neurobehavioral Systems. (2016) Presentation® [Computer software]. Berkeley, CA 94704-1151.
108. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. Regensburger Wortflüssigkeitstest. In: Hogrefe; 2000.
109. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M. Grip and Pinch Strength: Normative Data for Adults. *Arch Phys Med Rehabil*. 1985;66(2):69-74.
110. Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: A new instrument. *J Psychosom Res*. 1993;37(7):753-762. doi:10.1016/0022-3999(93)90104-N

111. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a Fatigue Scale. *J Psychosomatic Res.* 1993;37(2):147-153.
112. Penner I, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler J.* 2009;15(12):1509-1517. doi:10.1177/1352458509348519
113. Graf von Schulenberg JM, Claes C, Greiner W, Uber A. Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. *J Public Health.* 1998;6(1):3-20. doi:10.1007/BF02956350
114. EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9
115. Beck AT. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4(6):53-63. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
116. Franke GH. Symptom Checkliste von L. R. Derogatis – Deutsche Version –. In: Beltz Test GmbH; 2000:5-38.
117. Pigeon S. Online Hearing Test. Published 2016. Accessed April 13, 2020. <http://hearingtest.online/>
118. Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, McDermott MP, Johnson KP. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis: Minimal changes in a 10-year clinical trial. *J Neurol Sci.* 2007;255(1-2):57-63. doi:10.1016/j.jns.2007.01.070
119. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, et al. Modeling of Cognitive Impairment by Disease Duration in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study. Aktas O, ed. *PLoS ONE.* 2013;8(8):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0071058
120. Eijlers AJC, Meijer KA, Wassenaar TM, et al. Increased default-mode network centrality in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Neurology.* 2017;88(10):952-960. doi:10.1212/WNL.0000000000003689
121. Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS) in the Italian population. *Neurol Sci.* 2016;37(8):1261-1270. doi:10.1007/s10072-016-2578-x
122. Kane R, Roebuckspencer T, Short P, Kabat M, Wilken J. Identifying and monitoring cognitive deficits in clinical populations using Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM) tests. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007;22:115-126. doi:10.1016/j.acn.2006.10.006
123. Deloire MSA, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. Published online 2011:1161-1167.
124. Franke G. *SCL-90-R: Die Symptom-Checkliste von Derogatis.* 2. Auflage. Beltz; 2002.
125. Uzawa A, Mori M, Muto M, Masuda S, Kuwabara S. When is neuromyelitis optica diagnosed after disease onset? *J Neurol.* 2012;259(8):1600-1605. doi:10.1007/s00415-011-6384-3

126. Akaishi T, Nakashima I, Misu T, Fujihara K, Aoki M. Depressive state and chronic fatigue in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2015;283:70-73. doi:10.1016/j.jneuroim.2015.05.007
127. Kawahara Y, Ikeda M, Deguchi K, et al. Cognitive and Affective Assessments of Multiple Sclerosis (MS) and Neuromyelitis Optica (NMO) Patients Utilizing Computerized Touch Panel-type Screening Tests. *Intern Med.* 2014;53(20):2281-2290. doi:10.2169/internalmedicine.53.2571
128. Nakazawa K, Noda T, Ichikura K, et al. Resilience and depression/anxiety symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;25:309-315. doi:https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.023
129. Bonanno GA. Loss, Trauma, and Human Resilience: Have We Underestimated the Human Capacity to Thrive After Extremely Aversive Events? *Am Psychol.* 2004;59(1):20-28. doi:10.1037/0003-066X.59.1.20
130. Renneberg B, Hammelstein P. *Gesundheitspsychologie.* (Hammelstein P, ed.). Springer Verlag GmbH; 2006.
131. Terrill AL, Molton IR, Ehde DE, et al. Resilience, age, and perceived symptoms in persons with long-term physical disabilities. *J Health Psychol.* Published online 2014:1-10. doi:10.1177/1359105314532973
132. Battalio SL, Silverman AM, Ehde DM, Amtmann D, Edwards KA, Jensen MP. Resilience and Function in Adults With Physical Disabilities: An Observational Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(6):1158-1164. doi:10.1016/j.apmr.2016.11.012
133. Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J.* 2017;23(8):1092-1103. doi:10.1177/1352458516671203
134. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: Effect of gender. *J Neurol Sci.* 2009;286(1-2):18-23. doi:10.1016/j.jns.2009.08.045
135. Miller A, Dishon S. Health-related Quality of Life in Multiple Sclerosis: The Impact of Disability, Gender and Employment Status. *Qual Life Res.* 2006;15(2):259-271. doi:10.1007/s11136-005-0891-6
136. Casetta I, Riise T, Wamme Nortvedt M, et al. Gender differences in health-related quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2009;15(11):1339-1346. doi:10.1177/1352458509107016
137. Bennett J, de Seze J, Lana-Peixoto M, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler J.* 2015;21(6):678-688. doi:10.1177/1352458514567216
138. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. Published online 2009:6.

Anhang A: Beispielitems der FSMC

FSMC

Fatigue Skala für Motorik und Kognition

Datum: _____

ID: _____

Initialen: _____

Alter: _____

Geschlecht: m w

Anleitung

Im folgenden Fragebogen geht es um alltägliche Probleme, die in direktem Zusammenhang mit einer extremen Form von Müdigkeit (Fatigue) stehen. Unter dieser extremen Form der Müdigkeit wird ein nicht zu beherrschender Zustand der Abgeschlagenheit, Erschöpfung und Energielosigkeit verstanden, der schlagartig eintritt, unabhängig von eindeutigen äusseren Ursachen. Gemeint sind damit nicht Einzelereignisse, wie sie jeder Mensch im Verlaufe des Tages, nach einer Anstrengung oder nach einer schlaflosen Nacht erlebt!

Bitte lesen Sie jede Aussage genau durch. Entscheiden Sie dann, inwieweit die entsprechende Aussage auf Sie und Ihren Alltag zutrifft. Bitte treffen Sie Ihre Antwort möglichst unabhängig von Ihrem momentanen Befinden und versuchen Sie uns ein Bild von Ihrem Zustand zu geben, wie Sie ihn Tag für Tag erleben. Setzen Sie hierzu bitte ein Kreuz in den entsprechenden Kreis (pro Aussage bitte nur ein Kreuz!).

	Trifft gar nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft teils-teils zu	Trifft ziemlich zu	Trifft völlig zu
1. Wenn ich mich längere Zeit konzentriere, erschöpfe ich schneller als andere Menschen in meinem Alter.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Meine Bewegungen werden im Zustand der Erschöpfung deutlich ungeschickter und unkoordinierter.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Wegen meiner Erschöpfungszustände brauche ich heute bei körperlichen Tätigkeiten häufigere und/oder auch längere Ruhepausen als früher.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Im Zustand der Erschöpfung bin ich unfähig, Entscheidungen zu treffen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Ich fühle mich heute körperlich schneller erschöpft als früher, wenn ich stressigen Situationen ausgesetzt bin.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Wegen meiner Erschöpfungszustände habe ich wesentlich weniger soziale Kontakte als früher.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Wegen meiner Erschöpfungszustände fällt es mir heute schwerer, etwas Neues zu lernen als früher.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bitte umblättern

FSMC-cog = _____ FSMC-mot = _____ FSMC total = _____

Anhang B: Beispielitems des EQ-5D

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Alltägliche Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/Körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst/Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Anhang C: Beispielitems des BDI

BDI

Code-Nr. _____ Datum _____

Die folgenden beiden Seiten enthalten Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Kreuzen Sie die eine Aussage jeder Gruppe an, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben! Falls mehrere Aussagen in einer Gruppe gleichermaßen zuzutreffen scheinen, können Sie auch mehrere Ziffern ankreuzen. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

- | | |
|--|---|
| <p>A</p> <p>0 Ich fühle mich nicht traurig.</p> <p>1 Ich fühle mich traurig.</p> <p>2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.</p> <p>3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.</p> <p>B</p> <p>0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.</p> <p>1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.</p> <p>2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.</p> <p>3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.</p> <p>C</p> <p>0 Ich fühle mich nicht als Versager.</p> <p>1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.</p> <p>2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.</p> <p>3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.</p> <p>D</p> <p>0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.</p> <p>1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.</p> <p>2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung mehr ziehen.</p> <p>3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.</p> <p>E</p> <p>0 Ich habe keine Schuldgefühle.</p> <p>1 Ich habe häufig Schuldgefühle.</p> <p>2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.</p> <p>3 Ich habe immer Schuldgefühle.</p> <p>F</p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.</p> <p>1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu sein.</p> <p>2 Ich erwarte, bestraft zu werden.</p> <p>3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören.</p> | <p>G</p> <p>0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.</p> <p>1 Ich bin von mir enttäuscht.</p> <p>2 Ich finde mich fürchterlich.</p> <p>3 Ich hasse mich.</p> <p>H</p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.</p> <p>1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler oder Schwächen.</p> <p>2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.</p> <p>3 Ich gebe mir für alles die Schuld was schief geht.</p> <p>I</p> <p>0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.</p> <p>1 Ich denke manchmal an Selbstmord, ich würde es aber nicht tun.</p> <p>2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.</p> <p>3 Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.</p> <p>J</p> <p>0 Ich weine nicht öfter als früher.</p> <p>1 Ich weine jetzt mehr als früher.</p> <p>2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.</p> <p>3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.</p> <p>K</p> <p>0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.</p> <p>1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.</p> <p>2 Ich fühle mich dauernd gereizt.</p> <p>3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.</p> <p>L</p> <p>0 Ich habe nicht das Interesse an anderen Menschen verloren.</p> <p>1 Ich interessiere mich jetzt weniger für andere Menschen als früher.</p> <p>2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.</p> <p>3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.</p> |
|--|---|

Anhang D: Beispielitems der SCL-90-R

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
	0	1	2	3	4
Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...					
31.	dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen				0 1 2 3 4
32.	dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren				0 1 2 3 4
33.	Furchtsamkeit				0 1 2 3 4
34.	Verletzlichkeit in Gefühlsdingen				0 1 2 3 4
35.	der Idee, dass andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen				0 1 2 3 4
36.	dem Gefühl, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind				0 1 2 3 4
37.	dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können				0 1 2 3 4
38.	der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig ist				0 1 2 3 4
39.	Herzklopfen oder Herzjagen				0 1 2 3 4
40.	Übelkeit oder Magenverstimmung				0 1 2 3 4
41.	Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen				0 1 2 3 4
42.	Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)				0 1 2 3 4
43.	dem Gefühl, dass andere Sie beobachten oder über Sie reden				0 1 2 3 4
44.	Einschlafschwierigkeiten				0 1 2 3 4
45.	dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun				0 1 2 3 4
46.	Schwierigkeiten, sich zu entscheiden				0 1 2 3 4
47.	Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug				0 1 2 3 4
48.	Schwierigkeiten beim Atmen				0 1 2 3 4
49.	Hitzewallungen oder Kälteschauern				0 1 2 3 4
50.	der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden				0 1 2 3 4
51.	Leere im Kopf				0 1 2 3 4
52.	Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen				0 1 2 3 4
53.	dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben				0 1 2 3 4
54.	einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft				0 1 2 3 4
55.	Konzentrationsschwierigkeiten				0 1 2 3 4
56.	Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen				0 1 2 3 4
57.	dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein				0 1 2 3 4
58.	Schweregefühl in den Armen oder den Beinen				0 1 2 3 4
59.	Gedanken an den Tod und ans Sterben				0 1 2 3 4
60.	dem Drang, sich zu überessen				0 1 2 3 4

Anhang E: Rohwerte der neuropsychologischen Tests

Deskriptive Statistik der Rohwerte zur kognitiven Leistung der NMOSD Patienten der vorliegenden Arbeit

Neuropsychologische Tests	N	Min	Max	M	SD	KI	
						Untergrenze	Obergrenze
RCFT: UA	20	3.00	30.00	15.70	7.70	10.95	22.64
VLMT gesamt	17	28.00	59.00	48.82	8.89	45.66	54.17
VLMT: 5-7	17	-1.00	6.00	2.23	1.786	1.02	2.98
PASAT	14	1.00	31.00	18.14	9.93	11.93	24.74
TMT: A	20	23.00	103.00	42.00	20.19	27.28	49.56
TMT: B/A	18	.00	3.78	2.10	1.051	1.83	2.74
RWT: S	17	8.00	35.00	19.76	7.49	15.73	26.10
RWT: T	17	7.00	47.00	27.82	9.96	24.80	32.87

Anmerkungen. N = Stichprobengröße, Min = Minimalwert, Max = Maximalwert, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts, RCFT: UA = Unmittelbarer Abruf des Rey Complex Figure Test, VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test, TMT = Trail Making Test, RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test

Anhang F: Korrelationsanalyse der Kognition, Fatigue und Lebensqualität

Pearson Korrelationen deskriptiver Daten, der Kognition, Fatigue und Lebensqualität für NMOSD Patienten (N =15)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1: EQ-5D Index	-	.081	-.326	.047	-.459*	-.370	.133	-.504*	-.550*
2: Alter		-	.107	.053	.190	.106	-.091	-.414	-.169
3: Geschlecht			-	-.221	.052	-.068	-.176	.602*	.415
4: Ausbildung				-	.203	.128	-.510*	-.102	.175
5: Krankheitsdauer					-	.328	-.434	-.001	.256
6: EDSS						-	-.280	-.373	-.183
7: Kognition							-	.052	-.277
8: SCL-90-R: GSI								-	.662*
9: FSMC gesamt									-

Anmerkungen. EQ-5D Index= Lineares Modell des EuroQoL, EDSS = „Expanded Disability Status Scale“, Kognition = Rate an nicht bestandenen neuropsychologischen Tests, SCL-90-R: GSI = Global Severity Index der Symptom-Checklist-90-Revised, FSMC = Fatigue Skala für Motorik und Kognition.

* $p < .05$, signifikant

Anhang G: Korrelationsanalyse der Kognition, Fatigue, Lebensqualität und multisensorischen Integrationsleistung

Pearson Korrelationen der Kognition, Fatigue, Lebensqualität und multisensorischen Integrationsleistung für NMOSD Patienten (N = 15)

	Kognition	Alter	Geschlecht	Ausbildung	Krankheitsdauer	EDSS	FSMC gesamt	SCL-90-R: GSI	Illusion : 200 ms	Illusion : 250 ms
Illusion: 200 ms	-.180	.037	-.504*	.605*	-.078	.254	-.331	-.405	-	
Illusion: 250 ms	-.126	-.130	-.342	.600*	-.147	.067	-.202	-.095	.867*	-

Anmerkungen. Kognition = Rate nicht bestandener neuropsychologischer Tests, EDSS = „Expanded Disability Status Scale“, FSMC = Fatigue Skala für Motorik und Kognition, SCL-90-R: GSI = Global Severity Index der Symptom-Checklist-90-Revised, Illusion = Illusionsbedingung der SiFI mit einer SOA von 200 ms und 250 ms

* $p < 0.05$, signifikant

Danksagung

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Förch, vielen Dank für die Anleitung dieser Doktorarbeit. Ich konnte Sie allzeit bezüglich jeglicher Fragen kontaktieren; ob in Frankfurt oder Ludwigsburg. Ich wünsche Ihnen eine erfolgreiche Zeit in Ludwigsburg.

Lieber Yavor – herzlichen Dank! Nicht nur für die Betreuung dieser Arbeit, vielmehr für den bereichernden und motivierenden Austausch, die Begleitung meiner ersten Schritte in der Wissenschaft, für die Zeit, die Du Dir genommen hast, sogar nach 24-Stunden Diensten und dafür, dass ich mich mit jeder Frage an Dich wenden konnte. Ich bin froh, dass ich im April 2016 ganz zufällig Deinen Stellenauftrag für eine Bachelorarbeit über den Fachschaftsverteiler entdeckt habe. Ich wünsche Dir für Deine private und berufliche Zukunft alles, alles Gute, viel Erfolg und Gesundheit!

Lieber Johannes, ich danke Dir für die langjährige Begleitung durch das Projekt. Ich war bei Dir sehr gut aufgehoben und konnte immer auf Deine Expertise und Zeit vertrauen.

Ferner geht mein Dank an Stefan und Marion für die Entwicklung der neuropsychologischen Testbatterie sowie für die stete Unterstützung.

Johannes, Valerie, Bea! Ich denke gerne zurück an die Zeit im Forschungskeller, unsere kritischen Diskussionen und unser Verzweifeln an der Master-Excel Tabelle. Ein besseres DoktorandInnen-Team kann ich mir nicht vorstellen. Ich wünsche Euch viel Erfolg auf Eurem Lebensweg und hoffe auf eine baldige Reunion.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, die durch Ihren moralischen Beistand und bedingungslose Unterstützung während meines Studiums meinen beruflichen Werdegang erst möglich gemacht haben. Außerdem danke ich meinen Schwestern, die mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Lebensqualität, kognitive Leistung und multisensorische Integrationsleistung bei NMOSD Patienten

am Klinikum Ludwigsburg, in der Klinik für Neurologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. med. Christian Förch mit Unterstützung durch Dr. med., PhD, Dipl.-Psych. Yavor Yalachkov, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Yalachkov, Yavor & Soydaş, Dilara & Uhlmann, Valerie & Behrens, Marion & Frisch, Stefan & Foerch, Christian & Gehrig, Johannes. (2021). Impact of psychiatric distress and physical disability on quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder and chronic autoimmune demyelinating polyneuropathies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 48. 10.1016/j.msard.2020.102711

Ort, Datum

Dilara Soydas