

Neue Aspekte in der Therapie der multiplen Sklerose und Optikusneuritis

In der Immuntherapie der multiplen Sklerose (MS) sind in den letzten Jahren beeindruckende Fortschritte erzielt worden. Die jüngst zugelassenen Medikamente können den Verlauf der Erkrankung gerade in der schubförmigen Variante weiter verlangsamen. Trotz dieser Erfolge in der Hemmung der autoimmunen, entzündlichen Demyelinisierung kann es dennoch zu neurodegenerativen Veränderungen kommen. In dieser Übersichtsarbeit wird zunächst auf die Assoziation der MS mit der typischen Optikusneuritis (ON) und ihren Konsequenzen für das Sehvermögen eingegangen. Anschließend werden der Stellenwert der Funktionsdiagnostik und optischen Kohärenztomographie (OCT) erläutert. Nach Darstellung der modernen Immuntherapien der MS fokussiert diese Arbeit auf die Prävention neurodegenerativer Veränderungen im Rahmen der MS und ON mittels protektiver pharmakologischer Ansätze. Auf die Abgrenzung der typischen ON von den atypischen Optikusneuritisformen (z. B. Neuromyelitis optica (NMO), ON im Kindesalter, Papillitis, chronisch rezidivierende inflammatorische ON, Neuroretinitis) soll in dieser Übersicht nicht eingegangen werden.

Die ON hat eine Inzidenz von ca. 3/100.000, betrifft meist jüngere Erwachsene und führt innerhalb von Tagen zu einer Sehminderung auf im Mittel 0,25, typischerweise begleitet von retrobulbären Schmerzen. Zwar erholt sich die Seh-

schärfe in der Mehrzahl der Fälle innerhalb von Wochen, viele Betroffene jedoch sind durch Einbußen im Kontrast- und Farbsehen dauerhaft eingeschränkt: Im *Optic Neuritis Treatment Trial* fand sich 6 Monate nach ON eine normale Sehschärfe bei 75%, ein normales Gesichtsfeld bei 68%, normales Farbsehen bei 63% und eine normale Kontrastempfindlichkeit nur noch bei 44% der Patienten [25]. Im weiteren Verlauf der Studie betrug die mittlere Sehschärfe nach 10 Jahren 1,25, 74% der Patienten hatten eine Sehschärfe von $\geq 1,0$. 35% der Patienten entwickelten in diesem Zeitraum ein ON-Rezidiv im selben oder im Partnerauge und 38% erhielten die Diagnose einer klinisch definierten MS [19].

» Nach einer ON ist die RNFL um ca. 20% dünner

Trotz der relativ guten Prognose folgt innerhalb weniger Monate nach ON ein partieller axonaler Schwund des Sehnervens. Das Ausmaß dieser Optikusatrophie kann mittels optischer Kohärenztomographie sehr präzise vermessen werden. Bereits in Ära des Time-domain-OCT wurde die peripapilläre Messung der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) entlang eines konzentrisch um den Sehnervenkopf gelegten Scankreises von 3,4 mm Durchmesser als Standardverfahren etabliert. Seitdem sind insbesondere mit dem Spectral-domain-OCT zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden, die den natürlichen Verlauf der Optikusatrophie nach ON dokumentieren.

Es ist davon auszugehen, dass die RNFL nach einer ON um ca. 20% dünner ist und die Zeitkinetik dieser Atrophie nach 4 Monaten ein Plateau erreicht. Selbiges gilt für das Makulavolumen. Die aussagekräftigste Studie diesbezüglich stammt von Henderson et al.: 6 Monate nach ON betrug die mittlere RNFL im betroffenen Auge 85 μm , die des Partnerauges 103 μm . Die Autoren zeigten ferner, dass der sensitivste Parameter für das Ausmaß der Optikusatrophie nach ON die Dicke der RNFL_{Partnerauge, Beginn der ON} – RNFL_{Betroffenes Auge, 6 Monate nach ON} ist, da das betroffene Auge initial bei ON von einer sehr variablen Schwellung der RNFL betroffen ist und der Vergleich mit dem Partnerauge die interindividuelle Varianz reduziert [14]. Saidha et al. [22] beschrieben 2012 im OCT im Makulabereich sichtbare Vakuolen in der inneren plexiformen Retinaschicht von Patienten mit MS. Inzwischen wurde gezeigt, dass diese als mikrozystische Degeneration bezeichnete Veränderung nicht spezifisch für die MS ist, sondern auch bei anderen Optikusneuropathien auftreten kann [1]. Die aufgestellte Hypothese einer Glaskörpertraktion als Ursache wurde zwischenzeitlich widerlegt [3].

Mehrere Studien haben in den letzten Jahren das Ausmaß der Optikusatrophie bei MS mit und ohne ON mit psychophysischen Funktionsparametern verglichen und die visuelle Struktur-funktionsbeziehung dieser Erkrankung genau beschrieben, beispielsweise für das Farbsehen [26] oder die Kontrastsensitivität [27]. Hierbei zeigte sich, dass die Niedrigkontrastsehschärfe bei 2,5 und 1,25% ein be-



Abb. 1 ▲ **a** Multiple ovoide, z. T. periventrikuläre asymptomatische Läsionen bei einer Patientin mit Optikusneuritis passend zum disseminierten ZNS-Befall bei multipler Sklerose. **b** T2- und **c** T1-gewichtete Sequenzen nach KM-Gabe zeigen eine ödematöse Schwellung und KM-Aufnahme des rechten Sehnerven bei dieser Patientin. KM Kontrastmittel, ZNS Zentralnervensystem

sonders geeigneter Parameter für klinische Studien in der Beurteilung des Funktionsdefizits nach ON darstellt.

Zur Beschleunigung der Erholung der Sehfunktion erhalten Betroffene meist eine systemische Megadosistherapie mit einem Steroid, üblicherweise 1000 mg Methylprednisolon intravenös. Bei ausbleibender Verbesserung kann diese Therapie wiederholt und in der Dosis eskaliert werden. Als letzte Option bleibt die Plasmapherese. Zur Abschätzung des MS-Risikos [19] bzw. des Vorliegens einer MS bei Erstmanifestation einer ON ist eine kraniale Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittelgabe obligat (■ **Abb. 1**). So können heutzutage die Kriterien der zeitlichen und räumlichen Disseminierung in einer einzigen MRT erfüllt werden und ein bisher beschwerdefreier und neurologisch unauffälliger Patient bei Auftreten einer ON bereits die Diagnose MS erhalten, was direkte Konsequenzen für die eventuell darauf folgende Pharmakotherapie haben kann [20].

Neue Optionen der Immuntherapie

In der immunmodulatorischen Basistherapie der MS waren Interferone und Glatirameracetat als subkutane oder intramuskulär zu verabreichende Injektionspräparate bis vor kurzem der alleinige Standard. Seit den Ende 2013 bzw. Anfang 2014 erfolgten Markteinführungen von Teriflunomid und Dimethylfumarat stehen nun orale Basistherapien mit – soweit bisher bekanntem – gutem Risiko-Nutzen-Profil zur Verfügung [7, 12, 13, 18]. Teriflu-

nomid wurde in einer Dosis von 14 mg einmal täglich zugelassen und reduzierte mit Klasse-I-Evidenz in den Zulassungsstudien die durchschnittliche jährliche Schubrate um 30–36% gegenüber Placebo sowie das Fortschreiten der Behinderungsprogression [7, 18]. Es handelt sich bei dieser Substanz um ein selektives Immunsuppressivum, welches über eine nicht kompetitive Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase wirkt, ein mitochondriales Enzym, das für die Synthese von Pyrimidin benötigt wird. Aufgrund eines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs verbleibt die Substanz bis zu 8 Monate nach Therapiebeendigung im Körper und muss z. B. bei Eintritt einer Schwangerschaft forciert eliminiert werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Haarausdünnung, Lymphopenien und Anstieg von Leberwerten. Dimethylfumarat wurde in einer Dosis von 240 mg zweimal täglich zugelassen. In den Zulassungsstudien [12, 13] zeigte sich eine Verminderung der durchschnittlichen jährlichen Schubrate gegen Placebo um 44 bzw. 55% und in einer dieser Studien auch eine Reduktion des Fortschreitens von Behinderung. Dimethylfumarat wirkt über den sog. Nrf2 („nuclear factor erythroid 2-related factor“) -Signalweg antioxidativ und über eine Hemmung von NF- κ B anti-entzündlich. Die häufigsten Nebenwirkungen in den ersten Behandlungswochen sind Hautrötung (30%) und gastrointestinale Beschwerden (20%).

Bei unter einer Basistherapie weiterbestehender Krankheitsaktivität oder primär hochaktiv verlaufender MS werden der therapeutische Antikörper Natalizu-

ma oder der Sphingosinphosphat-Rezeptor-Antagonist Fingolimod als Eskalationsbehandlungen eingesetzt [15]. Letzteres ist für den Augenarzt insofern von Bedeutung, als dass es in ca. 0,5% der Fälle zu einem Makulaödem führt (fingolimodassoziiertes Makulaödem, FAME). Die dadurch bedingte Visusminderung darf nicht mit einer ON verwechselt werden. Ein weiteres, vor kurzem zugelassenes Medikament ist Alemtuzumab, ein gegen CD52 gerichteter hochwirksamer Antikörper, welcher T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Killerzellen, dendritische Zellen und Monozyten hemmt. In den Zulassungsstudien wurde diese Therapie gegen Interferon- β_{1a} getestet und zeigte gegenüber dieser Standardbasisbehandlung eine durchschnittliche jährliche Schubratenreduktion um 55 bzw. 49% [5, 6]. Es wird über einen Behandlungszyklus von 5 aufeinanderfolgenden Infusionstagen im 1. Jahr und einem weiteren Zyklus von 3 Infusionstagen im 2. Jahr verabreicht. Im Gegensatz zu Natalizumab und Fingolimod, die aufgrund von Sicherheitsbedenken der Eskalations- oder Hochaktivbehandlung vorbehalten sind, wurde Alemtuzumab trotz ebenfalls bestehender Nebenwirkungen (Infusionsreaktionen, sekundäre Autoimmunerkrankungen, Infektionen) für die Behandlung einer schubförmigen MS unabhängig von Vortherapien zugelassen. In der Praxis kommt diese Therapie momentan an nur wenigen MS-Zentren unter engmaschigen Sicherheitskontrollen zur Anwendung. Eine Therapie mit Alemtuzumab erfordert ein umfangreiches Monitoring über 5 Jahre, u. a. um sich entwickelnde

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse, die in etwa 35% der behandelnden Patienten auftreten, zu erkennen. Deutlich seltenere Nebenwirkungen sind eine immunzytopenische Purpura (1%) und ein Goodpasture-Syndrom (0,3%).

Neuroprotektion mit Erythropoietin

Die Zahl von Molekülen, für die in vitro oder in vivo neuroprotektive Effekte gezeigt wurden, ist sehr hoch. Eine der am häufigsten untersuchten Substanzen ist das körpereigene Glykoprotein Erythropoietin. Im Tiermodell wirkt es nach Ischämie oder autoimmun induzierter Entzündung antiapoptisch und entzündungshemmend. Die Wirkung von Erythropoietin basiert auf Interaktion mit dem Jak2/STAT3- und PI3K/Akt-Pfad nach Aktivierung seines Rezeptors [16]. Es besitzt die Fähigkeit, die Blut-Hirn- und Blut-Retina-Schranke zu passieren [4]. Retinale Ganglienzellen exprimieren den Erythropoietinrezeptor nach einer Sehnerventzündung vermehrt [21]. Erythropoietin reduziert die Apoptoserate retinaler Ganglienzellen nach Sehnervschädigung durch Axotomie [28], autoimmuner Inflammation [8] oder bei erhöhtem Augeninnendruck [30]. In diesen Versuchen wurde Erythropoietin sowohl intravitreal als auch systemisch eingesetzt. Erythropoietin spielt ferner eine Rolle in der endogenen retinalen Neuroprotektion nach ischämischer Präkonditionierung.

» Erythropoietin reduziert die Apoptoserate retinaler Ganglienzellen

Erythropoietin wurde bereits in mehreren Studien mit dem Ziel der Neuroprotektion eingesetzt. Eine Datenbankabfrage bei <http://www.clinicaltrials.gov> mit *Erythropoietin AND Neuroprotection* ergab 15 Einträge. Von Bedeutung, insbesondere auch für die Vorbereitung und Planung der ON-Studien, welche in den folgenden Absätzen besprochen werden, waren klinische Studie zu folgenden Erkrankungen: Bei MS wurden in einer kleinen, unverblindeten Pilotstudie Patienten über 12 Wochen wöchentlich mit 48.000 IE, da-

Ophthalmologe 2014 · 111:709–714 DOI 10.1007/s00347-013-2987-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

W. Lagrèze · R. Diem

Neue Aspekte in der Therapie der multiplen Sklerose und Optikusneuritis

Zusammenfassung

Hintergrund. Trotz immer effektiverer immunmodulatorischer Pharmaka kommt es bei der multiplen Sklerose und ihrer Manifestation am Sehnerv in Form der Optikusneuritis zu einer irreversiblen axonalen Schädigung. Eine vom Immunsystem unabhängige, neuroprotektive Therapie könnte daher von zusätzlichem Nutzen sein.

Ergebnisse und Diskussion. Wir haben Erythropoietin als bereits zugelassene und in hohem Maße zytoprotektive Substanz identifiziert, welche diesem therapeutischen Ziel dienen könnte. Nachdem eine Vielzahl ermutigender präklinischer Versuche zur Neuroprotektion des Sehnervens durch Erythropoietin durchgeführt wurde, zeigte die klinische Pilotstudie VISION PROTECT, dass 33.000 IE

Erythropoietin, intravenös an jeweils 3 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben, die Abnahme der retinalen Nervenfaserschichtdicke signifikant reduzieren kann. Diese Therapie soll nun in der multizentrischen, prospektiven, doppelt verblindeten klinische TONE-Studie (Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin, NCT01962571) evaluiert werden. Primäre Endpunkte sind dabei die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht und die Niedrigkontrastsehschärfe.

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose · Optikusneuritis · Immunmodulation · Neuroprotektion · Erythropoietin

New aspects in the therapy of multiple sclerosis and optic neuritis

Abstract

Background. Despite the success of recently introduced immunomodulatory therapies, multiple sclerosis and its ophthalmic manifestation as optic neuritis lead to irreversible axonal degeneration. Hence, it would be desirable to apply a neuroprotective therapy in parallel.

Results and discussion. We identified erythropoietin as an available and approved drug exerting neuroprotective effects in addition to its hematopoietic action. After several successful preclinical experiments, the pilot trial VISION PROTECT has shown that 33,000 IU erythropoietin, given intravenously on 3 consecutive days, preserves the retinal nerve fi-

bre layer to a significant extent. This therapy will now be evaluated in a full scale and adequately powered trial to challenge this hypothesis. The TONE trial (Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin, NCT01962571) is a multicentric, prospective, double-blinded, clinical trial evaluating the same therapeutic regimen primarily with regard to thickness of the retinal nerve fibre layer and low contrast visual acuity.

Keywords

Multiple sclerosis · Optic neuritis · Immunomodulation · Neuroprotection · Erythropoietin

nach für 12 Wochen zweimal wöchentlich mit 48.000 IE Erythropoietin intravenös behandelt. Diese Gruppe wurde mit einer Niedrigdosisgruppe, welche 8000 IE erhielt, verglichen. Die Hochdosisgruppe zeigte funktionelle Besserungen. Er ergaben sich keine schweren Nebenwirkungen. Bei erhöhtem Hämatokrit erfolgte in wenigen Fällen Aderlässe [9]. Bei Schizophrenie wurden über 12 Wochen wöchentlich, placebokontrolliert 40.000 IE verabreicht [29]. In der Verumgruppe fanden sich kognitive Verbesserungen. Bei Schlaganfall wurden täglich 33.000 IE Erythropoietin über 3 Tage placebokontrolliert intravenös verabreicht [10]. Eine

umfangreichere Folgestudie konnte positive Wirkungen von Erythropoietin auf das klinische Ergebnis nach Mediainfarkt jedoch nicht bestätigen [11]. Lagrèze et al. [17] führten in einem Phase-I-Heilver-such bei einer kleinen Zahl von Patienten mit okulären Gefäßverschlüssen eine einmalige intravitreale Injektion mit 2000 IE Erythropoietin durch und konnten dabei keine relevanten Nebenwirkungen beobachten. Die erste klinische Studie, welche Erythropoietin bei ON einsetzte, wird im nachfolgenden Absatz vorgestellt.

VISION-PROTECT-Studie

Adaptiert an die Dosierung der Schlaganfallstudien erhielten in dieser ON-Neuroprotektionsstudie 40 Patienten doppelt verblindet, placebokontrolliert und prospektiv nachbeobachtet über 3 Tage 33.000 IE Erythropoietin intravenös zusätzlich zur Standardmegadosistherapie mit Methylprednisolon (NCT00355095). Der Einschluss erfolgte im Mittel am Tag 4,5 (Erythropoietingruppe) bzw. 5,5 (Placebogruppe) nach Symptombeginn. Der Visus zum Einschlusszeitpunkt war auf 0,24 bzw. 0,21 reduziert. 37 Patienten wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip ausgewertet. Primärer Endpunkt war die Dicke der RNFL gemessen mit Time-domain-OCT. In der Verumgruppe nahm die RNFL innerhalb von 4 Monaten um 7,5 µm ab, in der Placebogruppe um 16,0 µm ($p < 0,05$; [24]). Ferner war die mittels MRT gemessene Abnahme des retrobulbären Sehnervdurchmessers in der Verumgruppe signifikant geringer. Unter den funktionellen Messparametern zeigten sich zwischen beiden Behandlungsarmen nach 16 Wochen signifikant kürzere Latenzen der visuell evozierten Potenziale des jeweils betroffenen Auges. In der Studie ergaben sich keine relevanten Nebenwirkungen von Erythropoietin. Die Verumgruppe zeigte einen leichten Anstieg des Hämatokrits, der nach 4 Wochen wieder auf das Ausgangsniveau zurückgegangen war.

» Ein besonderer Aspekt der Studie ist die strikt interdisziplinäre Ausrichtung

Analog dem Design der VISION-PROTECT-Studie wurden weitere Neuroprotektionsstudien am Krankheitsbild der akuten ON konzipiert: In der Phase der Rekrutierung befindet sich derzeit eine untersucherinitiierte Studie mit Amilorid (NCT01451593) zur Blockade des sog. „acid-sensing ion channels 1“, einem protonenleitenden Kanal, der sowohl für Kalzium als auch für Natrium permeabel ist. Eine parallele Studie mit ähnlichem Design untersucht die Wirksamkeit einer Natriumkanalinhibition mit Phenytoin auf RNFL-Degeneration bei Patienten mit akuter ON (NCT01802489). In Studien

der pharmazeutischen Industrie werden außerdem die protektive Wirkung eines Antikörpers gegen LINGO-1, einem Protein, das die Regeneration von myelinbildenden Zellen und Axonen hemmt (NCT 01721161), sowie die Wirkung von Fingolimod (NCT 01757691) bei Patienten mit akuter ON untersucht.

TONE-Studie

Die TONE-Studie ist die logische Konsequenz aus der VISION-PROTECT-Studie. Das Akronym steht für *Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin*. Auch in dieser Studie erhalten die Patienten parallel zur leitlinienkonformen Standardtherapie mit hochdosiertem Methylprednisolon entweder Placebo oder über 3 Tage jeweils 33.000 IE Erythropoietin intravenös. Zu Beginn sowie 1, 4 und 6 Monate nach Einschluss werden folgende Untersuchungen durchgeführt: OCT-basierte Messungen von a) der Dicke der RNFL zirkulär sowie im temporalen Quadranten und im papillomakulären Bündel und b) des Makulavolumens. Im Bern Photographic Reading Center erfolgt ferner eine segmentierte Analyse der inneren Netzhautschichten mit Fokus auf Dicke der Ganglienzellschicht und der inneren plexiformen Schicht. An psychophysischen Parametern werden die Hoch- und Niedrigkontrastsehschärfe (ETDRS) und die Kontrastsensitivität (MARS-Tafeln) bestimmt. Ferner wird perimetrisch die mittlere Defekttiefe im gesamten 90°-Gesichtsfeld durch statische Rasterperimetrie bestimmt (GATE [German Adaptive Threshold Estimation]-Algorithmus) [23]. Im PerCent-A Reading Center an der Hochschule Aalen erfolgt die volumetrische Analyse der Gesichtsfeldausfälle. Ferner werden die Latenzen und Amplituden der visuell evozierten Potenziale erfasst und die sehbezogene Lebensqualität anhand von Fragebögen gemessen. Des Weiteren wird der neurologische Status mittels EDSS (Expanded Disability Status Score) bestimmt. Primärer Endpunkt der Studie ist die Differenz der globalen RNFL-Dicke im Partnerauge zu Beginn der ON minus RNFL-Dicke im erkrankten Auge 6 Monate später. Zweiter primärer Endpunkt ist die 2,5%-Niedrigkontrastsehschärfe 6 Monate nach ON.

An die verblindete, 6-monatige Studienphase schließt sich eine unverblindete, 1,5-jährige Phase an, zu deren Ende die Patienten erneut nach obigem Schema untersucht werden. Hierbei wird insbesondere neben den ophthalmologischen Messparametern der neurologische Status der Patienten im Hinblick auf eine Konversion oder Progression einer MS von Interesse sein.

Die TONE-Studie ist als multizentrische Untersuchung an 14 deutschen Universitätskliniken geplant. Ein besonderer Aspekt der Studie ist die strikt interdisziplinäre Ausrichtung durch gemeinsame Behandlung und Untersuchung der Patienten durch sowohl neurologische als auch ophthalmologische Abteilungen. Der „trial flow“ und „visit schedule“ sowie weitere Informationen und Kontaktdaten sind auf der Seite <http://www.tone-studie.de> hinterlegt. Informationen finden sich ebenso bei <http://www.clinicaltrials.gov> unter NCT01962571. Die Studie wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Projektleiter sind die Autoren dieser Arbeit.

Zusammenfassend handelt es sich bei diesem Projekt um eine potenziell zulassungsrelevante und arzneimittelgesetzkonforme klinische Neuroprotektionsstudie bei ON, deren möglicherweise positives Ergebnis nicht nur für die Behandlung sehbedrohender Sehnervkrankungen von Bedeutung wäre, sondern insbesondere für die Therapie der MS eine wertvolle Ergänzung darstellen könnte.

Fazit für die Praxis

- Nach den aktuellen Diagnosekriterien kann bei einem bisher neurologisch unauffälligen Patienten bereits beim Auftreten einer Optikusneuritis die Diagnose MS gestellt werden, wenn bestimmte magnetresonanztomographische Kriterien erfüllt sind.
- Die Visusprognose nach ON kann pharmakologisch bisher nicht beeinflusst werden, der klinische Verlauf einer MS jedoch beträchtlich.
- Der frühzeitige Beginn einer Immuntherapie führt zu einem signifikant milderem Verlauf der MS.
- Die neurosensorischen, retinalen Schichten können heute sehr gut mit-

Hier steht eine Anzeige.



Infobox: Mehr Informationen zum Thema

<http://www.tone-studie.de>
<http://www.dgn.org/leitlinien>
<http://www.dmsg.de>

tels optischer Kohärenztomographie vermessen werden. Ihre Dicken sind ein Surrogatmarker nicht nur für den Schweregrad einer abgelaufenen Optikusneuritis, sondern auch für die MS selber.

- Die Demyelinisierung zentralnervöser Axone führt nicht nur zu Schädigung der Nervenscheiden, sondern zieht auch axonale Schäden nach sich.
- Die Ergebnisse der Pilotstudie VISION PROTECT zeigen, dass die systemische Gabe von Erythropoietin bei ON einen neuroprotektiven Effekt hat und lassen eine visuserhaltende Wirksamkeit vermuten.
- Im Jahr des Erscheinens dieser Übersichtsarbeit wird die TONE-Studie beginnen, in welcher die neuroprotektive Wirksamkeit von Erythropoietin nach ON in einer adäquat großen Kohorte untersucht wird.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Lagrèze
 Klinik für Augenheilkunde,
 Universitätsklinikum Freiburg
 Killianstr. 5, 79106 Freiburg
 wolf.lagreze@
 uniklinik-freiburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Lagrèze und R. Diem geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Danksagungen. R. Diem und W. Lagrèze danken Prof. S. Wolf (Bern, CH), Prof. U. Schiefer (Aalen, Tübingen) und PD S. Heinrich (Freiburg) sowie den Firmen Heidelberg Engineering (Heidelberg) und Haag-Streit Deutschland (Wedel)/Haag-Streit (Köniz, CH) für die ausgezeichnete Unterstützung und Kooperation in der Vorbereitung der TONE-Studie.

Literatur

1. Abegg M, Zinkernagel M, Wolf S (2012) Microcystic macular degeneration from optic neuropathy. *Brain* 135(Pt 12):e225
2. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT et al (2004) Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 137:77–83
3. Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Kadas EM et al (2014) Dynamic formation of macular microcysts independent of vitreous traction changes. *Neurology* (epub ahead of print)
4. Cerami A, Brines ML, Ghezzi P, Cerami CJ (2001) Effects of epoetin alfa on the central nervous system. *Semin Oncol* 28(2 Suppl 8):66–70
5. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al (2012) Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380:1819–1828
6. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al (2012) Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380:1829–1839
7. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al (2014) Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 13:247–256
8. Diem R, Sättler MB, Merkler D et al (2005) Combined therapy with methylprednisolone and erythropoietin in a model of multiple sclerosis. *Brain* 128(Pt 2):375–385
9. Ehrenreich H, Fischer B, Norra C et al (2007) Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. *Brain* 130(Pt 10):2577–2588
10. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembrowski C et al (2002) Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 8:495–505
11. Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H et al (2009) Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 40:e647–e656
12. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367:1087–1097
13. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 367:1098–1107
14. Henderson AP, Altmann DR, Trip AS et al (2010) A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. *Brain* 133:2592–2602
15. Gold R für die Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2012) Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 5. Aufl. Thieme, S 441–446
16. Kretz A, Happold CJ, Marticic JK, Isenmann S (2005) Erythropoietin promotes regeneration of adult CNS neurons via Jak2/Stat3 and PI3K/AKT pathway activation. *Mol Cell Neurosci* 29(4):569–579
17. Lagrèze WA, Feltgen N, Bach M, Jehle T (2009) Feasibility of intravitreal erythropoietin injections in humans. *Br J Ophthalmol* 93:1667–1671
18. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 365:1293–1303
19. Optic Neuritis Study Group (2008) Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 65(6):727–732
20. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69(2):292–302
21. Sättler MB, Merkler D, Maier K et al (2004) Neuroprotective effects and intracellular signaling pathways of erythropoietin in a rat model of multiple sclerosis. *Cell Death Differ* 11(Suppl 2):S181–S192
22. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA et al (2012) Microcystic macula oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 11(11):963–972
23. Schiefer U, Pascual JP, Edmunds B et al (2009) Comparison of the new perimetric GATE strategy with conventional full-threshold and SITA standard strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:488–494
24. Sühs KW, Hein K, Sättler MB et al (2012) A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis. *Ann Neurol* 72:199–210
25. Trobe JD, Beck RW, Moke PS, Cleary PA (1996) Contrast sensitivity and other vision test in the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 121:547–553
26. Villoslada P, Cuneo A, Gelfand J et al (2012) Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis. *Mult Scler* 8(7):991–999
27. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM et al (2012) Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 119(6):1250–1257
28. Weishaupt JH, Rohde G, Pölkling E et al (2004) Effect of erythropoietin axotomy-induced apoptosis in rat retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(5):1514–1522
29. Wüstenberg T, Begemann M, Bartels C et al (2011) Recombinant human erythropoietin delays loss of gray matter in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 16(1):26–36
30. Zhong L, Bradley J, Schubert W et al (2007) Erythropoietin promotes survival of retinal ganglion cells in DBA/2J glaucoma mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48(3):1212–1218