

# Gefäßalterationen in der Optischen Kohärenztomographie- Angiographie bei Patienten mit Neuromyelitis Optica

Eva-Maria Strauß

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen  
Universität München zur Erlangung einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Thomas Korn
2. apl. Prof. Dr. Eva Bartels

Die Dissertation wurde am 27.02.2023 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 10.10.2023  
angenommen.



1.2.5.1	MRT Bildgebung bei MS.....	22
1.2.5.2	Liquordiagnostik bei MS .....	24
1.2.5.3	Diagnosekriterien der MS .....	24
1.2.6	Therapie.....	26
1.2.6.1	Schubtherapie .....	26
1.2.6.2	Immunmodulatorische Therapie .....	26
1.2.7	Prognose.....	28
1.3	Optische Kohärenztomographie (OCT) .....	28
1.3.1	Aufbau des visuellen Systems .....	29
1.3.1.1	Netzhautarchitektur und Gefäßversorgung .....	30
1.3.2	Physikalische Grundlagen der SD/FD-OCT .....	33
1.3.3	Physikalische Grundlagen der OCT-Angiographie .....	35
1.3.4	Einflussfaktoren auf die OCT und OCT-A.....	36
1.4	Optische Kohärenztomographie (OCT) bei chronisch-entzündlichen ZNS Erkrankungen .....	37
1.4.1	OCT bei MS .....	37
1.4.2	OCT bei NMOSD .....	40
1.4.3	OCT-A bei MS.....	43
1.4.4	OCT-A bei NMOSD.....	43
1.5	Fragestellung.....	44
2	Material und Methoden.....	<b>45</b>
2.1	Patientenkollektiv und Studiendesign.....	45
2.2	OCT Untersuchung .....	46
2.3	OCT-A Untersuchung .....	49
2.4	Visusprüfung.....	51
2.5	EDSS.....	51
2.6	Venöse Serumanalyse.....	51
2.7	Statistische Auswertung.....	52
3	Ergebnisse .....	<b>54</b>
3.1	Klinische Charakteristika.....	54
3.2	Ergebnisse der OCT Untersuchung .....	56
3.3	Ergebnisse der OCT-A-Untersuchung.....	57
3.3.1	Superfizieller vaskulärer Komplex .....	57
3.3.2	Tiefer vaskulärer Komplex.....	59
3.4	sGFAP .....	59
3.5	Assoziationen zwischen OCT Parametern und klinischen Einschränkungen.....	60
3.6	Assoziationen zwischen OCT-A Parametern und klinischen Einschränkungen ....	63
3.7	Assoziationen zwischen OCT, OCT-A Parametern und sGFAP .....	67

3.8	Assoziation zwischen sGFAP und EDSS sowie visueller Funktion.....	68
4	Diskussion.....	<b>70</b>
4.1	Einordnung der OCT Ergebnisse in der Literatur.....	70
4.2	Einordnung der OCT-A Ergebnisse in der Literatur.....	71
4.3	Einordnung der sGFAP Ergebnisse in der Literatur.....	72
4.4	Einordnung klinischer Befunde in die Literatur.....	73
4.5	Pathophysiologische Hypothesen bei NMOSD.....	74
4.6	Limitationen der Studie.....	77
4.7	Ausblick.....	78
5	Literaturverzeichnis.....	<b>80</b>
6	Eidesstattliche Erklärung.....	<b>91</b>

## Abstract

**Hintergrund:** Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) sind neuroinflammatorische Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Patienten leiden unter wiederkehrenden Schüben, wobei zum aktuellen Zeitpunkt Unklarheit über eine mögliche subklinische Schub-unabhängige Progression und Krankheitsaktivität herrscht und ob dieser eine klinische Relevanz zukommt.

**Zielsetzung:** Die Arbeit hatte zum Ziel, nach spezifischen Alterationen der retinalen Gefäßarchitektur bei Patienten mit Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen zu suchen und deren Zusammenhang mit Krankheitsaktivität und Progression zu prüfen.

**Methoden:** Querschnittsstudie an 16 Erkrankten mit NMOSD, 21 Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose und 21 gesunden Probanden; Analyse der Retinaarchitektur mittels optischer Kohärenztomographie, optischer Kohärenztomographie-Angiographie, Messung der Konzentration des sauren Gliafaserproteins im Serum und Erhebung des Visus.

**Ergebnisse:** Patienten mit NMOSD zeigten im Gegensatz zu Individuen mit Multipler Sklerose und gesunden Kontrollen eine reduzierte foveale Dicke unabhängig von einer stattgehabten Sehnerventzündung. Diese war - ebenso wie eine reduzierte Gefäßdichte des superfiziellen vaskulären Komplexes - mit erhöhten Konzentrationen des sauren Gliafaserproteins im Serum assoziiert. Darüber hinaus korrelierten reduzierte Gefäßdichte des superfiziellen vaskulären Komplexes mit einem schlechteren Visus der Erkrankten.

**Schlussfolgerung:** Im Zuge der NMOSD kommt es zu einem subklinischen parafoveal betonten retinalen Gefäßverlust, der möglicherweise als Folge eines Astrozytenschadens einzuordnen ist und sich klinisch mit einer abnehmenden visuellen Funktion manifestieren kann. Die optische Kohärenztomographie-Angiographie könnte somit ein diagnostisches Werkzeug zur Evaluation subklinischer Krankheitsaktivität bei Erkrankten mit NMOSD darstellen.

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Geschätzte Inzidenz von NMOSD .....	3
<b>Abbildung 2:</b> Pathophysiologie der anti-AQP4-AK positiven NMOSD.....	5
<b>Abbildung 3:</b> Erstes Symptom in anti-AQP4-AK seropositiver NMOSD .....	8
<b>Abbildung 4:</b> Schematische Darstellung EDSS .....	9
<b>Abbildung 5:</b> Typische Läsionen in der MRT bei NMOSD .....	14
<b>Abbildung 6:</b> Ansatzpunkte immunmodulatorischer Therapien bei NMOSD .....	17
<b>Abbildung 7:</b> Pathophysiologie der RRMS.....	21
<b>Abbildung 8:</b> Verlauf der MS .....	22
<b>Abbildung 9:</b> Typische Läsionen in der MRT bei MS .....	23
<b>Abbildung 10:</b> Aufbau visuelles System .....	30
<b>Abbildung 11:</b> Histologisches Schnittbild der Retina und schematisch retinale Zellen .....	32
<b>Abbildung 12:</b> OCT Querschnitt durch Fovea centralis mit skizzierten retinalen Schichten	32
<b>Abbildung 13:</b> Gefäßversorgung der Retina mit Nomenklatur in der OCT-A.....	33
<b>Abbildung 14:</b> Schematische Darstellung der Funktionsweise eines SD/FD-OCT .....	34
<b>Abbildung 15:</b> OCT-A Darstellung der retinalen Gefäßplexus.....	36
<b>Abbildung 16:</b> Schematische Darstellung von Hypothesen zur RNFL Atrophie bei MS .....	39
<b>Abbildung 17:</b> OCT der Makula .....	47
<b>Abbildung 18:</b> OCT der Papille.....	48
<b>Abbildung 19:</b> OCT-A Scans mit der zur Auswertung verwendeten Messbereiche.....	50
<b>Abbildung 20:</b> Ergebnisse der Analyse des SVC.....	58
<b>Abbildung 21:</b> Ergebnisse der Analyse des DVC.....	59
<b>Abbildung 22:</b> Konzentration von sGFAP bei HC, MS (ON und NON) und NMOSD (ON und NON) .....	60
<b>Abbildung 23:</b> Korrelation zwischen OCT Parametern und Visus sowie EDSS bei NMOSD .....	61
<b>Abbildung 24:</b> Korrelation zwischen OCT Parametern und Visus sowie EDSS bei RRMS .	62
<b>Abbildung 25:</b> Korrelation zwischen OCT Parametern und HCVA bei HC .....	62
<b>Abbildung 26:</b> Einfluss von Alter und Geschlecht auf die OCT-A aller Probanden-NON.....	63
<b>Abbildung 27:</b> Korrelation zwischen OCT Parametern und SVC VD aller Probanden-NON	64
<b>Abbildung 28:</b> Korrelation zwischen Visus, EDSS und VD des SVC bei NMOSD.....	65
<b>Abbildung 29:</b> Korrelation zwischen Visus, EDSS und VD des SVC bei RRMS .....	66
<b>Abbildung 30:</b> Korrelation zwischen Visus und VD des SVC bei HC .....	66
<b>Abbildung 31:</b> Konzentration von sGFAP und Korrelationen mit OCT sowie OCT-A .....	68
<b>Abbildung 32:</b> Korrelationen von sGFAP mit klinischen Parametern bei NMOSD-NON.....	69

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Diagnosekriterien der NMOSD nach Wingerchuk .....	12
<b>Tabelle 2:</b> Diagnosekriterien der Bildgebung bei NMOSD .....	13
<b>Tabelle 3:</b> Die 2017 McDonald Kriterien zur Diagnose einer RRMS .....	25
<b>Tabelle 4:</b> Verlaufsmodifizierende Therapieoptionen bei MS.....	28
<b>Tabelle 5:</b> OSCAR-IB Kriterien.....	49
<b>Tabelle 6:</b> Baseline Charakteristika der Studienprobanden. ....	55
<b>Tabelle 7:</b> Ergebnisse der OCT Analyse. ....	57

## Abkürzungsverzeichnis

3D	<i>3-dimensional</i>
ADEM	<i>akut demyelinisierende Enzephalomyelitis</i>
AG	<i>Antigen</i>
AK	<i>Antikörper</i>
AKK	<i>Auto-Antikörper</i>
anti-AQP4-AK	<i>anti-Aquaporin 4-Antikörper</i>
anti-MOG-AK	<i>anti-Myelin-Oligodendrozyt-Glykoprotein-Antikörper</i>
AQP4	<i>Aquaporin-4</i>
A-Scan	<i>amplitude-mode Scan</i>
BHS	<i>Blut-Hirn-Schranke</i>
BM	<i>retinale Basalmembran</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CGL	<i>Corpus geniculatum laterale</i>
CIS	<i>clinically isolated Syndrome/klinisch isoliertes Syndrom</i>
cMRT	<i>cerebrale MRT</i>
DCP	<i>Deep capillary plexus/ Tiefer kapillärer Plexus</i>
DVC	<i>Deep vascular complex/ Tiefer vaskulärer Komplex</i>
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
EDSS	<i>expanded disability status scale</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FACS	<i>Fluorescence Activated Cell Sorting</i>
FAZ	<i>foveale avaskuläre Zone</i>
FD-OCT	<i>Fourier-Domain-OCT</i>
FLA	<i>Fluoreszenzangiographie</i>
FT	<i>foveal thickness, foveale Dicke</i>
GCIP	<i>Ganglienzellschicht + innere plexiforme Schicht</i>
GCL	<i>ganglioncell layer/ Ganglienzellschicht</i>
GFAP	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein/saures, fibrilläres Glia Protein</i>
HC	<i>healthy control/gesunde Kontrolle</i>
HCVA	<i>high contrast visual acuity/Hochkontrast Sehschärfe</i>
ICP	<i>Intermediate capillary plexus/ Intermediärer kapillärer Plexus</i>
IgG	<i>Immunglobulin G</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>

ILM	<i>inner limiting membrane/ innere Gliagrenzmembran</i>
INL	<i>inner nuclear layer/ innere Körnerschicht</i>
IPL	<i>inner plexiform layer/ innere plexiforme Schicht</i>
IVIG	<i>intravenöse Immunglobuline</i>
KM	<i>Kontrastmittel</i>
LCVA	<i>low contrast visual acuity/Niedrigkontrast-Sehschärfe</i>
LETM	<i>longitudinale extensive, transverse Myelitis</i>
MAK	<i>Membranangriffskomplex</i>
MAS	<i>Motion artifact Score</i>
MME	<i>mikrozystisches Makulaödem</i>
MMF	<i>Mykophenolat-Mofetil</i>
MOG	<i>Myelin-Oligodendrozyt-Glykoprotein</i>
MOGAD	<i>MOG associated diseases, MOG-assoziierte Erkrankungen</i>
mRNFL	<i>makuläre retinale Nervenfaserschicht</i>
MS	<i>Multiple Sklerose</i>
MS-NON	<i>Augen von MS Patienten ohne NNO</i>
MS-ON	<i>Augen von MS Patienten mit NNO</i>
n.a.	<i>not available (nicht verfügbar)</i>
NMOSD	<i>Neuromyelitis optica Spektrum Disorders/Erkrankungen</i>
NNO	<i>Neuritis Nervus opticus/Neuritis nervi optici</i>
OCT	<i>optische Kohärenztomographie</i>
OCT-A	<i>optische Kohärenztomographie Angiographie</i>
OKB	<i>oligoklonale Banden</i>
ONL	<i>outer nuclear layer/äußere Körnerschicht</i>
OPL	<i>outer plexiform layer/ äußere plexiforme Schicht</i>
PPMS	<i>primary-progressive/primär progrediente MS</i>
PRL	<i>photoreceptor layer/ Photorezeptoren-Schicht</i>
pRNFL	<i>peripapilläre Nervenfaserschicht</i>
pTM	<i>partielle transverse Myelitis</i>
RIS	<i>radiologically isolated syndrome/radiologisch isoliertes Syndrom</i>
RNFL	<i>retinal nerve fiber layer/ retinale Nervenfaserschicht</i>
RPCP	<i>Radial peripapillary capillary plexus/ Radialer peripapillärer kapillärer Plexus</i>
RPE	<i>retinale Pigmentepithel-Schicht</i>
SD-OCT	<i>Spektral-Domain-OCT</i>
sGFAP	<i>GFAP im Serum</i>
Simoa	<i>single molecule array</i>

## Abkürzungsverzeichnis

---

sMRT	<i>spinale MRT</i>
SPMS	<i>secondary-progressive/sekundär progrediente MS</i>
SSADA	<i>split-spectrum amplitude decorrelation angiography</i>
SSI	<i>Signal Strength Index</i>
SVC	<i>superficial vascular complex/ superfizieller vaskulärer Komplex</i>
SVP	<i>Superficial vascular plexus/ Superfizieller vaskulärer Plexus</i>
Th-Zelle	<i>T-Helferzelle</i>
TM	<i>transverse Myelitis</i>
TMV	<i>totales Makulavolumen</i>
VD	<i>vessel density/Gefäßdichte</i>
ZNS	<i>zentrales Nervensystem</i>

---

Das in dieser Arbeit gewählte generische Maskulinum bezieht sich zugleich auf die männliche, die weibliche und andere Geschlechteridentitäten.

Die in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse und diskutierten Zusammenhänge wurden im April 2021 bereits im *Multiple Sclerosis Journal* mit dem Titel „*Optical coherence tomography angiography indicates subclinical retinal disease in neuromyelitis optica spectrum disorders*“ veröffentlicht [1].

# 1 Einleitung

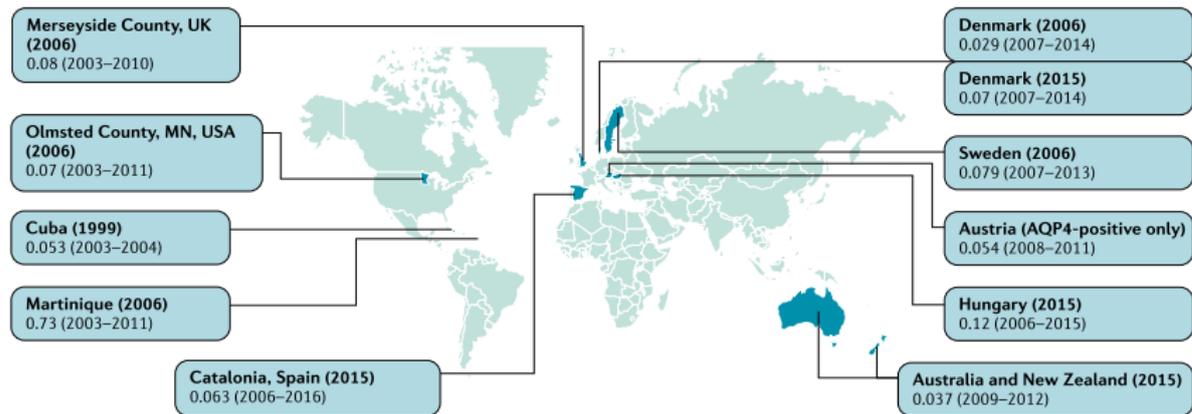
## 1.1 Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen

### 1.1.1 Definition

Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) sind seltene, chronische, immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Im Rahmen der Erkrankung kommt es am ehesten durch Auto-Antikörper (AKK) vermittelt zu einer primären Schädigung von Astrozyten, was sekundär zum Untergang von Oligodendrozyten und Neuronen führt. Lange Zeit wurden NMOSD dem Formenkreis der Multiplen Sklerose (MS) zugerechnet. Unter anderem durch den Nachweis spezifischer AKK wurden NMOSD aber letztlich zu einem eigenständigen Formenkreis erklärt. Das gegenwärtige Spektrum der NMOSD umfasst dabei Patienten mit Nachweis von anti-Aquaporin 4-Antikörpern (anti-AQP4-AK) und seronegative Varianten. Namensgebend für das Spektrum der Erkrankung sind die typischen Symptome von rezidivierenden, langstreckigen Myelitiden und rekurrender Neuritis Nervi Optici (NNO).

### 1.1.2 Epidemiologie

NMOSD gelten als seltene Erkrankungen. Die Prävalenz wird weltweit auf 0,5-4/100.000 geschätzt [2, 3], wobei diese in einzelnen ethnischen Gruppen deutlich höher bei bis zu 10/100.000 liegen kann [2, 3]. Es zeigen sich Unterschiede in der geographischen Verteilung der Erkrankung. Insbesondere im ostasiatischen Raum (3,5/100.000), wie Japan, China und Korea, ist die Prävalenz höher als in kaukasischen Kohorten (1/100.000) [3, 4]. Abbildung 1 demonstriert eine Übersicht über die geschätzten Inzidenzen in unterschiedlichen geographischen Regionen [4]. Das mittlere Erkrankungsalter in kaukasischen Kohorten liegt bei  $43,8 \pm 17,7$  Jahren [5], wobei auch Erstmanifestationen im Kindesalter oder im höheren Erwachsenenalter beschrieben wurden [6-8]. Frauen sind deutlich häufiger von der Erkrankung betroffen als Männer [4], so waren 89% der kaukasischen Kohorte von Kim *et al.* weiblich [5].



**Abbildung 1:** Geschätzte Inzidenz von NMOSD (pro Jahr und 100.000 Einwohner) anhand diagnostischer Kriterien der in Klammern gesetzten Jahre hinter genannten Ländern. Der Beobachtungszeitraum ist in Klammern anschließend an die Inzidenz aufgezeigt [4].

### 1.1.3 Pathophysiologie

Im Jahr 2004 gelang der Nachweis von AAK gegen das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 (AQP4) (anti-AQP4-AK vom Immunglobulin G-(IgG) Typ [9]). Die spezifischen anti-AQP4-AK können bei bis zu 80% aller Patienten nachgewiesen werden [10]. 2011 wurden bei anti-AQP4-AK seronegativen Patienten IgG-AK gegen das Myelin-Oligodendrozyt-Glykoprotein (MOG) nachgewiesen (anti-MOG-AK) [11]. Anti-MOG-AK positive Erkrankungen werden inzwischen als eigenständige Entität von der NMOSD abgegrenzt und als MOG-assoziierte Erkrankungen (MOGAD) bezeichnet (siehe 1.1.3.2). Sowohl anti-AQP4-AK-positive als auch seronegative Formen werden zu den NMOSD gezählt. Im Folgenden wird vor allem die AK-vermittelte Pathophysiologie dargestellt. Darüberhinausgehende pathophysiologische Vorgänge im Rahmen der NMOSD sind bis heute nicht abschließend geklärt.

#### 1.1.3.1 Anti-Aquaporin-4-AK positive NMOSD

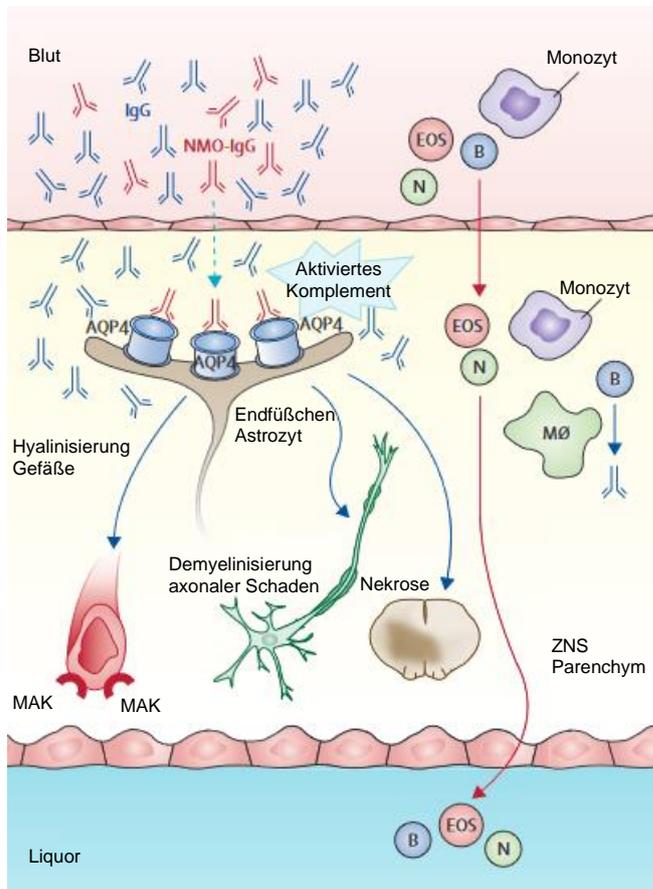
Bei bis zu 80% der NMOSD-Patienten können anti-AQP4-AK im Serum oder Liquor nachgewiesen werden [10]. AQP4 Proteine sind vor allem in Astrozyten der Sehnerven und des Rückenmarks lokalisiert sowie im Hirnstamm und Diencephalon, insbesondere mittelliniennah, was klinisch den typischerweise betroffenen Regionen entspricht [12, 13]. Auch in Astrozyten von sensorischen Organen, wie den Müller Zellen der Retina, Hensen und Claudius Zellen des Innenohrs und im olfaktorischen Epithel, ist das Kanalprotein anzutreffen [12]. Außerhalb des ZNS wurde die Expression in Epithelzellen der Niere, der Atemwege, gastrointestinalen Organen und im Skelettmuskel nachgewiesen [12]. In der Literatur sind wenige Fälle beschrieben,

welche einen Hinweis auf eine Beteiligung genannter Strukturen, beispielsweise durch die Schädigung von Muskel- und Lungengewebe, bei NMOSD geben [14, 15].

Welche exakte Funktion das Protein im Organismus übernimmt, ist derzeit nicht eindeutig belegt. Fenton *et al.* zeigten, dass AQP4 ein selektiv permeabler Wasserkanal ist, der eine Permeation von kleinen Osmolyten, wie Urea, Glycerol oder Mannitol verhindert [16]. Das Protein wird in den Endfüßchen der Astrozyten exprimiert und ist ein integraler Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke (BHS) im ZNS [10]. Die BHS wird durch die Fortsätze der Astrozyten und durch Endothelzellen der Blutgefäße, die mit Tight Junctions verbunden sind, ausgebildet. AQP4 scheint außerdem an der Resorption von vasogenen Ödemen beteiligt zu sein [17]. Im Tiermodell bestand bei AQP4-Knock-out Mäusen eine erhöhte Flüssigkeitsakkumulation im Parenchym des Gehirns durch einen reduzierten Transport nach intravasal, intraventrikulär oder in subarachnoidale Kompartimente [17]. Zudem zeigen AQP-4-Knock-out Mäuse im Zuge der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis ein anhaltendes retinales Mikroödem und Veränderungen der Netzhautperfusion was nahelegt, dass astrozytäres AQP4 eine essenzielle Rolle für die Netzhaut-Homöostase spielen könnte [18]. Darüber hinaus wird diskutiert, ob AQP4 als Adhäsionsmolekül zwischen Astrozyten fungiert [19, 20], auch werden pro-inflammatorische Eigenschaften von AQP4 für möglich gehalten [12].

Bindet der spezifische AAK an das Kanalprotein, führt dies zum Untergang von Astrozyten [10, 12]. Ursächlich werden zwei Mechanismen diskutiert. Zum einen scheint eine Aktivierung des Komplementsystems von zentraler Bedeutung zu sein. Abbildung 2 zeigt dazu eine vereinfachte Darstellung. Im Blut zirkulierende Immunglobuline, unter anderem anti-AQP4-AK, haben einen gewissen Zugang zum ZNS Parenchym, indem sie die BHS überwinden können [12, 13, 21]. Möglich erscheint dabei eine endotheliale Transzytose der Immunglobuline sowie eine relative Permeabilität der BHS [13]. Die anti-AQP4-AK binden dann innerhalb des ZNS Kompartiments die extrazellulären Anteile der AQP4-Kanalproteine, welche an den Endfüßchen der Astrozyten exprimiert werden [12, 21]. Die Bindung hat eine Aktivierung des Komplementsystems zur Folge [12, 13, 21], sekundär kommt es zu einer Zytokinfreisetzung, was gemeinsam mit dem aktivierten Komplementsystem zur Rekrutierung von proinflammatorischen Zellen führt [12]. Zunächst wandern eosinophile und neutrophile Granulozyten ein, im Verlauf treten Makrophagen hinzu [12, 13]. Aus der lokalen Inflammation resultiert eine zunehmende Permeabilität der BHS, so dass immer mehr anti-AQP4-AK die geschädigte Barriere überwinden und lokal das Komplementsystem aktivieren [12, 13]. Die erhöhte Permeabilität der BHS könnte die massive Leukozyteninfiltration erklären, welche während der Akutphase einer NMOSD auch im Liquor nachweisbar ist [22]. Die Aktivierung des Komplementsystems führt gemeinsam mit dem zellulären Einstrom zu einer Demyelinisierung, schweren neuronalen, axonalen Schäden und Nekrosen [12, 13]. Der durch Komplementfaktoren gebildete

Membranangriffskomplex (MAK) führt zudem zu einer Zytolyse, welche die irreguläre Verdickung und Hyalinisierung penetrierender Gefäße in NMOSD Läsionen erklärt [13]. Im entstandenen inflammatorischen Milieu gehen im Verlauf sekundär Oligodendrozyten zu Grunde [12].



**Abbildung 2:** Pathophysiologie der anti-AQP4-AK positiven NMOSD [13]. Abkürzungen: NMO-IgG: anti-AQP4-AK, EOS: eosinophile Granulozyten, B: B-Lymphozyten, N: neutrophile Granulozyten, MØ: Makrophagen

Der zweite Mechanismus besteht in einer direkten Bindung von anti-AQP4-AK an die Effektorzellen ohne Beteiligung des Komplementsystems [12, 21]. In dieser Hypothese binden Anti-AQP4-AK direkt an zytotoxische Effektorzellen, würden diese dadurch aktivieren, zu deren Degranulierung führen und eine Entzündungsreaktion unabhängig vom Komplementsystem bewirken [12]. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Mediatoren dabei vor allem eosinophile und neutrophile Granulozyten sind [12].

### 1.1.3.2 Myelin-Oligodendrozyt-Glykoprotein AK assoziierte Erkrankungen

Im Jahr 2011 wurden erstmals andere komplementaktivierende AAK bei anti-AQP4-AK seronegativen NMOSD Patienten nachgewiesen [11]. Laut einer Studie von Hamid *et al.* hatten

42% seronegativ auf anti-AQP4-AK getesteten Patienten und 11% der NMOSD Patienten einen seropositiven anti-MOG-AK Status [23]. Diese AAK sind gegen MOG gerichtet und werden entsprechend als anti-MOG-AK bezeichnet. Der Nachweis von anti-MOG-AK definiert die eigenständige Krankheitsentität MOGAD [24-28]. Die MOGAD sind demyelinisierende Erkrankungen, verlaufen mehrheitlich schubförmig und präsentieren sich klinisch häufig ähnlich zu anti-AQP4-AK seropositiven NMOSD, umfassen aber auch die akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM), enzephalitische Erscheinungsbilder und MS-typische Syndrome [26, 28]. MOGAD manifestieren sich ähnlich zur AQP-4-AK positiven NMOSD und MS im Verlauf bei bis zu 80% mit einer NNO sowie bei bis zu 50% mit einer transversen Myelitis (TM) [26]. MOG wird im ZNS an der Oberfläche von Oligodendrozyten und an Myelinscheiden exprimiert [29, 30]. Die Funktion des Glykoproteins ist bisher nicht abschließend geklärt. MOG bindet den Komplementfaktor C1q, einen Faktor, der essentiell zur Aktivierung des klassischen Signalwegs des Komplementsystems ist [31]. Einzelne Studien suggerieren, dass das Glykoprotein als Oberflächenrezeptor oder als Zell-Adhäsions-Molekül fungieren könnte [30]. Weiterhin wird MOG beim Heranreifen und der Differenzierung von Oligodendrozyten eine Rolle zugeschrieben [30, 32]. Auch eine Beteiligung an der Stabilisierung von Mikrotubuli in Oligodendrozyten wurde beschrieben [32]. Das Glykoprotein ist außerdem Ligand eines Wachstumsfaktors (nerve growth factor), der auf der Oberfläche von Myelin exprimiert wird [33]. Möglicherweise wird über diese Bindung das Wachstum und das Überleben von Nerven moduliert [33]. Die exakte Pathogenese von humanen anti-MOG-AK ist bisher nicht geklärt [34]. Im Vergleich zu anti-AQP4-AK ist über die pathogene Rolle von anti-MOG-AK deutlich weniger bekannt und es erscheint möglich, dass der Pathomechanismus nicht einheitlich für alle Patienten ist [25, 27, 34]. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Immunantwort auf anti-MOG-AK die Aktivierung von CD4<sup>+</sup>T-Lymphozyten und des Komplementsystems, durch die Bindung von MOG an C1q, beinhaltet [11, 31, 35, 36]. Möglich erscheint auch, dass AK-abhängige, zelluläre, zytotoxische Reaktionen an der Pathogenese beteiligt sind [37]. Daneben wurde im Tierversuch ein weiterer Pathomechanismus beschrieben, in dem die AK-Antigen (AG) Bindung zu einer Depolymerisation der Mikrotubuli führt und damit das Zytoskelett von Oligodendrozyten beeinträchtigt [38]. Daneben zeigten Oligodendrozyten auch Schädigungen, welche mit AKK und dem Komplementsystem assoziiert sind [35]. Verabreichte man Versuchstieren anti-MOG-AK, kam es zur Demyelinisierung von Axonen mit Ähnlichkeiten zu MS und ausgeprägten klinischen Symptomen [35, 39].

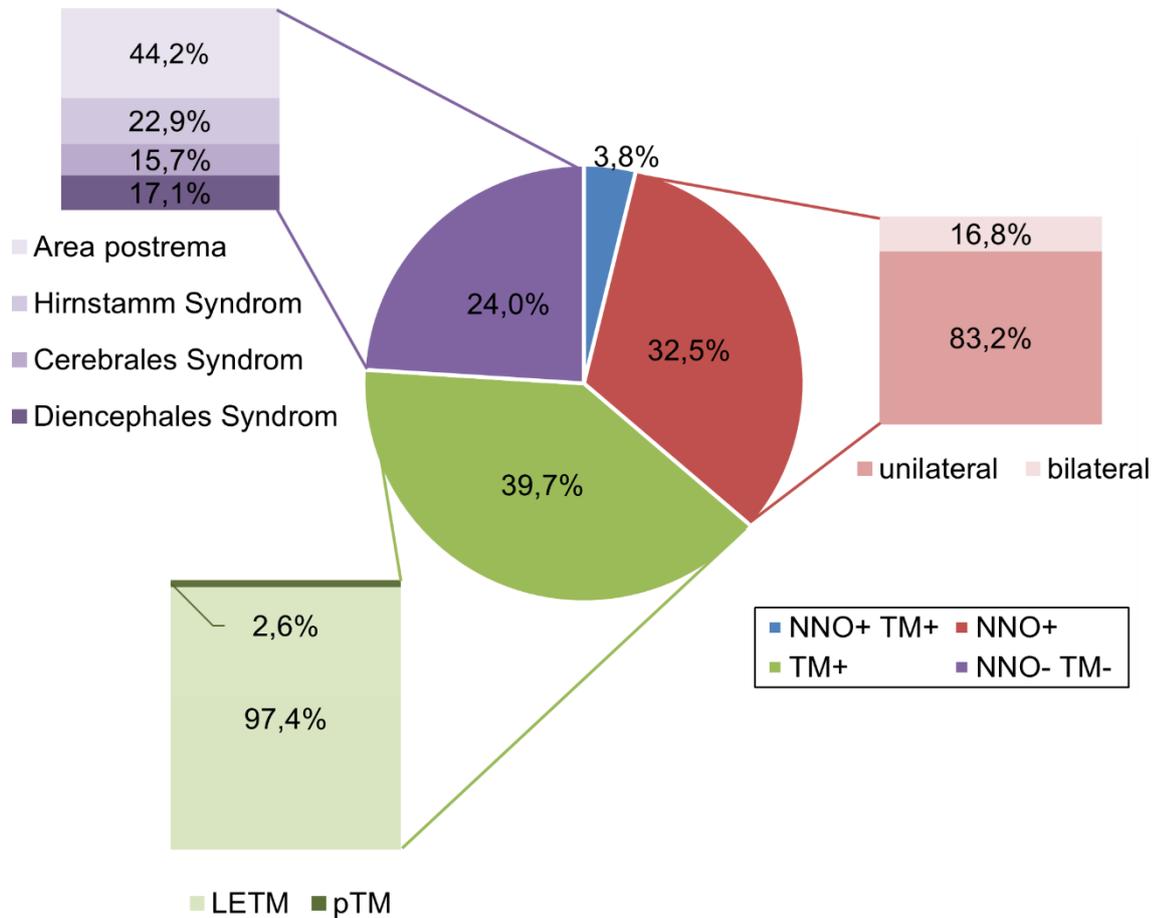
Pathophysiologisch sind MOGAD durch eine inflammatorische Demyelinisierung und Oligodendrozyten-Schädigung charakterisiert, wohingegen bei anti-AQP4-AK seropositiver NMOSD die Astrozytopathie im Vordergrund steht [24, 26, 27]. Beim Vergleich zur MS zeigte sich bei MOGAD Läsionen eine dominierende Infiltration von CD4<sup>+</sup> T-Zellen, wohingegen bei

---

MS eine CD8<sup>+</sup> T-Zell Dominanz beobachtet wurde [40]. Auch bildgebend konnten Unterschiede in der Anzahl und Lokalisation von Läsionen aufgezeigt werden. Im Vergleich zur MS finden sich bei MOGAD Patienten insgesamt weniger Läsionen, welche oft schlechter abgrenzbar sind und häufiger infratentoriell, im Hirnstamm, den Kleinhirnstielen sowie angrenzend an den vierten Ventrikel lokalisiert sind [41]. Bei MOGAD involvieren spinale Läsionen häufiger den Conus medullaris, betreffen vor allem die graue Substanz sowie die Nervenwurzeln und zeigen seltener eine Kontrastmittelaufnahme [42]. NNO im Rahmen von MOGAD und anti-AQP4-AK seropositiver NMOSD sind häufiger bilateral und langstreckiger im Vergleich zur NNO bei MS [43]. Bisherige Studien legen nahe, dass im Rahmen einer NNO bei MOGAD Patienten tendenziell eher anteriore und Bulbus-nahe Anteile des Sehnerven betroffen sind, wohingegen NNO bei AQP4-AK seropositiver NMOSD häufiger posteriore Anteile betreffen [43]. Liquordiagnostisch findet sich bei MOGAD häufiger eine Pleozytose (bis 50/μl in ca. 20%, >100/μl in ca. 10%) mit Neutrophilie sowie seltener oligoklonale Banden (OKB) [28, 44]. Die Diagnosekriterien umfassen eine klinische Manifestation und radiologische sowie elektrophysiologische Befunde, welche mit MOGAD beziehungsweise demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS vereinbar sind, den Nachweis von anti-MOG-AK und die Abwesenheit von *Red Flags* [28]. Neben genannten pathophysiologischen, klinischen und diagnostischen Unterschieden zur anti-AQP4-AK seropositiver NMOSD und MS gibt es auch therapeutische Unterschiede. Bei einem Schub von MOGAD wird nach intravenöser hochdosierter Cortisontherapie ein verlängertes Ausschleichschema mit oralem Cortison empfohlen bis eine dauerhafte Rezidivprophylaxe initiiert worden ist, oder auch darüberhinausgehend [28]. Zur Rezidivprophylaxe können in Abhängigkeit des Schweregrads intravenöse Immunglobuline (IVIg) oder andere immunsuppressive Wirkstoffe, wie *Azathioprin*, *Methotrexat*, *Mykophenolat-Mofetil* (MMF) oder *Rituximab* Anwendung finden [28].

#### **1.1.4 Symptomatik und klinischer Verlauf der NMOSD**

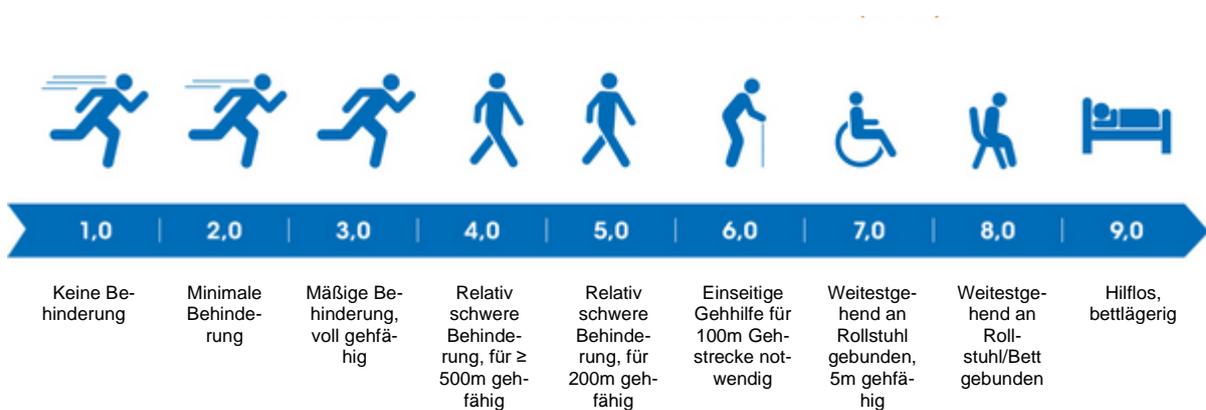
Die Symptomatik der NMOSD ist geprägt von der Lokalisation entzündlicher Läsionen im ZNS. Diese können das Myelon, das visuelle System, den Hirnstamm, die Area postrema oder das Dienzephalon betreffen [45]. Daneben treten Läsionen auch in anderen Arealen im Kortex mit entsprechender Symptomatik auf [45]. Diese Symptome finden sich auch in den Diagnosekriterien nach Wingerchuk *et.al.* als Kernsymptome der NMOSD wieder [45]. Die Krankheit manifestiert sich bei einem Großteil der Patienten als Myelitis oder NNO [5]. Eine anti-AQP4-AK seropositive Kohorte demonstrierte als erstes Symptom bei 39,7% eine TM, die sich vor allem als longitudinale extensive TM (LETM) und seltener als akute, partielle TM (pTM) darstellte [46]. NNO traten bei 32,5% als erstes Symptom auf [46]. 3,8% der Betroffenen litten zeitgleich unter beiden Symptomen [46]. Die übrigen Fälle waren geprägt von anderen Kernsymptomen der NMOSD (Abbildung 3) [46].



**Abbildung 3:** Erstes Symptom in anti-AQP4-AK seropositiver NMOSD [46]. NNO+TM+: NNO und transverse Myelitis; NNO+: NNO, TM+: transverse Myelitis, NNO- TM-: weder NNO noch transverse Myelitis

Klinisch verläuft die Erkrankung zu 80-90% schubförmig, wobei in 10-20% monophasische und chronisch progrediente Verläufe beschrieben wurden [10, 47-50]. Ein Schub ist charakterisiert durch neu aufgetretene Symptome, die subjektiv beschrieben werden oder objektiv durch Untersuchungen nachvollziehbar sind, mindestens 24 Stunden anhalten und in einem Abstand von mindestens 30 Tagen zu vorangegangenen Symptomen liegen [10]. Unabhängig von Schüben kann die Symptomatik durch eine Erhöhung der Körpertemperatur verstärkt werden, was als *Uthoff-Phänomen* bezeichnet wird und als Ursache für neue Symptome ausgeschlossen werden muss [10, 51]. Die Schübe entwickeln sich subakut oder akut innerhalb von Tagen bis Wochen [10]. Eine darauffolgende komplette Remission ist selten und setzt nur bei jedem zweiten bis fünften Schub ein [50]. Aktuell besteht kein Konsens bezüglich einer Erkrankungsprogredienz in Schub-freien Intervallen. Die kumulativen unvollständigen Schubremissionen und die daraus resultierenden Residuen werden derzeit als zugrundeliegende

Ursache für die im Laufe der Erkrankung beobachtete und akkumulierte Behinderung der Betroffenen eingeschätzt [50]. Im Median erlitten Patienten nach 8,5 Monaten den zweiten Schub [52]. Im Durchschnitt haben NMOSD Patienten im Laufe der Erkrankung fünf Schübe [53]. Mit der zunehmenden Erkrankungsdauer zeigt sich eine stetige klinische Verschlechterung [53]. Die Auswirkungen und Folgen der Erkrankung kann anhand des *expanded disability status scale* (EDSS) eingeordnet werden [54], der ursprünglich zur Einschätzung des Schweregrades der Behinderung bei MS-Erkrankten entwickelt wurde (Abbildung 4) [55, 56]. Die Bewertung erfolgt dabei mit Hilfe der Untersuchung von funktionellen Systemen und deren Beeinträchtigung [55]. Der EDSS kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei null keiner Beeinträchtigung und damit einer physiologischen neurologischen Untersuchung entspricht, und zehn den Tod durch MS repräsentiert [55]. Die Beurteilungsskala verläuft in 0.5 Schritten [55].



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung EDSS [56]

#### 1.1.4.1 NNO

Die NNO bei NMOSD treten meist akut und gelegentlich beidseitig auf [57]. Diese können sich innerhalb des Bulbus, als Entzündung des Sehnervenkopfes (Papillitis), oder hinter dem Bulbus (Retrobulbärneuritis) manifestieren [58]. Klinisch sind beide Varianten, unabhängig von der Lokalisation, geprägt von einer Visusminderung [58]. Diese kann sowohl mit einer erheblichen Beeinträchtigung der zentralen Sehschärfe, als auch des allgemeinen Visus einhergehen [57, 58]. Weitere visuelle Symptome sind veränderte Farbeindrücke, wobei vor allem eine verminderte Rotwahrnehmung vorliegen kann [57]. Typisch für die NNO ist außerdem ein dumpfer retrobulbärer Schmerz, der durch Druck auf das betroffene Auge oder Bewegungen des Auges verstärkt werden kann [58]. Aufgrund einer verzögerten Leitfähigkeit der Sehnerven tritt außerdem häufig ein relatives afferentes Pupillendefizit auf, was zu einer verzögerter Pupillenreaktion führt [57]. Bei NMOSD treten NNO häufiger bilateral auf, involvieren das Chiasma opticum und können Gesichtsfelddefekte oder schwere residuale Visusminderungen

verursachen [45]. NNO bei NMOSD zeigen eine schlechte Regredienz und eine hohe Neigung zu Rezidiven [57]. Eine besonders geringe Remissionsrate besteht bei bilateralen NNO [50]. So hatten 67% der anti-AQP4-AK seropositiven NMOSD Patienten bleibende Defizite nach NNO [59].

#### **1.1.4.1 Longitudinale extensive transverse Myelitis**

Spinale Symptome entstehen durch langstreckige entzündliche Läsionen im Rückenmark mit entsprechender Ausfall-Symptomatik und Beeinträchtigung von motorischen, sensorischen und autonomen Leitungsbahnen. Die Läsionen erstrecken sich typischerweise über mindestens drei oder mehr Wirbelkörperhöhen, in seltenen Fällen auch über das gesamte Myelon [10, 45]. Eine Folge können Querschnittslähmungen, möglicherweise mit Beteiligung der Atemmuskulatur oder des Atemzentrums im Hirnstamm, sein [10]. Häufige Symptome der Myelitis sind dabei Schmerzen, Dyspnoe sowie Paresen in variabler Ausprägung und Intensität von Mono- über Para- bis hin zu Tetraparesen [53, 60]. Spätfolge der akuten Myelitis sind eine Atrophie des Myelons, wobei erhebliche Defizite als Residuen persistieren können [10]. Lediglich 19% der anti-AQP4-AK seropositiven NMOSD Patienten zeigen nach einer akuten Myelitis eine komplette Regredienz ohne bleibende Defizite [59].

#### **1.1.4.2 Area-postrema-Syndrom**

Eine der spezifischsten Läsionen bei NMOSD befindet sich im dorsalen Hirnstamm angrenzend an den vierten Ventrikel, einschließlich der Area postrema und des Nucleus tractus solitarius [61]. Diese Läsionen sind assoziiert mit Schluckauf, Übelkeit und Erbrechen und wurden bei 7-46% der NMOSD Patienten beschrieben [61-63]. Oft sind Übelkeit und Erbrechen länger als sechs Stunden pro Tag anhaltend, selten kommt es zu einem unstillbaren Schluckauf, der länger als 24 Stunden anhält [63].

#### **1.1.4.3 Akutes Hirnstammsyndrom**

Läsionen im Hirnstamm können sich klinisch durch viele variable Symptome äußern. Dazu gehören unter anderem Dysphagie, Okulomotorikstörungen, Ptosis sowie laryngealer Spasmus [52]. Eine Hirnstammaffektion trat laut Kremer *et al.* bei 31,4% der untersuchten Probanden auf [62]. Am häufigsten manifestierte sich dies durch Okulomotorikstörungen und Juckreiz [62]. Gehörverlust, faziale Paresen und Trigeminusneuralgien traten jeweils bei 2,5% auf [62]. Selten wurde eine Hirnstammläsion durch eine Ataxie oder Schwindel symptomatisch [62].

---

#### **1.1.4.4 Symptomatische Narkolepsie oder akutes diencephalisches Syndrom**

Läsionen, die im Bereich des dritten Ventrikels oder des Aquäduktes liegen, können den Thalamus, Hypothalamus und die anterioren Anteile des Mittelhirns miteinbeziehen [61]. Die meisten Läsionen sind dabei asymptomatisch [61]. Eine symptomatische Narkolepsie ist geprägt durch eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit. Es existieren in der Literatur einige Fallbeschreibungen von Patienten, die neben der symptomatischen Narkolepsie andere diencephalische Syndrome entwickelten. Dazu gehört ein Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons, Hypothermie, Hypotension, Hypersomnie, Fettleibigkeit, Hypothyreose, Hyperprolaktinämie, sekundäre Amenorrhö, Glaktorrhö und Verhaltensänderungen [61, 64].

#### **1.1.4.5 Weitere Symptome**

Ein weiteres Symptom der NMOSD kann ein neuropathischer Juckreiz sein [65]. Es wurden darüber hinaus wenige Fälle publiziert, bei welchen die Erkrankung durch psychische Syndrome, wie der Katatonie, Depressionen oder Enzephalopathie manifest wurde [66]. Eine moderate bis ausgeprägte Depression wurde bei 28% der NMOSD Patienten in einer multizentrischen Studie mit 71 Probanden festgestellt [67]. Daneben leiden viele Patienten unter neuropathischen Schmerzen [4, 67]. Auch kognitive Einbußen mit Einschränkungen der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses können bei NMOSD auftreten [68].

#### **1.1.5 Diagnostik**

##### **1.1.5.1 Diagnosekriterien der NMOSD**

Die Diagnose von NMOSD wird nach Klinik, Bildgebung und serologischem AAK Nachweis nach den seit 2015 geltenden Diagnosekriterien gestellt („*International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders*“, [45]). Tabelle 1 gibt einen Überblick über diese Diagnosekriterien einer NMOSD.

<p><b>Diagnose Kriterien für NMOSD mit anti-AQP4-AK</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mindestens ein klinisches Kernsymptom</li> <li>2. <b>Und</b> positiver anti-AQP4-AK Nachweis</li> <li>3. <b>Und</b> Ausschluss anderer Erkrankungen</li> </ol>
<p><b>Diagnose Kriterien für NMOSD ohne anti-AQP4-AK oder unbekanntem AK-Status</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mindestens zwei Kernsymptome bei einem oder mehreren Schüben, unter Einhaltung aller folgenden Kriterien:             <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) Wenigstens ein Kardinalsymptom muss eine NNO, akute Myelitis mit LETM oder ein Area-Postrema-Syndrom gewesen sein</li> <li>(b) räumliche Dissemination (zwei oder mehr verschiedene Kernsymptome)</li> <li>(c) Erfüllen zusätzlicher MRT-Kriterien (Tabelle 2)</li> </ol> </li> <li>2. <b>Und</b> kein Nachweis von anti-AQP4-AK oder unbekannt</li> <li>3. <b>Und</b> Ausschluss anderer möglicher Erkrankungen</li> </ol>

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien der NMOSD nach Wingerchuk [45]

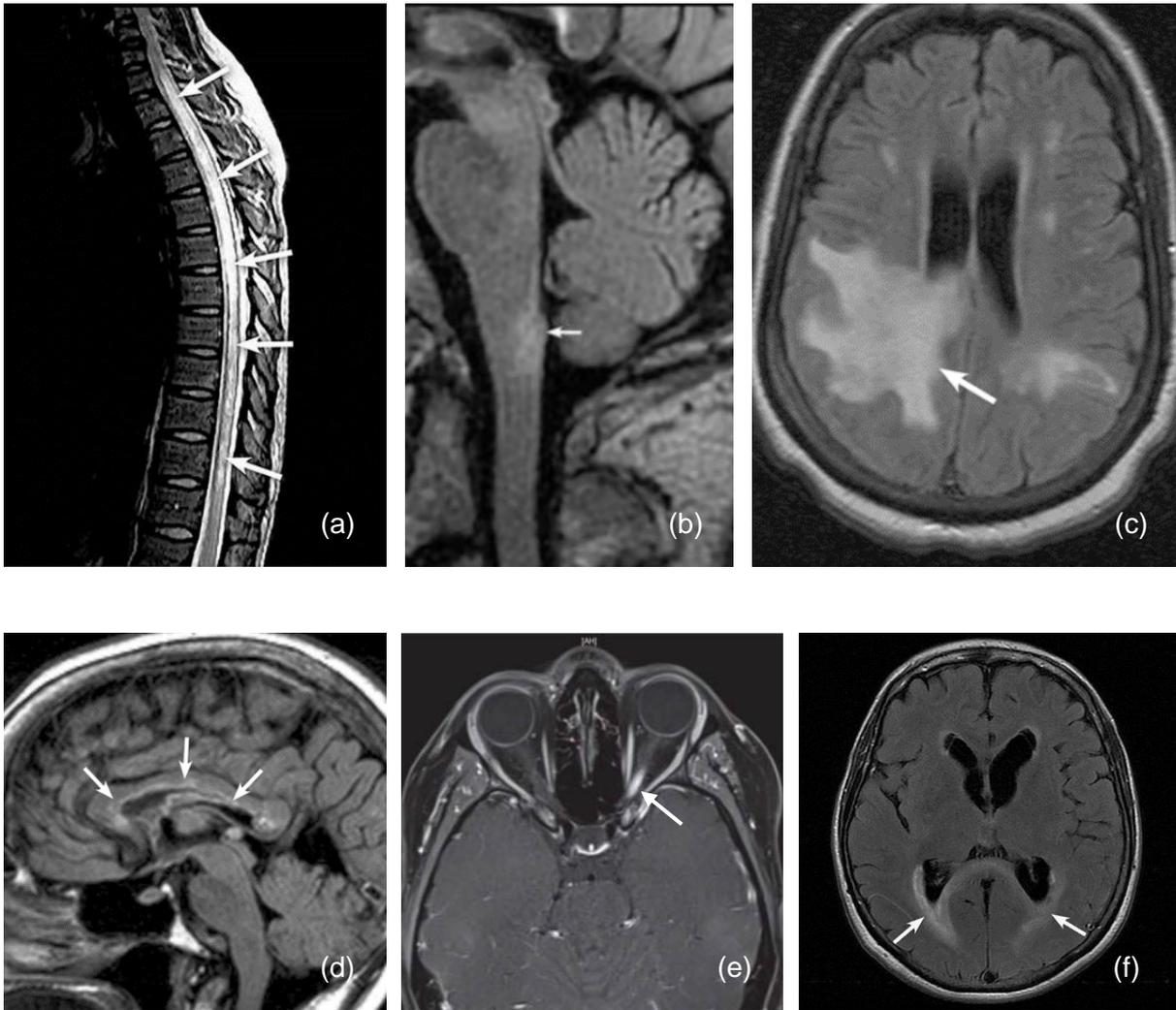
Dabei müssen vor Diagnosestellung mögliche Differenzialdiagnosen, die das klinischen Bild einer NMOSD imitieren könnten, ausgeschlossen werden [45]. Es gelten unterschiedliche Kriterien für NMOSD mit und ohne nachweisbaren anti-AQP4-AK beziehungsweise unbekanntem AK-Status [45]. Der serologische Nachweis von anti-AQP4-AK im Blutserum gelingt dabei am sichersten mit einem Zell-basiertem Assay [69]. Um die Diagnose einer NMOSD mit anti-AQP4-AK stellen zu können, muss neben dem serologischen Nachweis der AAK mindestens ein klinisches Kernsymptom zutreffen. Diese beinhalten eine NNO, akute Myelitis, das Area-postrema-Syndrom, ein akutes Hirnstammsyndrom, eine symptomatische Narkolepsie oder akute diencephalische Syndrome sowie symptomatische cerebrale Syndrome mit dem bildgebenden Nachweis von NMOSD typischen Läsionen [45]. Um eine NMOSD bei unbekanntem AAK-Status oder negativem Ergebnis zu diagnostizieren, müssen mindestens zwei Hauptsymptome bei einem oder mehreren Schüben auftreten [45]. Davon muss wenigstens ein Symptom eine NNO, eine akute Myelitis mit LETM oder ein Area-postrema-Syndrom sein [45]. Diese Kernsymptome müssen mittels cerebraler MRT (cMRT) oder spinaler MRT (sMRT)-Bildgebung objektivierbar sein und werden im nächsten Abschnitt ausführlicher beschrieben (Tabelle 2). Zusätzlich muss eine räumliche Dissemination vorliegen, durch beispielsweise zwei oder mehr verschiedene Hauptsymptome [45].

<b>sMRT</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. LETM Läsionen: <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) Verstärktes Signal über <math>\geq</math> drei vertebrale Segmente</li> <li>(b) Dominante zentrale Ausprägung der Rückenmarksläsionen</li> <li>(c) KM-Anreicherung der Läsionen</li> </ol> </li> <li>2. Andere Charakteristika, die auftreten können: <ol style="list-style-type: none"> <li>(a) Rostrale Extension der Läsionen bis zum Hirnstamm</li> <li>(b) Rückenmarksschwellung</li> </ol> </li> </ol>
<b>cMRT</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. NNO: Verstärktes Signal oder KM-anreicherung des N. opticus/Chiasma opticum unilateral/bilateral</li> <li>2. Läsionen der dorsalen Medulla oblongata, vor allem der <i>Area postrema</i></li> <li>3. Läsionen im Hypothalamus, Thalamus</li> <li>4. Große, konfluierende, subkortikale/tiefe Läsionen der weißen Substanz, unilateral/bilateral</li> <li>5. Lange, diffuse, heterogene oder ödematöse Läsionen des Corpus Callosum</li> <li>6. Lange Läsionen des Tractus corticospinalis, unilateral/bilateral</li> <li>7. Extensive periependymale Läsionen, häufig mit KM-anreicherung</li> </ol>

**Tabelle 2:** Diagnosekriterien der Bildgebung bei NMOSD [45]

### 1.1.5.2 MRT Bildgebung bei NMOSD

Typische entzündliche NMOSD Läsionen in der MRT präsentieren sich als T2-hyperintense oder Kontrastmittel (KM)-aufnehmende Bereiche [45]. Bei einer NNO (Abbildung 5e), der eine NMOSD zugrunde liegt, zeigen sich lange Läsionen und eine Beteiligung der posterioren Anteile der Sehnerven [45]. Klassischerweise zeigen Myelitiden bei NMOSD in der sMRT eine extensive longitudinale Ausbreitung, über  $\geq$  drei aufeinanderfolgende Wirbelsegmente, in manchen Fällen bis hin zum Hirnstamm (Abbildung 5a) [45]. In der axialen, spinalen Darstellung fällt eine dominante zentrale Ausprägung der Läsionen auf [45]. Zusätzlich kann eine begleitende Schwellung des Rückenmarks auftreten [45]. Eine, der akuten Myelitis folgende, Atrophie kann meist ebenfalls bildgebend dargestellt werden [45]. In der cMRT sind die Läsionen vor allem in der dorsalen Medulla oblongata (Abbildung 5b), diffus konfluierend in der weißen Substanz, subkortikal oder tief (Abbildung 5c), im Thalamus, Hypothalamus, im Corpus Callosum (Abbildung 5d), entlang des Tractus corticospinalis und periependymal (Abbildung 5f) lokalisiert [45].



**Abbildung 5:** Typische Läsionen in der MRT bei NMOSD (a) LETM. (b) Läsion der Medulla oblongata, mit Area-Postrema-Syndrom (c) Diffuse Läsionen in der weißen Substanz (d) Läsionen des Corpus callosum (e) NNO (f) Periependymale Läsionen(a)-(d), (f) [45] (e) [70]

### 1.1.5.3 Liquordiagnostik bei NMOSD

Die Liquordiagnostik ist nicht obligat zur Diagnosestellung, eignet sich jedoch um mögliche Differenzialdiagnosen abzugrenzen. Während eines Schubs findet sich häufig eine Pleozytose, die gewöhnlich mild ausgeprägt ist, jedoch teilweise auch  $>50/\mu\text{l}$  betragen kann und prädominant eosinophile und neutrophile Granulozyten aufweist [22, 28, 45]. OKB lassen sich selten nachweisen und sind meist nicht persistierend [22, 28, 45, 71].

### 1.1.5.4 Weitere Biomarker bei NMOSD

Das Zytoskelett der Astrozyten wird geformt aus intermediären Filamenten, Mikrotubuli und Mikrofilamenten [72]. Der Hauptbestandteil der intermediären Filamenten ist dabei das saure,

---

fibrilläre Glia Protein (GFAP) [72-74]. Das Protein spielt eine Rolle bei der Aggregation, Vernetzung und Teilung der intermediären Filamente [74, 75]. Aufgrund der Spezifität für Astrozyten zählt GFAP außerdem zu den wesentlichen Proteinen, um diese im Gehirn mittels Immunofluoreszenz zu identifizieren [74, 76]. In der Retina exprimieren astrozytäre Müller Zellen GFAP [77]. Erhöhte GFAP Konzentrationen in Liquor und Serum sind somit am ehesten auf Astrozytenschäden und die darauffolgende Freisetzung von GFAP zurückzuführen [72, 74, 78, 79]. Quantitative Messungen von GFAP erfolgen üblicherweise mittels eines Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), Radioimmunoassay, Massenspektrometrie oder durch Fluoreszenz basierendem Multiplexing mit single molecule arrays (Simoa) [74]. Simoa GFAP Assays finden in den neueren Publikationen häufig Anwendung, da sich hochsensitive GFAP-Messung auch im Serum erlauben [79-81]. Während akuten Exazerbationen zeigen NMOSD Patienten häufig erhöhte GFAP Konzentrationen im Serum (sGFAP), die mit der klinischen Beeinträchtigung und paraklinischen radiologischen Befunden korrelieren und unter Immuntherapien oft rückläufig sind [78, 79, 81, 82]. Des Weiteren zeigte sich ein Unterschied beim Vergleich von NMOSD gegenüber MS Patienten: NMOSD Erkrankte zeigen dabei deutlich höhere GFAP Konzentration als MS Patienten, was deren differenzialdiagnostische Unterscheidung erleichtern könnte [78]. Höhere Konzentrationen an sGFAP korrelierten darüber hinaus mit einer kürzeren Periode bis zur nächsten Exazerbation bei anti-AQP4-AK positiver NMOSD, so dass die Analyse von sGFAP von prognostischer Bedeutung sein könnte [81]. Somit lässt sich sGFAP als Biomarker für zukünftige Krankheitsaktivität, Schwere und zur Therapiekontrolle diskutieren [78-81]. Aufgrund genannter Zusammenhänge kann GFAP demnach als Biomarker für Astrozytopathien, zu welchen NMOSD gezählt werden, herangezogen werden [74].

### **1.1.6 Therapie**

Die Therapie bei NMOSD besteht im Wesentlichen aus einer Schubtherapie, einer immunmodulatorischen Therapie und einer symptomatischen Therapie [28, 50].

#### **1.1.6.1 Schubtherapie**

Die Initialtherapie des Schubs besteht in einer frühzeitigen intravenösen Behandlung mit hochdosierten Steroiden [28, 83]. Unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe erfolgt an fünf aufeinander folgenden Tagen die Gabe von 1g Methylprednisolon täglich [28, 83]. Im Anschluss kann ein orales Ausschleichen der Steroidtherapie folgen [28, 83]. Bei unzureichendem therapeutischem Ansprechen auf eine Hochdosis-Steroidtherapie ist eine Plasmapherese oder Immunadsorption mit fünf bis sieben Zyklen indiziert [28, 50, 83]. Insbesondere wenn

Patienten bei früheren Schüben ein gutes Ansprechen auf eine Apheresetherapie gezeigt haben, kann die Plasmapherese oder Immunadsorption auch als Ersttherapie eines Schubs erfolgen [28]. Sowohl die Steroidtherapie als auch die Apheresetherapie können bei Bedarf eskaliert werden [50, 83]. Auch die Ergänzung einer Apheresetherapie unter noch laufender Steroidtherapie kann bei klinischer Verschlechterung erwogen werden [28].

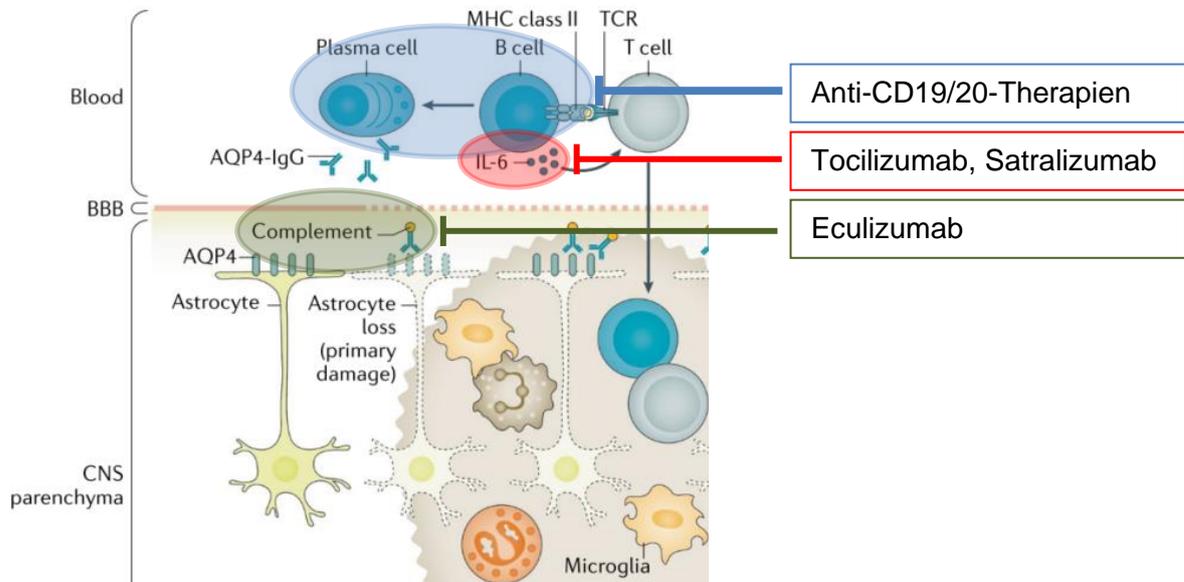
### 1.1.6.2 Immunmodulatorische Therapie

Von großer Bedeutung ist bei NMOSD insbesondere eine schubvorbeugende Therapie (vgl. 1.1.4.). Diese sollte nach sicherer Diagnosestellung bereits nach dem ersten Schub begonnen werden [28, 84]. Bei Diagnosestellung und Initiierung einer Immuntherapie sowie bei einem Wechsel der Therapie ist aufgrund unterschiedlicher Wirklatenz der immunmodulatorischen Therapeutika zusätzlich eine überlappende Gabe von oralen Steroiden in absteigender Dosierung über drei bis sechs Monate sinnvoll, um weitere Schübe zu verhindern (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d) [28]. Neben unspezifischen Immunsuppressiva wie *Azathioprin* oder *Cyclophosphamid* kommen hierfür B-Zell-depletierende monoklonale AK, Interleukin 6 (IL-6) -Blocker oder AK gegen Bestandteile des Komplementsystems in Frage, wobei nur ein Teil der Substanzen zur Behandlung der NMOSD zugelassen ist und andere als Off-Label-Therapie zum Einsatz kommen [28]. Einen Überblick über die therapeutischen Ansatzpunkte bei NMOSD bietet Abbildung 6.

Relevant zur Therapieplanung sind rezente Krankheitsaktivität sowie der Anti-AQP4-AK Serostatus von NMOSD Patienten [28]. Die aktuell gültigen Leitlinien empfehlen bei seropositiver NMOSD als Erstlinientherapie einen zeitnahen Therapiebeginn mit *Rituximab* (Off-label; Mittel der Wahl nach erstem Schub) oder *Eculizumab* (On-label; zugelassen ab dem zweiten Schub) [28]. Auch die im Jahr 2021 zugelassenen monoklonalen AK *Satralizumab* (On-label, IL-6 AK) sowie *Inebilizumab* (On-Label, CD19-AK) kommen für die Initialtherapie der seropositiven NMOSD ab dem ersten Schub in Frage [28]. Im Falle einer anhaltenden Schubaktivität sind abhängig von der Vortherapie Wechsel auf die Substanzen *Eculizumab* (On-label), *Satralizumab* (On-label), *Inebilizumab* (On-label), *Rituximab* (Off-label), *Tocilizumab* (Off-label) oder Kombinationstherapien der meisten genannten Substanzen, mit Ausnahme von *Inebilizumab*, angezeigt [28].

Zur Immuntherapie der seronegativen NMOSD sind derzeit keine Wirkstoff zugelassen, so dass nur off-label Therapien zur Verfügung stehen [84]. Die aktuell gültigen Leitlinien empfehlen eine Primärtherapie mit *Rituximab*, bei mildem Erkrankungsverlauf sind auch Therapieveruche mit *Azathioprin* oder *MMF* möglich [28]. Im Falle einer anhaltenden Schubaktivität sind abhängig von der Vortherapie Wechsel auf *Rituximab* oder *Tocilizumab* (falls Vortherapie mit

*Azathioprin, MMF*) oder *Tocilizumab, Azathioprin* oder *MMF* (falls *Rituximab*-Vortherapie) angezeigt [28]. Bezüglich genauer Dosierungsschemata, Nebenwirkungsspektren und Interaktionen sei an dieser Stelle auf die jeweiligen Fachinformationen verwiesen.



**Abbildung 6:** Ansatzpunkte immunmodulatorischer Therapien bei NMOSD [4, 28]

### 1.1.6.3 Symptomatische Therapie

Hier spielen nicht nur medikamentöse, sondern vor allem nicht medikamentöse Maßnahmen wie beispielsweise Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Psychotherapie, neuropsychologische Therapie und psychosoziale Betreuung, einschließlich Selbsthilfe, eine wichtige Rolle [28]. Teil der symptomatischen Therapie ist auch die Hilfsmittelversorgung, die multimodale Rehabilitation und die Palliativversorgung [28]. Bei Vorliegen einer funktionell beeinträchtigenden Spastik kann zudem eine medikamentöse Therapie mit Antispastika, wie *Baclofen*, *Tizanidin* oder bei Unverträglichkeit sowie Wirkungslosigkeit genannter Wirkstoffe *Cannabinoide* versucht werden [28]. Bei fokaler Spastik kann zudem eine invasive Therapie mit *Botulinumtoxin A* Anwendung finden [28]. Bei Gangstörungen ist ein ergänzender Therapieversuch mit *Fampiridin* empfohlen [28]. Im Falle einer einschränkenden Ataxie steht vor allem die gezielte Physio- und Ergotherapie im Vordergrund. Eine ergänzende medikamentöse Behandlung kann vor allem den Tremor beeinflussen (*Propranolol*, *Primidon*, *Topiramaten* oder *Botulinumtoxin A*) [28]. Ein Nystagmus kann symptomatisch mit *Gabapentin*, *Memantin*, *Baclofen* oder auch *Fampiridin* behandelt werden [28]. Medikamente der ersten Wahl zur Therapie von chronischen

neuropathischen Schmerzen sind *Gabapentin*, *Pregabalin*, *Duloxetin* und trizyklische Antidepressiva [28]. Weitere symptomatische Therapien sowie Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind den aktuellen Leitlinien und der Fachinformation zu entnehmen [28].

### 1.1.7 Prognose

Im Zuge der NMOSD kommt es zu wiederkehrenden Erkrankungsschüben und es ist aktuell unklar, ob auch eine Schub-unabhängige Erkrankungsprogression vorliegt. Die meisten epidemiologischen Studien zum natürlichen Erkrankungsverlauf von NMOSD-Patienten legen eine mit der Erkrankungsdauer rückläufigen Schubaktivität nahe. Eine schwedische Kohorte berichtete den mittleren Abstand von klinischer Erstmanifestation und zweiten Schub auf 1,42 Jahre [85]. Im Zuge einer Krankheitsdauer von 12 Monaten kommt es zu einem konsekutiven Anstieg des EDSS um 0,65 bis 1,0 Punkte [53]. Eine serbische Kohorte demonstrierte das Erreichen eines EDSS (siehe Abbildung 4) von 4 Punkten bei 58,5% der Patienten innerhalb eines Zeitraums von 6,5 Jahren [86]. Ein EDSS von 6,0 Punkten wurde von 48,6% innerhalb eines medianen Zeitraums von 11,9 Jahren erreicht [55, 86].

Nicht selten stellt sich im Zuge der NMOSD eine schwerwiegende Visusminderung ein. In einer karibischen Studie zeigten 68,8% der Patienten eine einseitige sowie 47,9% eine beidseitige, ausgeprägte Visusminderung [87]. 68% der Patienten waren im Median nach 9,5 Jahren erblindet [87].

Auch kann die NMOSD mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Im Zuge der NMOSD versterben zwischen 3,3% [85] und 9,5% der Patienten an einer NMOSD [86]. Als Haupttodesursache liegt oft eine respiratorische Insuffizienz vor [86, 88]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag dabei retrospektiv bei einer Krankheitsdauer von 5 Jahren bei 98,6%, von 15 Jahren bei 82,7% und bei 20 Jahren bei 63,0% [86]. In einer chinesischen Kohorte wurde eine Mortalität von 4,2% beschrieben mit sekundären Infekten als im Vordergrund stehende Todesursache [89]. Als prognostische Faktoren für eine längere Überlebenszeit wurden junges Alter, geringes Alter bei Erstmanifestation, eine kurze Dauer von Erstmanifestation zu Therapiebeginn mit einer immunmodulatorischen Therapie, Area-Postrema Symptome als Erstmanifestation und ein langes Zeitintervall von Beginn der Erkrankung bis zum Erreichen eines EDSS von 7,0 Punkten identifiziert [86, 89].

---

## 1.2 Multiple Sklerose

### 1.2.1 Definition

Die MS ist eine chronische, immunvermittelte Erkrankung, die sich im gesamten ZNS manifestiert. Sie geht mit einer autoimmunologischen Entzündungsreaktion gegen Oligodendrozyten und Bestandteile der Myelinscheiden einher, was sekundär zur Schädigung von Axonen führt. Wie die NMOSD zeigen Patienten Entzündungsherde im Bereich des ZNS, die sich anhand der Morphologie und Verteilung jedoch meist von der NMOSD unterscheiden [90].

### 1.2.2 Epidemiologie

Erste Symptome manifestieren sich überwiegend zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, wobei anzunehmen ist, dass stumme Herde bereits 10 Jahre früher auftreten könnten [10]. Frauen erkranken durchschnittlich zwei bis dreimal häufiger als Männer [10, 91]. Weltweit leben etwa 2,8 Millionen Menschen mit einer MS [91]. Die Erkrankungshäufigkeit unterliegt einem geographischen Nord-Süd-Gefälle [10]. Mit einer wachsenden Entfernung vom Äquator nimmt die Erkrankungshäufigkeit auf der Nordhalbkugel zu [10]. In Deutschland leiden etwa 200.000 bis 220.000 Menschen an einer MS (Prävalenz 289 pro 100.000 Personen) [50, 92, 93]. Die Inzidenz liegt bei etwa 11 Neuerkrankten pro 100.000 Einwohnern und Jahr in Deutschland [50].

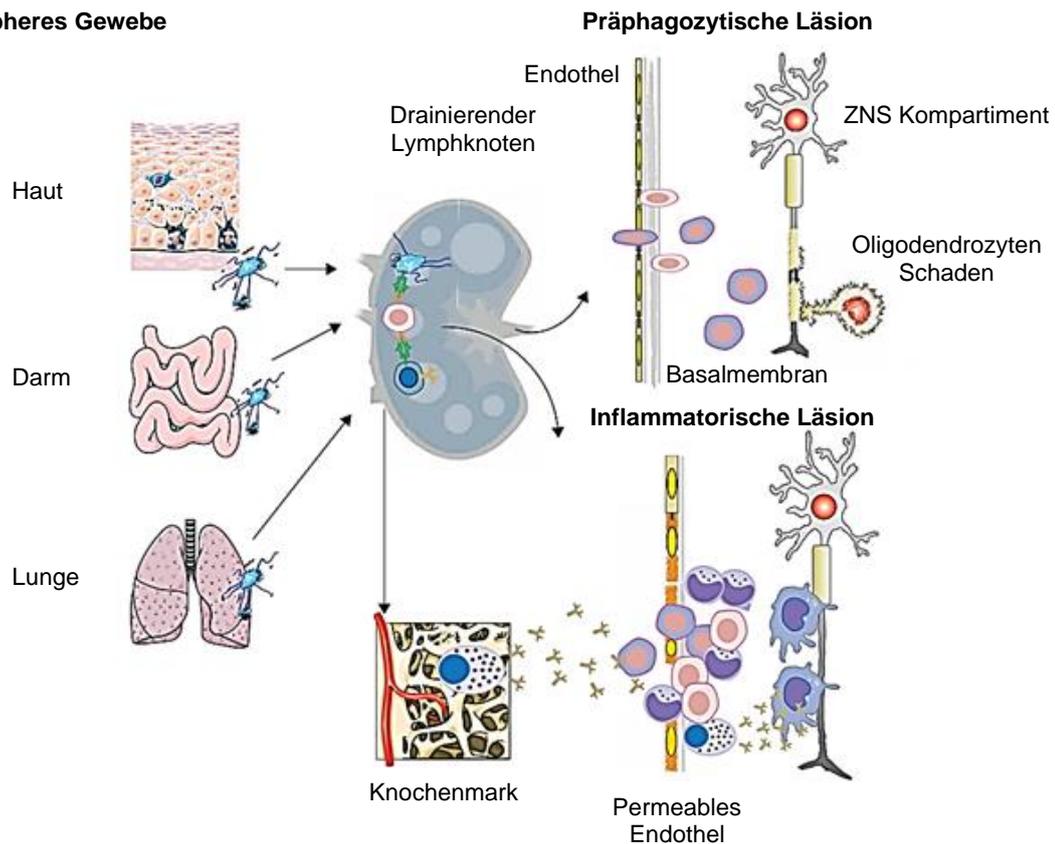
### 1.2.3 Pathophysiologie

Die Entwicklung einer MS wird als multifaktorielles Geschehen mit mehreren Einflussfaktoren gesehen. Dazu gehören eine genetische Prädisposition, epigenetische Veränderungen, Umweltfaktoren, bestimmte Infektionen und Risikofaktoren [94-98]. Beispiele für den Einfluss von Umweltfaktoren sind die Exposition von Sonnenlicht und damit einhergehend höhere Vitamin D Spiegel, die das Risiko an einer MS zu erkranken verringern [99, 100]. Die Infektion mit dem Epstein-Barr Virus (EBV) und Nikotinkonsum erhöhen dagegen am ehesten durch eine Aktivierung des Immunsystems die Wahrscheinlichkeit eine MS zu entwickeln [101, 102]. In einer groß angelegten, longitudinalen Analyse hatte lediglich ein MS Patient (801 untersuchte Patienten mit MS) einen seronegativen Status hinsichtlich einer EBV Infektion zum letzten Zeitpunkt der Untersuchung, so dass eine EBV Infektion als führender Grund zur Entwicklung einer MS diskutiert wurde [103]. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Infektion mit EBV das Risiko an einer MS zu erkranken um das 32-fache erhöhte und im Median fünf Jahre nach Infektion die Erstdiagnose gestellt wurde [103]. Des Weiteren gibt es Anzeichen, dass das Mikrobiom des Gastrointestinaltrakts mit dem ZNS interagiert und darüber Einfluss auf in-

flammatorische Prozesse nimmt [104]. Darüber hinaus ist eine Übergewichtigkeit in der Kindheit und jungen Adoleszenz, vor allem bei Frauen, ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer MS [105].

Die genaue Pathophysiologie der MS ist bisher nicht geklärt. Eine Hypothese geht von einer peripheren Sensibilisierung und Aktivierung des Immunsystems gegen ZNS-Antigene aus [106, 107] (Abbildung 7). AG-präsentierende Zellen kommen in Kontakt mit Pathogenen in der Peripherie und aktivieren in der Peripherie das adaptive Immunsystem [108-110]. Es kommt zur Proliferation von T-Lymphozyten im lymphatischen Gewebe [106]. Einige wenige aktivierte Lymphozyten invadieren als Pionierzellen direkt das ZNS, proliferieren lokal und verursachen lokal eine Entzündungsreaktion [106, 111]. Diese T-Helferzellen (Th-Zelle)-1 setzen vor allem im perivaskulären Raum proinflammatorische Zytokine frei und schaffen damit ein entzündliches Milieu [106]. Die chemischen Signale der Zellen in den wachsenden Läsionen verstärken die lokale Immunreaktion und locken weitere Immunzellen, wie AK-produzierende Plasmazellen und Monozyten an, so dass ein ausgeprägtes inflammatorisches Infiltrat entsteht [106]. Auch B-Lymphozyten nehmen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung inflammatorischer Läsionen ein. Durch die Interaktion zwischen B- und T-Lymphozyten proliferieren die B-Lymphozyten und reifen zu AK-produzierenden Plasmazellen heran, die ins Knochenmark oder entzündetes Gewebe migrieren [106]. Akkumulieren die Plasmazellen im ZNS, so könnten sie AK gegen ein bisher unbekanntes Oberflächen-AG auf Gliazellen oder Myelinscheiden produzieren, aktivieren durch deren AK-AG Bindung das Komplementsystem was letztendlich zur Dysfunktion der genannten Strukturen führen könnte [106, 112-114]. Darüber hinaus wandern während eines Schubs Monozyten aus dem Blut in das ZNS ein und die Mikroglia des ZNS werden aktiviert [106]. Beide Zellarten interagieren mit dem adaptiven Immunsystem, können jedoch ebenso selbst neuroinflammatorische Gewebeschäden verursachen [106]. Proinflammatorische und immunregulatorische Subpopulationen der Makrophagen sowie Mikroglia wirken aktiv bei der Inflammation und Gewebsdestruktion mit, fördern aber auch die Elimination von Entzündung und die Wiederherstellung von Geweben im Anschluss an einen Schub, induzieren also eine Remyelinisierung von Läsionen [106, 115, 116].

## Peripheres Gewebe

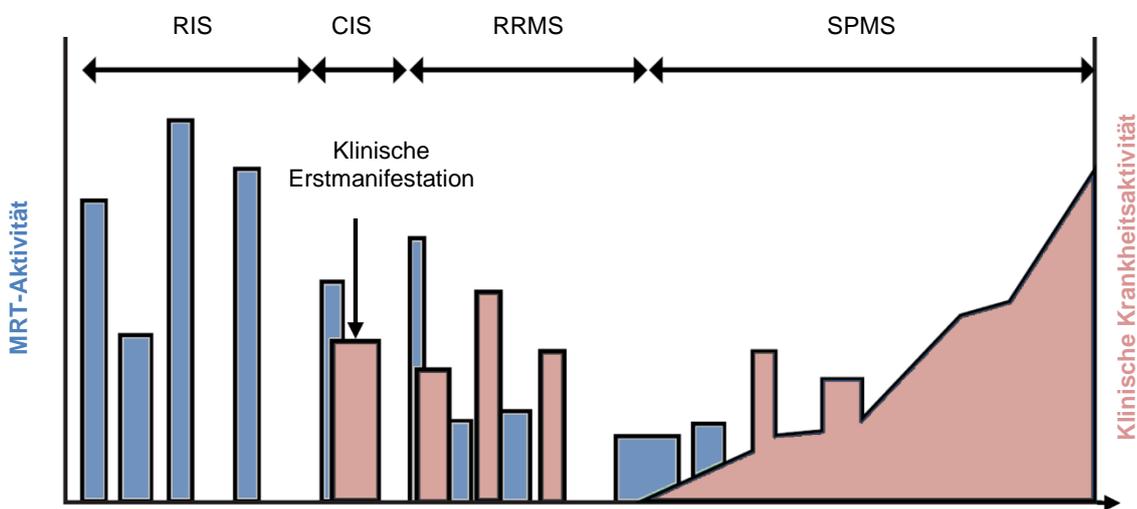


**Abbildung 7:** Pathophysiologie der RRMS [106]

### 1.2.4 Symptomatik und klinischer Verlauf

Erste Symptome sind häufig visueller Natur (49%), gefolgt von Bewegungsstörungen (43%), sensorischen Beeinträchtigungen (41%), Koordinationsstörungen (23%) und seltener Inkontinenz (10%) und neuropsychologische Symptome (4%)[117]. Mit fortschreitender Krankheitsdauer zeigten alle untersuchten Beschwerden eine deutlich zunehmende Prävalenz [117]. Neben Blasenfunktionsstörungen, an denen 20% der Patienten litten, treten Stuhlinkontinenz und Sexualfunktionsstörungen auf [10, 50]. Ein weiteres häufiges Symptom ist die Fatigue, die von Abgeschlagenheit, Erschöpfung, Ermüdung und Energielosigkeit gekennzeichnet ist und in ungefähr 50% der Fälle auftrat [10, 50]. Im späteren Krankheitsverlauf sind außerdem kognitive Beeinträchtigungen, Demenz und psychische Veränderungen häufig, die sich als komplexes neuropsychologisches Syndrom mit Euphorie oder Depression äußern können [10]. Eine klinische Evaluation kann dabei durch das Erheben des EDSS erfolgen (vgl. 1.1.4 und Abbildung 4). Die MS manifestiert sich in unterschiedlichen Verlaufsformen (Abbildung 8). In 85% der Fälle beginnt die MS mit einem schubförmigen Verlauf, wobei in der Regel keine Progression in schubfreien Intervallen auftritt [50, 118]. Ein progredienter Verlauf

ist gekennzeichnet von einer Schub-unabhängigen, schleichend-progredienten, teils fluktuierenden klinischen Verschlechterung über einen Zeitraum von sechs bis 12 Monaten [50, 118]. Der primär chronisch progrediente Verlauf (primary-progressive MS, PPMS) zeigt von Beginn der Symptomatik diesen Verlauf und tritt bei 10-15% aller MS-Patienten seltener auf [50, 118]. Mögliche Frühmanifestationen sind das radiologisch isolierte Syndrom (radiologically isolated syndrome, RIS) und das klinisch isolierte Syndrom (clinically isolated syndrome, CIS). Geht die RRMS im Verlauf der Erkrankung in eine sekundär progrediente Form über, so wird von einer sekundär chronisch progredienten (secondary-progressive MS, SPMS) gesprochen [50]. Neueren Studien zur Folge entwickeln 6,4% der Patienten mit RRMS innerhalb von 10 Jahren eine SPMS und 24,2% innerhalb von 20 Jahren [119].



**Abbildung 8:** Verlauf der MS [120]

### 1.2.5 Diagnostik

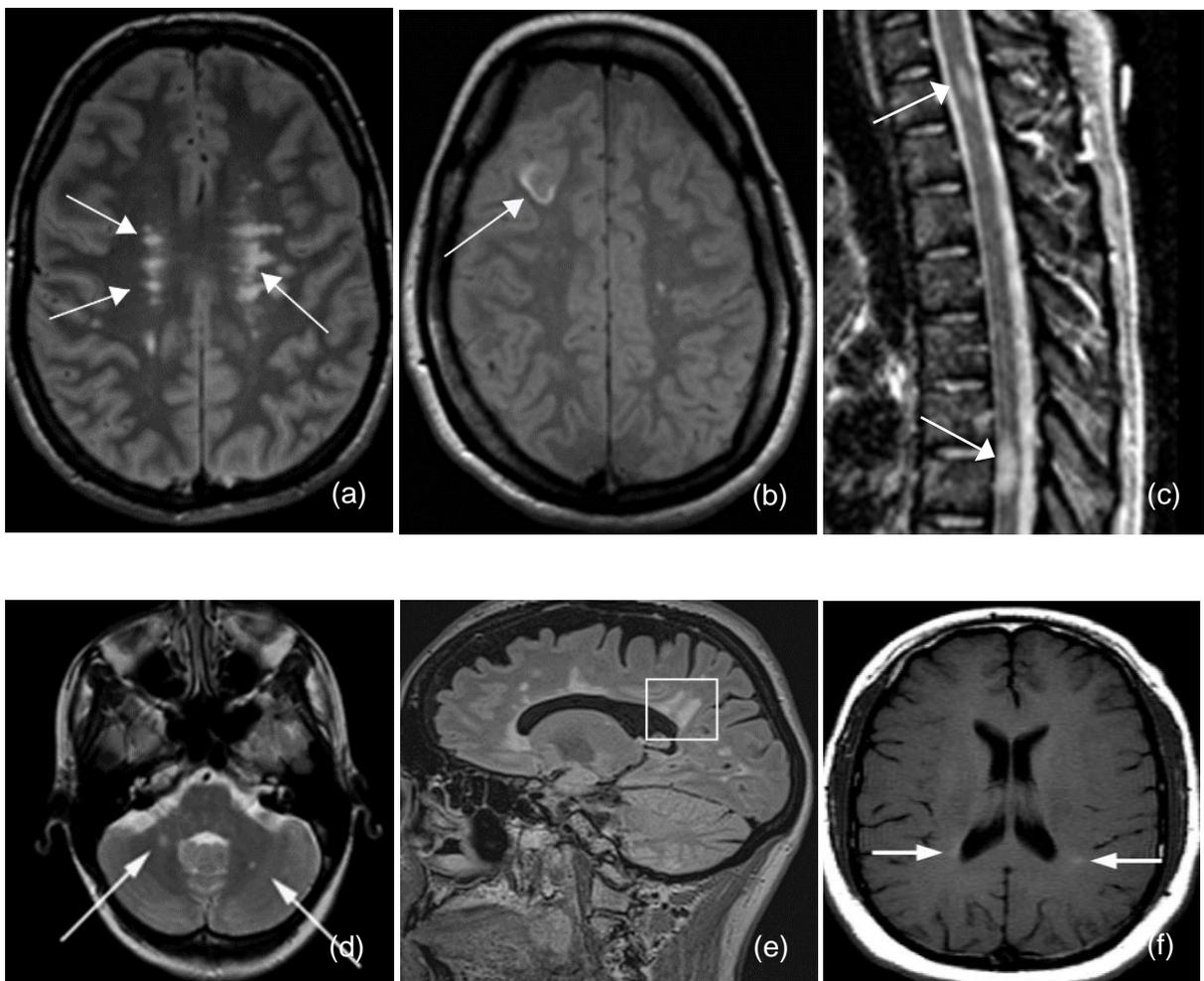
Die Diagnosestellung erfolgt bei der MS in einer Befundzusammenschau aus klinischer Untersuchung und technischer Zusatzdiagnostik. Zur Vereinheitlichung der Diagnosestellung finden die international gültigen McDonald Kriterien Anwendung (Tabelle 3) [28, 90, 121]. Bei jedem Patienten sollten eine cMRT und sMRT, Liquordiagnostik, serologische Untersuchungen und neurophysiologische Untersuchungen durchgeführt werden [28, 50].

#### 1.2.5.1 MRT Bildgebung bei MS

In der Bildgebung bei MS sind cMRT und sMRT essenziell zur Diagnosestellung, Ausschluss von Differentialdiagnosen und Verlaufskontrolle [50]. Die Läsionen stellen sich in der T2 Se-

quenz der MRT hyperintens (Abbildung 9c) dar [90]. Mit Hilfe von KM in der T1 Sequenz können Rückschlüsse über die Aktivität der Läsionen gezogen werden [50]. Bei 80% der akut neu aufgetretenen Läsionen liegt eine Schrankenstörung vor, weswegen lokal KM anreichert und ein Signalanstieg in der MRT sichtbar wurde (Abbildung 9b) [50]. Frische Läsionen reichern dabei in einem Zeitintervall von drei Wochen bis drei Monaten KM an [10].

Im Zuge der MS finden sich diese entzündlichen Läsionen an typischen Stellen (Tabelle 3) [90, 121]. Hierzu zählen die periventrikuläre, kortikale/juxtakortikale, infratentorielle und spinale Lokalisation (Abbildung 9) [28]. Spinal lokalisierte Läsionen sind charakterisiert durch eine exzentrische Lage mit einer kranio-kaudalen Ausdehnung über ein bis zwei Segmente [50, 121, 122]. Unabhängig der Kriterien zur Diagnosestellung finden sich zudem häufig balkenasoziierte Läsionen, die als „Dawson Fingers“ bezeichnet werden (Abbildung 9e) [50].



**Abbildung 9:** Typische Läsionen in der MRT bei MS Periventrikulär, FLAIR (b) Juxtakortikal, KM (c) Spinal, T2 (d) Infratentoriell, FLAIR (e) Dawson fingers, FLAIR (f) Periventrikulär, T1 (a)-(d) [123] (e) [124] (f) [125]

### 1.2.5.2 Liquordiagnostik bei MS

Liquordiagnostisch ist besonders der Nachweis von liquorspezifischen OKB zur Diagnosestellung relevant [28]. Das Reiber Diagramm bietet daneben die Möglichkeit zwischen einer intrathekalen IgG-Synthese und einer BHS-Störung zu differenzieren [126]. Dennoch ist die Bestimmung von OKB sensitiver und findet daher Anwendung in der zeitlichen Dissemination [28, 127]. Allgemein kann der Liquor bei MS eine leichte Pleozytose bis 50/ $\mu$ l, bei einem lymphozytären Zellbild mit einzelnen Plasmazellen und aktivierten Lymphozyten, zeigen [50]. Das genaue Zellbild des Liquors kann dabei durch eine Durchflusszytometrie analysiert werden. Mit Hilfe einer fluoreszenzaktivierten Zellanalyse (FACS) ist eine quantitative Bestimmung und Differenzierung von Immunzellen anhand ihrer unterschiedlichen Oberflächenproteine und -marker möglich [128]. Das Zellbild umfasste bei einer größeren Analyse vor allem CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten [128]. Darüber hinaus zeigten sich in absteigender prozentualer Verteilung CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, NK-Zellen, Monozyten und Plasmazellen [128]. Von Bedeutung ist außerdem die Kombination der AK gegen Masern, Röteln und Varizella Zoster, die vermehrt nachweisbar sein können und als MRZ-Reaktion bezeichnet werden [10, 129]. Bei Patienten mit CIS war eine MRZ-Reaktion im Liquor prädiktiv für die Konversion zur manifesten MS [50]. Die Liquor Diagnostik ist insbesondere zum Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen hoch relevant, untermauert die Diagnose und kann hinweisend auf die Prognose sein [50, 130].

### 1.2.5.3 Diagnosekriterien der MS

Die Diagnosekriterien nach McDonald sind tabellarisch in Tabelle 3 zusammengefasst. Von wesentlicher Bedeutung sind dabei die Kriterien der örtlichen und zeitlichen Dissemination [28, 90, 121]. Das Kriterium der örtlichen Dissemination ist erfüllt, wenn mindestens eine Läsion in der T2 Sequenz der MRT sichtbar ist, die in mindestens zwei der vier typischen Regionen lokalisiert ist (Swanton-Kriterien) [28, 121]. Die zeitliche Dissemination wird zusätzlich zu einem Schubereignis und Erfüllung der räumlichen Dissemination gefordert (Tabelle 3) [28, 121]. Beweisend hierfür sind ein zweiter klinischer Schub, das gleichzeitige Auftreten von KM aufnehmenden und nicht KM aufnehmenden Läsionen in der MRT, neue Läsionen beziehungsweise neue KM anreichernde Läsionen in einer Verlaufs-MRT unabhängig vom zeitlichen Abstand zur ersten Untersuchung und der Nachweis von OKB im Liquor [28, 121]. Das Erfüllen beider Kriterien ist zur Diagnosestellung nach McDonald obligat, wenn neben einem Schubereignis klinisch nur eine objektivierbare Läsion nachweisbar ist (Tabelle 3) [28, 121].

Anzahl Schübe	Anzahl klinisch objektivierbarer Läsionen	Zusätzlich erforderliche Kriterien für die Diagnose MS
≥ 2	≥ 2	Keine
≥ 2	1*	Keine
≥ 2	1	<b>Räumliche Dissemination</b> durch: ≥ 1 T2-hyperintense Läsion in ≥ 2 MS typischen Lokalisationen: periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, spinal
1	≥ 2	<b>Zeitliche Dissemination</b> durch: 1. Zweites klinisches Schubereignis <b>Oder:</b> Gleichzeitiges Auftreten von Gd-anreichernden und nicht anreichernden Läsionen <b>Oder:</b> Neue T2-hyperintense und/oder Gd-anreichernde Läsion in der follow-up MRT <b>Oder:</b> Nachweis von OKBs im Liquor
1	1	1. Räumliche Dissemination 2. Zeitliche Dissemination

\* und zusätzlich anamnestische Evidenz für stattgehabtes Schubereignis

**Tabelle 3:** Die 2017 McDonald Kriterien zur Diagnose einer RRMS [50, 121]

Um die Diagnose einer PPMS stellen zu können, muss eine Progression der Behinderung, unabhängig von Schubereignissen, über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr bestehen [28, 121]. Zusätzlich müssen zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein: Mindestens eine symptomatische oder asymptotische Läsion in der MRT in mindestens einer typischen zerebralen Region, zwei oder mehr spinale Läsionen, die ebenso asymptotisch sein können, oder der Nachweis von OKB im Liquor [28, 121].

Die Labordiagnostik dient vor allem der Abklärung alternativer Diagnosen, wie etwa anderen Autoimmunerkrankungen mit systemischer Beteiligung und wird entsprechend der Situation und möglicher Differentialdiagnosen im Umfang angepasst [50]. Auch die Neurophysiologie, mit der Bestimmung von evozierten Potenzialen, ist nicht obligat zur Diagnosestellung nach McDonald, kann aber zum Ausschluss Differentialdiagnosen herangezogen werden, beweisend für eine subklinische Krankheitsaktivität sein und demyelinisierende Läsionen bestätigen [28, 50].

## 1.2.6 Therapie

Zum aktuellen Zeitpunkt existiert keine kurative Therapie für MS. Wie bei der NMOSD strebt die Therapie die Linderung akuter Schubsymptome (Schubtherapie), die Reduktion der Erkrankungsaktivität sowie die Behandlung bleibender Beschwerden (symptomatische Therapie) an.

### 1.2.6.1 Schubtherapie

Mittel der ersten Wahl ist wie bei der NMOSD Methylprednisolon als intravenöse Hochdosis-Therapie mit 1g pro Tag unter Ulcus-, Osteoporose- und Thrombose-Prophylaxe für drei bis fünf Tage [28, 83, 131]. Ein orales Ausschleichen kann bei MS erwogen werden [28, 50]. Bei persistierender Ausfallssymptomatik kann erneut Methylprednisolon über drei bis fünf Tage, maximal zehn Tage, mit gegebenenfalls intensivierter Dosis verabreicht werden [28, 83]. Persistiert die Symptomatik nach weiteren 10-14 Tagen, so kann eine ultrahoch dosierte Steroidtherapie nötig sein und bei erneut persistierender Symptomatik oder Kontraindikationen eine Plasmapherese oder Immunadsorption in Erwägung gezogen werden [28, 83].

### 1.2.6.2 Immunmodulatorische Therapie

Eine Immuntherapie strebt eine Reduktion der Krankheitsaktivität an [10]. Die Immuntherapie sollte unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden ausgewählt werden [28]. Die Auswahl an Medikamenten für die Therapie einer RRMS basiert auf einer Einteilung von mildem beziehungsweise moderatem und hoch aktivem Verlauf [28]. Ein aktiver Verlauf besteht, wenn unter einem Wirkstoff der Wirksamkeitskategorie eins für milde/moderate RRMS dennoch ein Schubereignis auftritt oder sich innerhalb eines Jahres mindestens zwei Schübe entwickeln [28]. Die Immuntherapeutika werden anhand der Effekte auf die Reduktion der Schubraten in drei Kategorien eingeteilt (Tabelle 4) [28]. Für die milde/moderate Verlaufsform sollen zu Beginn vor allem Immuntherapeutika aus der Wirksamkeitskategorie eins eingesetzt werden (Tabelle 4) [28]. Dazu zählen neben *Glatirameracetat*, *Interferon-β 1a* und *Interferon-β 1b* auch *Dimethylfumarat* und *Teriflunomid* [28, 50, 131]. Der weiterentwickelte Wirkstoff *Diroximel-fumarat* mit vergleichbarer Wirksamkeit, jedoch geringeren gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde 2019 in den USA und 11/2021 durch die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen [28]. Tritt unter der Therapie mit einem Therapeutikum aus Wirksamkeitskategorie eins weiterhin entzündliche Aktivität auf, soll ein Wechsel zu Immuntherapeutika aus der Kategorie zwei oder drei stattfinden (Tabelle 4) [28]. Als Teil der Kategorie zwei kann das syn-

---

thetische Purinnukleosid-Analogen *Cladribin* eingesetzt werden, was eine prolongierte Depletion von CD4<sup>+</sup> und CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten und in geringerem Ausmaß B-Lymphozyten bewirkt [28, 131]. Die Schubrate wird dadurch um circa 55% reduziert [50, 131]. Auch *Fingolimod*, ein strukturelles Analogon des Sphingosin-1-Phosphats und funktioneller Antagonist am Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor (S1P), kann zum Einsatz kommen [28]. Die Schubrate wird mit *Fingolimod* um bis zu 60% reduziert [50]. *Ozanimod* ist ein selektiver Sphingosin-1-Phosphat-1- und Sphingosin-1-Phosphat-5-Rezeptor Antagonist und wird ebenfalls zur Wirksamkeitskategorie zwei gezählt [28]. Seit 05/2021 ist darüber hinaus *Ponesimod* ein weiterer S1P Modulator zugelassen [132]. In der Kategorie drei finden die humanisierten monoklonalen AK *Alemtuzumab*, *Natalizumab* und *Ocrelizumab* Anwendung [131, 133]. *Alemtuzumab* richtet sich gegen das Oberflächenprotein CD52, das von B- und T-Lymphozyten, sowie Monozyten, Makrophagen und eosinophilen Granulozyten exprimiert wird [28, 50, 131]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils soll *Alemtuzumab* aber nur bei Kontraindikationen gegen die anderen Medikamente in der Kategorie drei eingesetzt werden [28]. *Natalizumab* bindet das Adhäsionsmolekül  $\alpha$ 4-Integrin das von vielen Immunzellen exprimiert wird, aber vor allem von T- und B-Lymphozyten [28, 50, 131]. Der AK verhindert die Adhäsion von Immunzellen an der Gefäßwand und damit die Einwanderung von Lymphozyten in das ZNS, sowie die Entstehung neuer MS-Läsionen und die Expansion bereits bestehender [28, 50, 131]. Dadurch wird die Schubrate um 70% reduziert und eine Progressionsfreiheit bei mehr als 40% der Patienten erreicht [50]. Das Zielprotein von *Ocrelizumab* ist, wie das von *Rituximab* (1.1.6) (*Off-label*) und *Ofatumumab* das Oberflächenprotein CD20, das vor allem von B-Lymphozyten exprimiert wird [28, 131]. Die Bindung führt zur Phagozytose und damit Depletion von unreifen und reifen B-Lymphozyten, eliminiert jedoch weder reife Plasmazellen, noch frühe Vorstufen von B-Lymphozyten [28, 131]. Experimentelle Verfahren, wie die autologe Stammzelltransplantation, sind Therapie der dritten Wahl und bisher im Rahmen von Studien möglich [28, 131]. Bei SPMS kann eine Therapie mit *Cladribin*, CD20-AK, *Siponimod*, *Ponesimod* nachrangig *Betainterferonen* oder in Ausnahmefällen *Mitoxantron* evaluiert werden (Tabelle 4) [28, 131, 133]. Eine PPMS kann mit *Ocrelizumab* oder *Rituximab* (*Off-label*) behandelt werden, was statistisch zu einem geringeren Fortschreiten der Behinderung und zu weniger Auffälligkeiten in der MRT geführt hat (Tabelle 4) [28, 131, 134]. Generell sollte MS Patienten eine ausgewogene Ernährung, Nikotinverzicht sowie das Vermeiden von Übergewicht nahegelegt werden und der Vitamin D Spiegel auf Normwerten gehalten werden [28].

<b>CIS</b>	Glatirameracetat Interferon-β 1a Interferon-β 1b		
<b>RRMS</b>	Kategorie 1: β-Interferone Dimethylfumarat Diroximelfumarat Glatirameracetat Teriflunomid	Kategorie 2: Cladribin Fingolimod <sup>2</sup> Ozanimod Ponesimod	Kategorie 3: Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab Ofatumumab
<b>SPMS</b>	Mit aufgesetzten Schüben: Cladribin Interferon-β Ocrelizumab Ponesimod Rituximab ( <i>Off-label</i> ) Siponimod	Ohne aufgesetzte Schübe: Mitoxantron	
<b>PPMS</b>	Ocrelizumab Rituximab ( <i>Off-label</i> )		

**Tabelle 4:** Verlaufsmodifizierende Therapieoptionen bei MS. Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie eins mit einer relativen Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30-50%. Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie zwei mit einer relativen Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50-60%. Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie drei mit einer relativen Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von > 60% [28, 84].

### 1.2.7 Prognose

Je nach Lokalisation der Demyelinisierungsherde treten irreversible neurologische Schäden auf, deren Auswirkungen und Folgen anhand des EDSS eingeordnet werden können [54]. Älteren Studien zu Folge wird im Durchschnitt ein EDSS Score von 4 Punkten (Abbildung 4) nach 8 Jahren erreicht [50]. Ein EDSS von 6 Punkten wird im Mittel nach 20 Jahren und ein EDSS von 7 Punkten nach 30 Jahren erreicht [50]. Aufgrund der während der letzten 10 Jahre revolutionierten Therapiemöglichkeiten ist bei heutigen Patienten unter suffizienter Immuntherapie jedoch eine deutlich günstigere Prognose anzunehmen.

## 1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

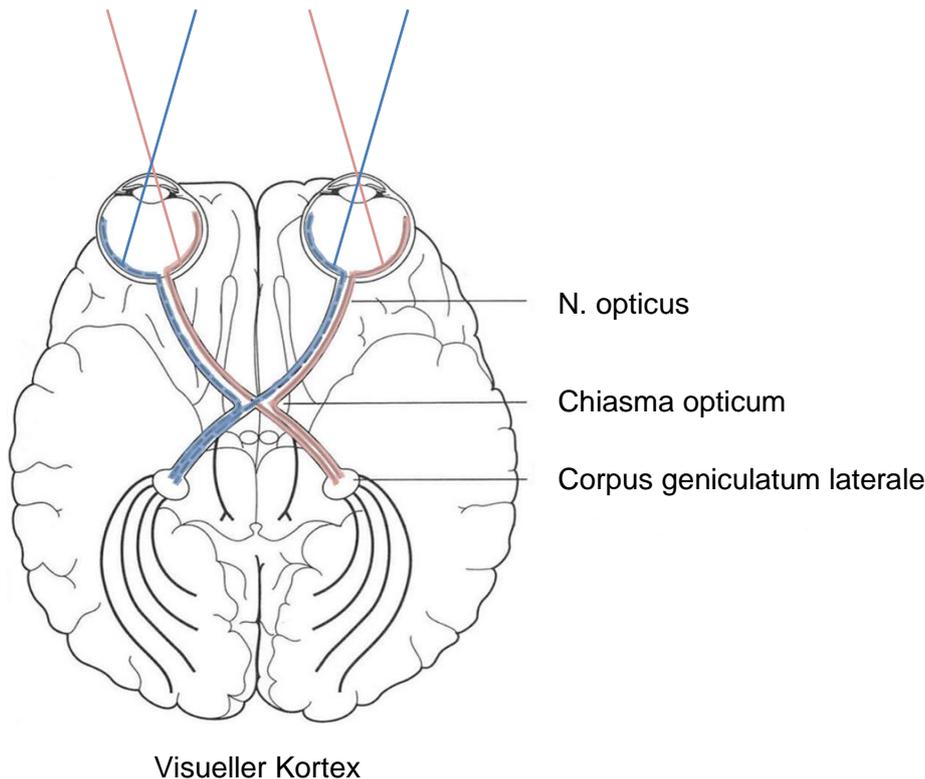
Neben entzündlichen Veränderungen im Bereich des Gehirns und Rückenmarks kommt es im Zuge der NMOSD und MS auch zu Veränderungen des visuellen Systems. Diese können unter

---

anderem mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) hochauflösend visualisiert werden. Im Folgenden wird hierzu auf den Aufbau des visuellen Systems, der Netzhaut sowie auf technische Grundlagen der Technologie von OCT und OCT-Angiographie (OCT-A) eingegangen.

### **1.3.1 Aufbau des visuellen Systems**

Das visuelle System beginnt mit der Reizaufnahme und Verarbeitung durch die Retina. Licht in Form elektromagnetischer Strahlung wird an der Cornea gebrochen, gelangt über den vorderen Augenabschnitt durch die Linse, wird dort erneut gebrochen, gelangt durch den Glaskörper und trifft zuletzt auf die Retina. Eine schematische Darstellung des visuellen Systems ist in Abbildung 10 dargestellt. Aufgrund des dioptrischen Apparats wird auf die Retina ein spiegelbildliches und inverses Bild projiziert. Über die Photorezeptoren werden die Lichtreize in neuronale Signale umgewandelt, welche zunächst über die bipolaren Zellen und schließlich über synaptische Verschaltungen an die Ganglienzellen übermittelt werden. Die unmyelinisierten Axone der retinalen Ganglienzellen der Retina bündeln sich in der Papille und bilden nach Austritt aus dem Bulbus den N. opticus, dessen Axone von da an von einer Myelinscheide umhüllt werden. Im Chiasma opticum treffen sich die Nn. optici und Fasern der nasalen Netzhauthälfte kreuzen die Seite. Damit enthält jeder aus dem Chiasma opticum fortführende Tractus opticus die Fasern der gleichen Gesichtsfeldhälfte. Der rechte Tractus opticus führt damit Fasern, die die linke Gesichtsfeldhälfte beider Augen repräsentieren und der linke Tractus opticus, die der rechten Gesichtsfeldhälfte beider Augen entsprechen. Die Axone der retinalen Ganglienzellen enden im Corpus geniculatum laterale (CGL) des Thalamus und werden dort verschaltet. Die Information wird weiterhin retinotopisch weitergegeben, entspricht also auch im CGL der räumlichen Verteilung der Ganglienzellen in der Retina. Die Axone bilden die Radiatio optica und münden am visuellen Cortex. Die Sehrinde (Area 17) ist in sechs Schichten gegliedert. Afferenzen der gleichen Retinaregion des rechten und linken Auges sind mit derselben Kortexzelle verschaltet, so dass binokulares Sehen ermöglicht wird [135]. Die Fovea centralis wird auf 80% der Sehrinde repräsentiert, was die Bedeutung für das zentrale, scharfe Sehen hervorhebt [135].



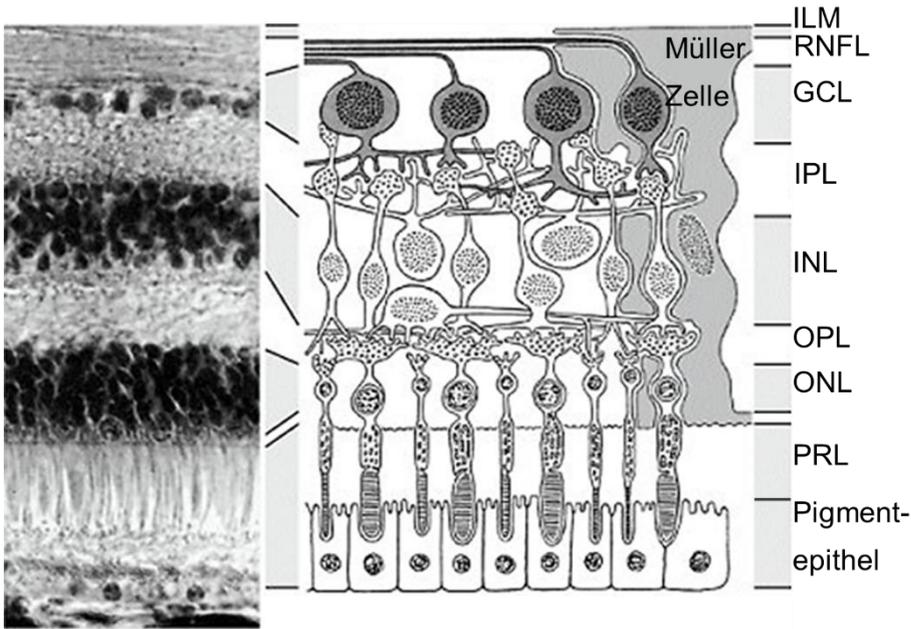
**Abbildung 10:** Aufbau visuelles System [136]

### 1.3.1.1 Netzhautarchitektur und Gefäßversorgung

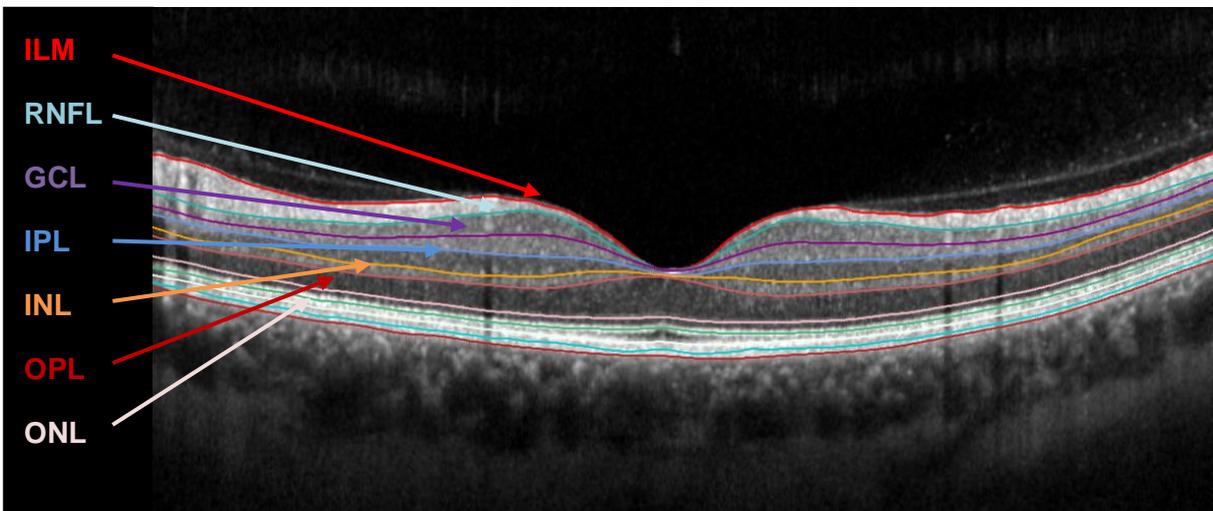
Entwicklungsphysiologisch entsteht die Netzhaut aus ausgelagertem ZNS Gewebe und ist damit Teil des Gehirns [137]. Die Retina bildet die innerste Schicht des Augapfels und besteht aus zwei Komponenten, wovon in der Pars Optica die visuelle Reizverarbeitung stattfindet [137]. Die Pars Optica setzt sich aus Pigmentepithelschicht (RPE), die für die Versorgung der Retina durch die Choroidea und die Verarbeitung von Stoffwechselendprodukten verantwortlich ist, und dem, in Richtung Glaskörper anliegendem, Stratum nervosum zusammen [138]. Die Dicke des Stratum nervosum beträgt ungefähr 0,2 mm und besteht aus neun verschiedenen Schichten, die in Abbildung 11 histologisch sowie schematisch dargestellt sind und in Abbildung 12 in einem OCT Querschnitt skizziert werden [138]. Die äußerste Zellschicht, äußere Körnerschicht (ONL) genannt, beinhaltet die Zellkörper von Zapfen und Stäbchen [138]. Jene Photorezeptoren wandeln die eintreffenden Lichtreize in neuronale Signale um, wobei Zapfen Farbreize und Stäbchen Informationen über Helligkeit und Dunkelheit übersetzen. Die Dichte der farbsensitiven Zapfen ist zentral in der trichterförmigen Fovea centralis am höchsten, dem Ort des schärfsten Sehens (Abbildung 12). Das Licht gelangt hier fast direkt zu den Photorezeptoren. Überdies findet in der Fovea centralis eine 1:1 Verschaltung der einzelnen retinalen Zellen statt, was eine maximale Reizauflösung ermöglicht. Stäbchen sind dagegen vorrangig

---

in der Peripherie der Retina lokalisiert. Innen- und Außensegmente der Sinneszellen, die Kontakt zum Pigmentepithel herstellen, befinden sich in der Photorezeptoren-Schicht (PRL) zwischen ONL und Pigmentepithel [138]. Die neuronalen Signale der Photorezeptoren werden in der äußeren plexiformen Schicht (OPL) über Synapsen an die bipolaren Zellen weitergeleitet. Deren Perikaryen befinden sich, gemeinsam mit denen der Horizontal-, Müller- und amakrinen Zellen, in der inneren Körnerschicht (INL) [138]. Horizontal- und amakrine Zellen sind zwischengeschaltet, um den Kontrast der visuellen Information zu verstärken. Die inhibitorischen Synapsen der Horizontalzellen reichen dabei in die OPL, wogegen die amakrinen Zellen in die innere plexiforme Schicht (IPL) reichen. Als Astrozyten der Retina agieren die AQP-4 exprimierenden Müller-Zellen, deren Fortsätze sich durch alle Schichten erstrecken [12, 138]. Über Synapsen in der IPL wird die visuelle Information von den bipolaren Zellen an die multipolaren Ganglienzellen übermittelt, deren Zellkörper in der Ganglienzellschicht (GCL) liegen. Die Axone der Ganglienzellen befinden sich in der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL). Die Abgrenzung der Netzhaut zum Glaskörper wird durch die innere Gliagrenzmembran (ILM) bewerkstelligt, die von den langen Fortsätzen der Müllerzellen gebildet wird [138]. Die Axone der multipolaren Ganglienzellen bündeln sich in der Sehnervpapille und bilden den N. opticus, der die visuellen Informationen weiterleitet. Die Sehnervpapille, auch blinder Fleck genannt, hat einen Durchmesser von ungefähr 1,7 mm, liegt medial der Fovea centralis und enthält keine Photorezeptoren. Neben dem Austreten des N. opticus dient die Sehnervpapille dem Eintreten von Gefäßen zur Blutversorgung der Retina [138].



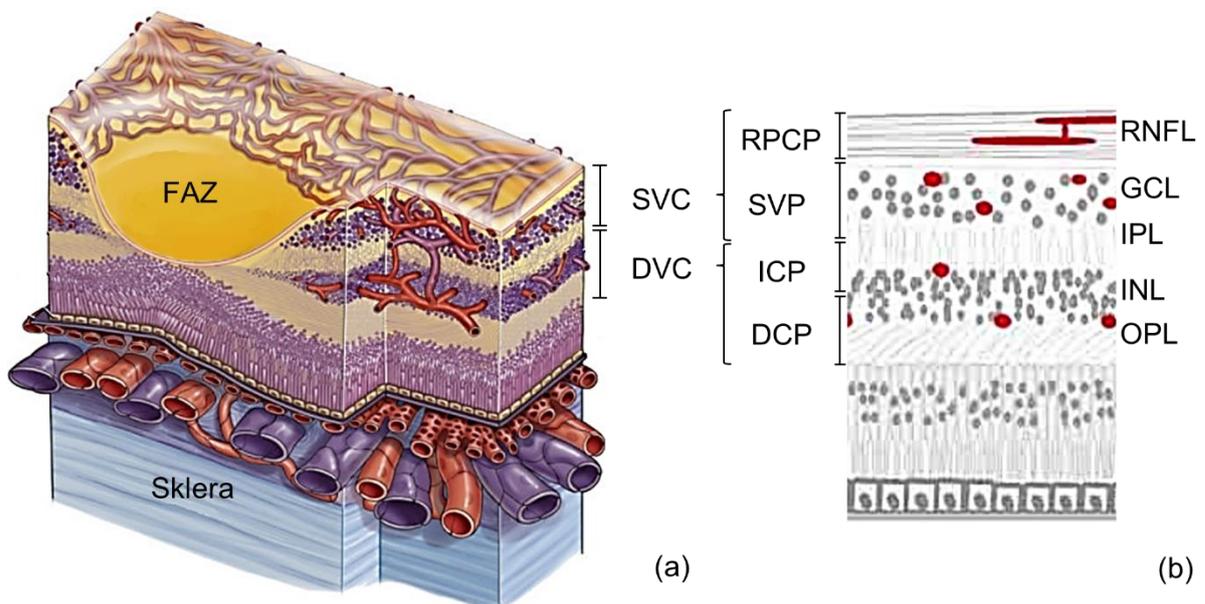
**Abbildung 11:** Histologisches Schnittbild der Retina und schematisch retinale Zellen. Ausschnitt eines histologischen Schnittbildes der Retina eines Rhesusaffen und schematische Darstellung retinaler Zellen und Schichten [139]



**Abbildung 12:** OCT Querschnitt durch Fovea centralis mit skizzierten retinalen Schichten (eigene Abbildung)

Die Blutversorgung der Netzhaut erfolgt durch die A. centralis retinae aus der A. ophthalmica, einem Ast der A. carotis interna. Mit zahlreichen Endästen versorgt die Arterie die inneren Netzhautschichten des pars optica retinae [138]. Die Nomenklatur der Blutversorgung bezieht sich im Folgenden auf die Darstellung in der OCT-A [140]. Im Bereich der inneren Anteile der Retina wird die Blutversorgung durch zwei Gefäßkomplexe gewährleistet. Zum einen durch

den Glaskörper-näheren superfiziellen vaskulären Komplex (SVC), bestehend aus dem radialen peripapillären kapillären Plexus (RPCP) kombiniert mit dem superfiziellen vaskulären Plexus (SVP). Zum anderen durch den darunter liegenden tiefen vaskulären Komplex (DVC), welcher den intermediären kapillären Plexus (ICP) und den tiefen kapillären Plexus (DCP) mitumfasst. (Abbildung 13) [140]. Der SVC erstreckt sich anatomisch von der RNFL, in welcher die großen Blutgefäße lokalisiert sind, bis hin zur Hälfte der IPL [141]. Die Gefäße innerhalb der restlichen IPL und die, die sich innerhalb der INL und OPL befinden, werden dem DVC zugeordnet [140]. Äußere Schichten, insbesondere das Sinnesepithel, werden durch die Chorio-capillaris versorgt. Der venöse Rückstrom gelangt über die V. ophthalmica superior in den Sinus cavernosus [138]. Völlig gefäßfrei ist die Fovea centralis, um die dortige hohe Auflösung zu gewährleisten. Dieser zentrale Bereich wird als foveale avaskuläre Zone (FAZ) bezeichnet.

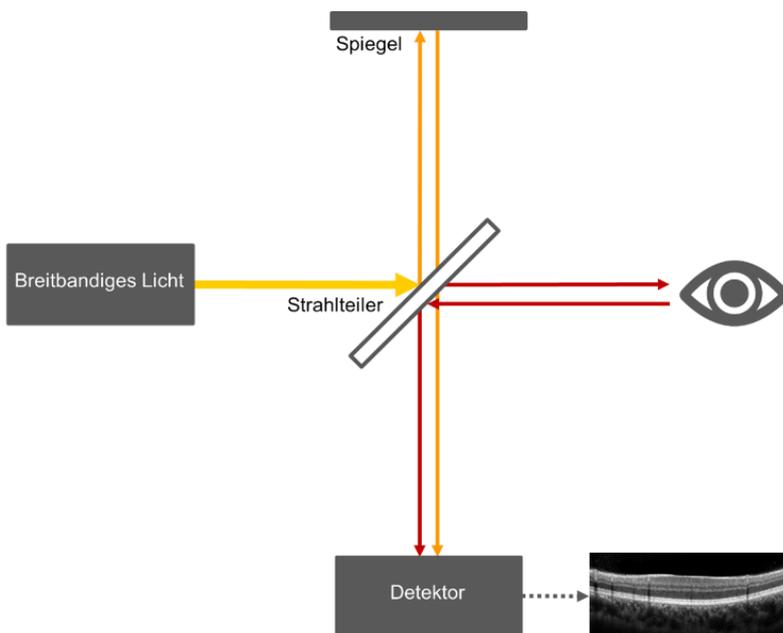


**Abbildung 13:** Gefäßversorgung der Retina mit Nomenklatur in der OCT-A nach Campbell *et al.* [141] (a) SVC und DVC in einer 3-dimensionalen Darstellung der Retina [142] (b) SVC und DVC im histologischen Querschnitt [143]

### 1.3.2 Physikalische Grundlagen der SD/FD-OCT

Die OCT ist ein bildgebendes Verfahren, um mit mittels Weißlichtinterferometrie Gewebe *in vivo* nicht-invasiv darzustellen. Ähnlich der Sonographie wird das axiale Tiefenprofil (amplitude-mode Scan, A-Scan) eines Gewebes anhand von Interferenz, die bei der Überlagerung von einem Referenzstrahl und vom Gewebe reflektiertem Licht in einem Interferometer

entsteht, dargestellt [144]. Wie in Abbildung 14 schematisch dargestellt sendet die beim Spektral-Domain-OCT (SD-OCT) /Fourier-Domain-OCT (FD-OCT) verwendete Lichtquelle breitbandiges Licht aus, welches in zwei Lichtbündel aufgeteilt wird [145]. Ein Lichtstrahl trifft auf Gewebe und wird je nach den Eigenschaften der Strukturen innerhalb des Gewebes rückreflektiert [145]. Einige dieser reflektierenden Strukturen liegen tiefer als andere, so dass das Licht je nach Tiefe einen unterschiedlich langen Weg zurück benötigt [145]. Der zweite Lichtstrahl trifft auf einen fixierten Spiegel und wird dort direkt rückreflektiert. Beide Lichtstrahlen werden zum selben Detektor reflektiert [145].



**Abbildung 14:** Schematische Darstellung der Funktionsweise eines SD/FD-OCT (eigene Abbildung)

So detektiert der Detektor beispielsweise bei einer tief im Gewebe liegenden, reflektierenden Struktur eine zeitliche und räumliche Differenz der ankommenden Lichtwellen [145]. Der Zeitunterschied zwischen den zwei rückreflektierten Lichtstrahlen entsteht also durch die unterschiedliche Weglänge von Referenz- und Messstrahl [145]. Je tiefer die reflektierende Struktur im Gewebe liegt, desto größer der Unterschied am Detektor. Treffen die Lichtwellen versetzt am Detektor ein, so überlagern sich diese, was als Interferenz bezeichnet wird [145]. Abhängig von der Frequenz zeigt die Interferenz der zwei Strahlen eine Modulation des Lichtspektrums, was mit einem Spektrometer messbar ist [145]. Diese Modulation steht in einer inversen Verbindung zu der Zeitverzögerung des rückgestrahlten Lichts [145]. Diese Beziehung verwendet man, um mit Hilfe der Frequenz die Zeitverzögerung zu messen. Dazu wird das Spektrometer umprogrammiert, so dass anstatt von Wellenlängen Frequenzen dargestellt werden [145]. Um

---

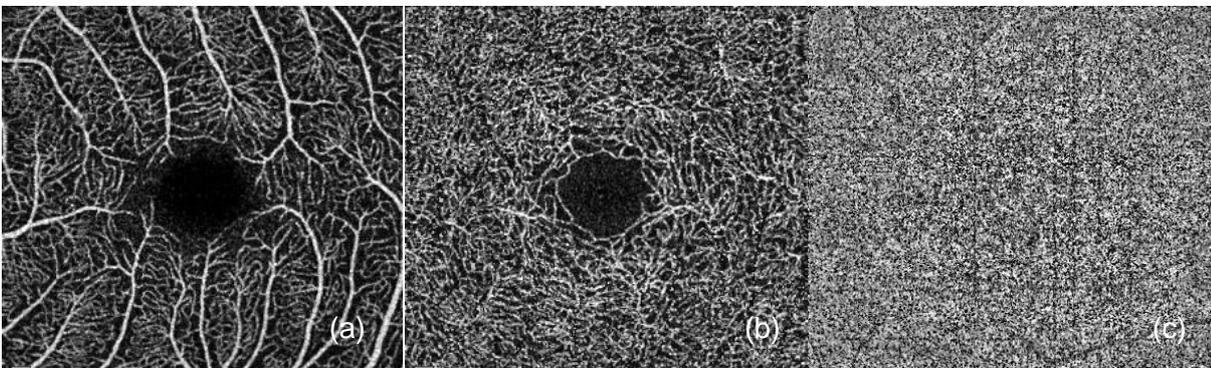
diese resultierenden Frequenzen zu filtern wird das *Michelson Spektrometer* verwendet [145]. Abhängig von der Weglängendifferenz erzeugt es ein periodisches Frequenzbild [145]. Dieses Frequenzbild wird im Anschluss mit Hilfe der Fourier Transformation modifiziert [145]. Es entsteht ein axialer Scan, der das Ausmaß und die Zeitverzögerung des reflektierten Lichts vom Gewebe misst [145]. Aus diesem Datensatz wird dann in Echtzeit ein Abbild der Retina in vivo erzeugt. Dank dieser weiterentwickelten Technologie kann die Retina hochauflösend, axial (A-Scan) dargestellt werden, bei gleichzeitiger Hochgeschwindigkeit der Scannerhebung [145]. Die hohe Geschwindigkeit der Aufnahme ist essentiell, da es zum einen die Anzahl der Pixel pro Scan erhöht, um eine Auflösung der Scans im Mikrometer Bereich zu ermöglichen, und zum anderen eine größere Anzahl an Querschnitts-Scans (B-Scans) pro Aufnahme erhoben werden kann [145]. Die erhöhte Anzahl an Scans ermöglicht darüber hinaus erst 3-dimensionale (3D)-OCT Daten zu generieren [145]. Die digitale Auflösung liegt bei 3,9  $\mu\text{m}$  axial und 11  $\mu\text{m}$  lateral [146].

Die OCT wird bestmöglich in einem abgedunkelten Raum durchgeführt, um eine natürliche Mydriasis herbeizuführen und damit die Qualität des Scans zu erhöhen, kann aber auch bei Raumlicht durchgeführt werden. Eine medikamentöse Mydriasis ist dabei im Regelfall nicht notwendig. Die Dauer der nicht invasiven und kontaktlosen Untersuchung beträgt zwischen fünf und zehn Minuten. Vereinzelt gab es Berichte über leichte und vorübergehende, selbstständig und vollständig regredierende, migräneähnliche Symptome mit Kopfschmerz, verschwommener Sicht und einer veränderter Farbwahrnehmung [146]. Darüber hinaus sind keine Nebenwirkungen bekannt. Es gibt keine Kontraindikationen zur Durchführung einer OCT [146]

### **1.3.3 Physikalische Grundlagen der OCT-Angiographie**

Die OCT-A ermöglicht eine nicht invasive Darstellung von Gefäßnetzen der Retina ohne KM oder der Notwendigkeit einer medikamentös herbeigeführten Mydriasis [144]. Zugrunde liegt die Technologie der OCT. Das Kernelement der OCT-A ist die Differenzierung zwischen bewegten Anteilen eines Gewebes und statischem Umfeld. Dazu wird eine Vielzahl an B-Scans pro Schnittebene erfasst und miteinander verglichen. Aus diesem Datensatz erzeugt ein Bildverarbeitungsprogramm einen Bewegungskontrast zwischen den bewegten korpuskulären Bestandteilen des Blutes und dem umliegenden statischen Gewebe [144]. Das Interferogramm bildet das gesamte mit der OCT gemessene Spektrum ab [147]. Dieses Spektrum wird dann in einzelne Spektralbänder zerlegt [147]. Dadurch ist das OCT-Auflösungsvermögen jedes einzelnen Spektralbandes isotrop und weniger anfällig gegenüber axialer Bewegungsartefakte [147]. Durch diese split-spectrum amplitude decorrelation angiography (SSADA) entsteht ein optimiertes Verhältnis von Signal zu artifiziellem Rauschen bei der Ermittlung des Blutflusses [147]. Mit Hilfe des dargestellten Blutflusses lassen sich dann Rückschlüsse über die Perfusion

und die Gefäßverteilung ziehen. Neben der Darstellung von großen retinalen Gefäßen ist es durch den SSADA möglich, die mikrovaskulären, kapillären Netzwerke abzubilden [147]. Das Resultat sind Messwerte zur Gefäßdichte (VD) und Illustrationen des SVC (Abbildung 15a), des DVC (Abbildung 15b) und der Choriocapillaris (Abbildung 15c)[144]. Die axiale Auflösung liegt bei etwa 5 µm. Bei einer invasiven Fluoreszenzangiographie (FLA) beruht die Darstellung im Gegensatz zur OCT-A auf einer farbstoffgestützten, anatomischen Darstellung der retinalen Gefäße [144], so dass retinale Gefäße in vivo KM-gestützt dargestellt werden können [144]. Dadurch kann, anders als bei der OCT-A, zudem die Hämodynamik mit den unterschiedlichen Phasen der Gefäßfüllung arteriell, arteriovenös und venös sowie mögliche Pathologien wie Leckagen dargestellt werden [144]. Mit einer OCT-A sind aufgrund der Darstellung des Blutflusses, und damit nur indirekter Darstellung der Gefäße, diese Beurteilungen nicht möglich. Die OCT-A umfasst weiterhin eine zentrale Darstellung der Retina, wohingegen die FLA auch eine Beurteilung der Peripherie ermöglicht [144]. Darüber hinaus spielen Bewegungsartefakte und Segmentierungsfehler eine Rolle bei der Beurteilung der OCT-A [144]. Die Durchführung einer OCT-A erfolgt analog zur OCT in einem abgedunkelten Raum ohne medizinische Mydriasis (1.3.2). Die Scandauer beträgt pro Auge zwischen fünf und zehn Minuten, wobei keine weiteren oder anderen Nebenwirkungen gegenüber der konventionellen OCT beschrieben sind.



**Abbildung 15:** OCT-A Darstellung der retinalen Gefäßplexus (a) SVC (b) DVC (c) Choriocapillaris (eigene Abbildung).

### 1.3.4 Einflussfaktoren auf die OCT und OCT-A

Die einzelnen Schichtdicken sind von physiologischen Veränderungen abhängig. Insbesondere das Alter der Probanden beeinflusst die Schichtdicken. Bis zur 30. Lebensdekade zeigte sich oft eine tendenzielle Zunahme der einzelnen Schichten [148]. Ab dem 40. Lebensjahr

---

stellt sich jedoch eine zunehmende Reduktion der einzelnen Schichten und der gesamten Netzhaut ein [148]. Das Alter hat darüber hinaus auch einen Einfluss auf die retinale VD [149]. Im höheren Lebensalter kommt es zu einer reduzierten VD der beiden fovealen Gefäßplexus sowie eine Vergrößerung der FAZ [149]. Einige Studien zeigten darüber hinaus einen Einfluss des Geschlechts auf die foveale Dicke (FT), wobei das weibliche Geschlecht mit geringen Dicken einherging [150-152]. Darüber hinaus wurde die Korrelation eines erhöhten Body-Mass-Index (BMI) auf eine reduzierte foveale Dicke beschrieben [151]. Auch die Ethnie scheint einen Einfluss auf die retinalen Schichtdicken zu haben [152]. Refraktionsfehler mit einer Abweichung der axialen Bulbuslänge haben ebenfalls Auswirkungen auf die Ergebnisse der OCT und OCT-A. Ausgeprägte Myopien mit einer Verlängerung der axialen Länge gehen sowohl mit einer Atrophie der peripapillären Nervenfaserschicht (pRNFL) und der kombinierten Schicht aus GCL und IPL (GCIP), als auch mit einer Reduktion der retinalen VD des oberflächlichen und tiefen vaskulären Komplexes einher [153, 154]. Bei stark hyperopen Kindern konnte demgegenüber im Vergleich eine dickere retinale Nervenfaserschicht festgestellt werden [155]

## 1.4 Optische Kohärenztomographie (OCT) bei chronisch-entzündlichen ZNS Erkrankungen

Aufgrund der neuroanatomischen Verschaltung des visuellen Systems können sich zentrale Prozesse im Bereich des Gehirns auch indirekt im Bereich der Netzhaut abbilden. Dabei hat sich die OCT als geeignete Methode etabliert, um diese retinalen Veränderungen zu detektieren und Rückschlüsse über deren Relevanz für das gesamte ZNS zu ziehen. Vor allem bei der Erforschung von chronisch-entzündlichen ZNS Erkrankungen hat die OCT einen zunehmenden Stellenwert.

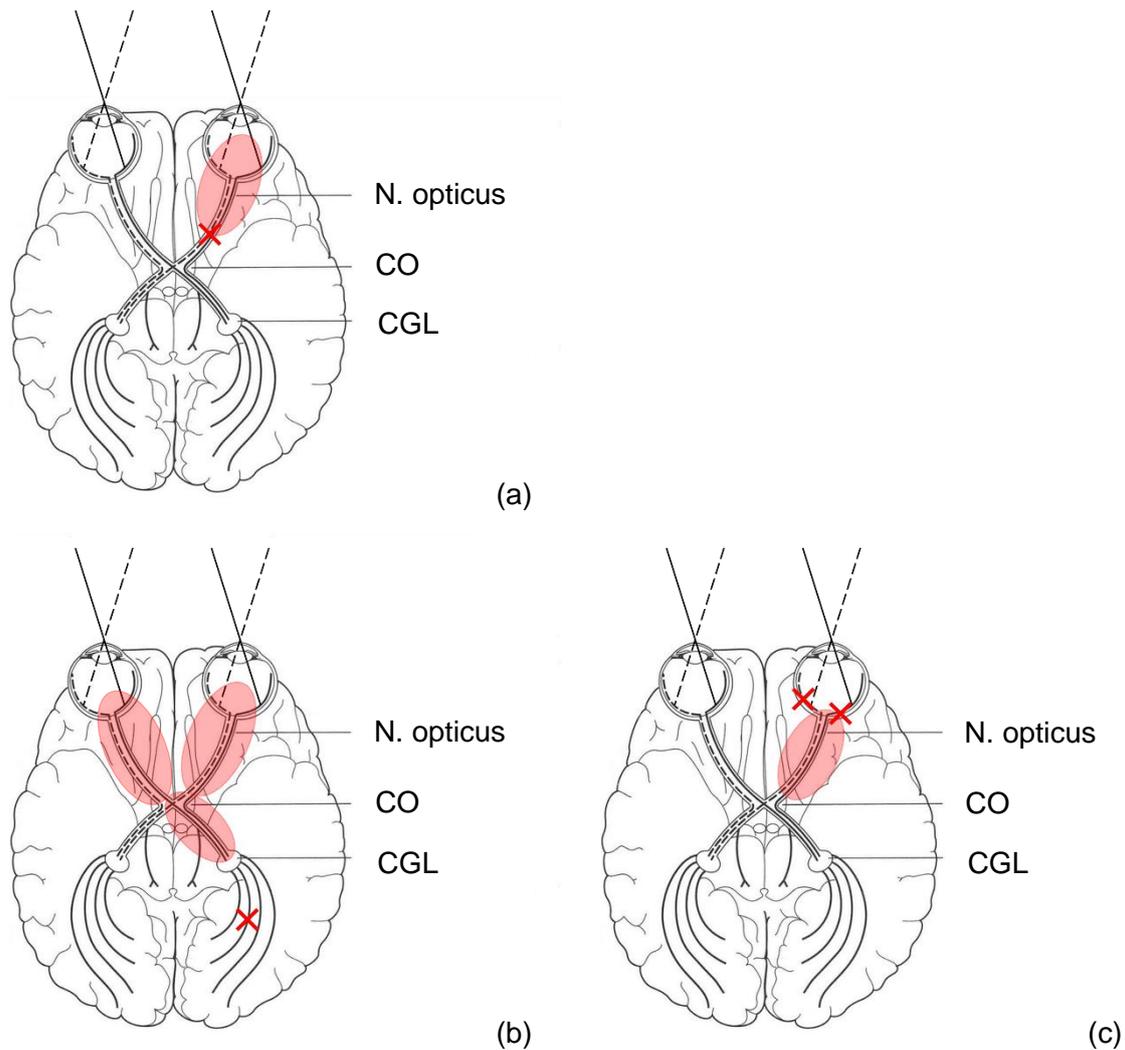
### 1.4.1 OCT bei MS

Eine NNO führt zu Alterationen der retinalen Strukturen, insbesondere der inneren retinalen Schichten [156]. Daher ist die Berücksichtigung des Zustands nach NNO bei der Bewertung der mittels OCT erhobenen Parameter von großer Bedeutung und stets relevant. In den folgenden Kapiteln werden daher Augen mit einer NNO Vorgeschichte als -ON bezeichnet. Augen, an denen bisher keine NNO manifest war, werden als -NON abgekürzt.

Eine Metaanalyse von 40 Studien zu morphologischen OCT-Alterationen bei Patienten mit MS demonstrierte Veränderungen der retinalen Schichtdicken, sowohl abhängig als auch unabhängig zurückliegender NNO [156]. Eine zurückliegende NNO führte dabei bei MS-ON zu einer Reduktion der pRNFL im Mittel um 20 µm und der makulären RNFL (mRNFL) im Mittel um 6,2

µm gegenüber Augen von gesunden Kontrollen (HC) [156]. Zudem zeigt sich eine ausgeprägte Atrophie der GCIP bei MS-ON gegenüber HC von im Mittel 16,4 µm [156]. Die Atrophien entwickelten sich dabei in einem Zeitraum von circa drei Monaten nach akuter NNO [157]. Zudem korrelierte das Ausmaß der Atrophie mit der Visusminderung der Probanden [157]. Auch in anderen Netzhautschichten stellen sich Veränderungen ein: Die INL zeigt sich bei MS-ON im Vergleich zu HC um im Mittel 0,8 µm hypertrophiert [156], welche sich meist zwei bis drei Monate nach stattgehabter NNO einstellt [157]. Daran anschließend normalisierte sich die INL Schichtdicke in einem Zeitraum von drei bis sechs Monate nach NNO [157]. Teilweise wurden innerhalb der INL zystische Flüssigkeitsansammlungen nachgewiesen, sogenannte mikrozystischen Makulaödeme (MME), die mit der Verdickung in Zusammenhang gebracht wurden [158, 159]. Die genauen pathologischen Hintergründe von MME sind bisher nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden Gefäßschädigungen mit konsekutiver extrazellulärer Flüssigkeitsansammlung, Traktionen des Glaskörpers oder Pathologien der Müller Zellen [160-163]. Gezeigt werden konnte zudem eine Assoziation von MME mit einer stärker ausgeprägten klinischen Beeinträchtigung der Patienten [158].

Auch unabhängig von NNO demonstrierte eine Metaanalyse beim Vergleich zwischen Augen ohne vorausgegangene NNO (MS-NON) und HC Alterationen mehrere Schichten [156]. Sowohl pRNFL, mRNFL als auch GCIP wirken im Vergleich zu HC verdünnt, was aber im Vergleich zu MS-ON geringer ausgeprägt waren [156]. Die pRNFL von MS-NON war im Mittel 7,4 µm dünner im Vergleich zu HC [156]. Bei der GCIP bestand ein Unterschied von im Mittel 6,3 µm zwischen MS-NON und HC [156]. Die Ätiologie NNO-unabhängiger Veränderungen der Retina ist nicht vollständig geklärt. Läsionen im posterioren Bereich der Sehbahn könnten über transsynaptische Vorgänge für eine retrograden Degeneration von retinalen Ganglienzellen verantwortlich sein und dadurch eine Atrophie von Axonen in der RNFL bewirken (Abbildung 16b) [164, 165]. Dieser Zusammenhang konnte bereits mittels MRT Diagnostik und OCT gezeigt werden [166]. Das Volumen von Läsionen der Sehbahn in der cMRT korrelierte dabei negativ mit der Schichtdicke der pRNFL [166]. Möglich erscheint zudem retrograde Degeneration nach subklinischer NNO als Ursache der Volumenreduktion von retinalen Schichten (Abbildung 16a) [167]. Eine andere Hypothese beschreibt einen primären Schaden der GCIP Neurone durch lokale inflammatorische Prozesse im Rahmen der Grunderkrankung (Abbildung 16c) [167]. Auch ein ausgeprägter retinaler Ganglienzellschaden durch chronische Veränderung der Sehnerven oder der anterioren Sehbahn wird durch diese Hypothese aufgegriffen [164].



**Abbildung 16:** Schematische Darstellung von Hypothesen zur RNFL Atrophie bei MS (a) Direkter Schaden des N. opticus durch (subklinische) NNO (b) Retrograde Degeneration nach Läsion im posterioren Anteil der Sehbahn unabhängig einer NNO (c) Primärer Ganglienzellschaden unabhängig einer NNO. Rotes Kreuz: Ort des direkten Schadens, rote Ovale: sekundäre Atrophie, CO: Chiasma opticum, CGL: Corpus geniculatum laterale [136, 164, 167]

Die Atrophie retinaler Schichten bei MS ist mit einer Visusminderung und Gesichtsfelddefekten assoziiert und hat somit eine klinische Konsequenz [167-169]. Zur Evaluation der Visusminderung findet das Erheben der Hochkontrast Sehschärfe (HCVA) und Niedrigkontrast-Sehschärfe (LCVA) Anwendung, wobei die LCVA bei MS als sensitiver zur Bewertung visueller Einschränkungen gilt [170]. Je stärker die Atrophie der GCIP ausgeprägt war, desto eingeschränkter war auch die auf den Visus bezogene Lebensqualität von MS-Patienten [168]. Dabei standen subjektiv Beeinträchtigungen bei Aktivitäten mit Distanz, soziale Funktionseinbußen und Schwierigkeiten der Farbwahrnehmung im Vordergrund [168].

Veränderungen der Netzhautarchitektur könnten zudem eine prognostische Relevanz für Erkrankungsaktivität und Behinderung haben. Reduzierte pRNFL und GCIP Schichtdicken korrelierten mit einer bildgebenden spinalen und cerebralen Atrophie bei MS, was wiederum mit einem höheren EDSS, kognitiver Beeinträchtigung und erhöhtem Risiko für Krankheitsprogression assoziiert ist [171] [172] [173-175]. Auch unabhängig der cerebralen und spinalen Atrophie bestand eine Korrelation zwischen reduzierten Schichtdicken der mRNFL, pRNFL sowie GCIP mit kognitiven Beeinträchtigungen, reduzierter Aufmerksamkeit und motorischen Einschränkungen [176] [177]. Eine Verdickung der INL korreliert möglicherweise mit der klinischen Schubaktivität und könnte mit einer gesteigerten paraklinischen Krankheitsaktivität in der MRT assoziiert sein [178] [179]. Zudem könnten Veränderungen der Netzhautarchitektur Rückschlüsse auf das intrathekale Immunkompartiment zulassen. Eine GCIP Atrophie scheint mit einer gesteigerten intrathekalen IgG-Synthese und einer erhöhten B-Zellzahl im Liquor assoziiert zu sein [179].

Es bestehen zudem Hinweise, dass mittels OCT Therapieeffekte verschiedener Immuntherapien abgeschätzt werden könnten. Im Rahmen einer longitudinalen prospektiven Studie kam es bei Patienten, die unter Immuntherapie eine vollständige Regredienz der messbaren Erkrankungsaktivität zeigten, zu einer Reduktion der INL-Dicken, während Patienten mit anhaltender Erkrankungsaktivität unveränderte bis zunehmende INL-Schichtdicken aufzeigten [180].

Neben den beschriebenen Zusammenhängen könnte das OCT auch einen wertvollen Beitrag zur Risikoabschätzung und Risikostratifizierung von Patienten mit MS, CIS und RIS zulassen. Patienten mit reduzierter pRNFL ( $\leq 87 \mu\text{m}$ ) haben ein doppelt so hohes Risiko während der folgenden Jahre eine Behinderungsprogression zu erleiden als Patienten mit dickerer pRNFL [181]. Gleiches konnte für eine Abnahme der GCIP an NON-Augen von MS-Patienten gezeigt werden [179]. Reduzierte Schichtdicken der GCIP und pRNFL könnten zudem mit einem erhöhten Risiko eines Übergangs in eine MS bei Patienten mit CIS und RIS assoziiert sein [182] [183]. Die OCT erbringt daher vor allem einen Mehrwert zur Evaluation einer möglichen Krankheitsprogression.

Die OCT offenbart zusammenfassend bereits frühzeitig im MS-Erkrankungsverlauf Veränderungen der Netzhautarchitektur, die mit klinischen Einschränkungen einhergehen und Rückschlüsse über die vorliegende Krankheitsaktivität geben könnten. Darüber hinaus könnte sich die OCT zur weiteren Prognoseabschätzung im Zuge der MS eignen.

### **1.4.2 OCT bei NMOSD**

Auch im Rahmen der NMOSD finden sich Alterationen der Netzhautarchitektur und somit Hinweise für eine retinale Pathologie im Zuge der Erkrankung. Ähnlich zu Patienten mit MS stellen

---

sich nach stattgehabter NNO Veränderungen im Bereich der inneren Netzhautschichten ein. Hierzu zählen primär eine Atrophie der pRNFL und GCIP [184]. Diese Veränderungen konnten auch bei ausschließlich anti-AQP4-AK seropositiven und seronegativen Kohorten und NNO Vorgeschichte reproduziert werden und ließen keine Diskrimination zur MS zu [185-189]. Ähnlich zur MS (vgl. 1.4.1) konnten einige Studien in der benachbarten INL eine Hypertrophie nach NNO feststellen, welche teilweise mit gleichzeitig reduzierten GCIP und pRNFL Schichtdicken assoziiert war [184, 190, 191]. Andere Studien hingegen fanden keinen Unterschied [186, 192]. Zuvor beschriebene mikrozystische Veränderungen (MME) innerhalb retinaler Schichten traten bei NMOSD mit circa 20% nach NNO häufiger im Vergleich zu MS auf [163]. MME waren dabei mit einer schlechteren HCVA und LCVA, einer reduzierten Schichtdicke der mRNFL sowie einer Hypertrophie der INL assoziiert [193]. Kontroverse Ergebnisse lieferte auch die Analyse äußerer retinaler Schichten. Teilweise wurden dabei Hypertrophien von OPL, ONL, PRL und RPE gezeigt [191], wobei andere Studien keine signifikanten Veränderungen nachweisen konnten [191, 192]. Deutlichere Ergebnisse lieferte die Analyse des totalen Makulavolumens (TMV), Dicke der Makula und FT, welche jeweils signifikante Atrophien nach NNO im Vergleich zu HC zeigten [192, 194-198]. Die Dickenabnahme der FT erreichte auch bei Betrachtung von ausschließlich seropositiven Kohorten das Signifikanzniveau [188, 189].

Es ist derzeit unklar und Gegenstand aktueller Forschung, ob sich bei NMOSD Patienten auch unabhängig von einer stattgehabten NNO Alterationen der Netzhautarchitektur einstellen. Einige Studien beschrieben eine Atrophie von pRNFL, mRNFL und GCIP im Vergleich zu HC [184, 189, 193, 195, 197, 199, 200], wobei andere Studien keine klare Evidenz für eine NNO-unabhängige Atrophie innerer Netzhautschichten lieferten [184, 191, 194, 201, 202]. Im Gegensatz zu NMOSD-ON wurden bei NMOSD-NON auch eine reduzierte Schichtdicke der INL und der äußeren retinalen Schicht ONL gegenüber HC beschrieben [193, 197]. Andere Studien konnten Veränderungen der ONL und OPL unabhängig von NNO bei einer anti-AQP4-AK seropositiven Kohorte nicht reproduzieren [200]. Des Weiteren wurde eine verringerte Dicke der FT und der Makula bei NMOSD und ausschließlich seropositiven Patienten unabhängig von NNO demonstriert [189, 197, 198]. Einige andere Studien konnten jedoch keinerlei retinale Veränderungen in der OCT bei NMOSD-NON im Vergleich zu HC aufzeigen [191, 194, 202, 203].

Ähnlich zur MS geht eine Atrophie innerer Retinaschichten, insbesondere der pRNFL und GCIP, mit einer Verschlechterung der visuellen Funktion einher [184, 192, 195]. Die Assoziation von reduzierten Schichtdicken der GCIP mit reduzierter LCVA zeigte sich darüber hinaus auch unabhängig einer NNO bei NMOSD [197]. Auch zwischen FT sowie der Schichtdicke der pRNFL zeigte sich eine positive Korrelation mit der LCVA [198]. Darüber hinaus wurde im Bezug zur visuellen Lebensqualität eine Korrelation mit der Schichtdicke von pRNFL, GCIP und INL festgestellt [204]. Je geringer die Schichtdicke von pRNFL und GCIP und je höher die

Dicke der INL, desto geringer war die visuelle Lebensqualität der Patienten, welche mittels eines Fragebogens erhoben wurde [204]. Diese reduzierte visuelle Lebensqualität zeigte wiederum einen signifikanten Zusammenhang zu schlechteren Sehschärfen und Kontrastsensitivität bei NMOSD Erkrankten [204].

Eine reduzierte RNFL war außerdem nicht nur mit einer reduzierten HCVA, sondern auch mit einem höheren EDSS und einer längeren Krankheitsdauer assoziiert [198, 205]. Auch bei der Analyse des TMV konnte ein Zusammenhang mit dem EDSS gezeigt werden. Je geringer das TMV von NMOSD-ON, desto höher war der EDSS der Patienten, wobei diese Signifikanz vermutlich hauptsächlich auf der visuellen Funktionstestung basierte [195].

Bei Patienten mit MOGAD zeigten sich in Abhängigkeit zurückliegender NNO ebenfalls Alterationen der inneren retinalen Schichten mit konsekutiver Visusminderung [186] [185]. NNO unabhängige retinale Schäden werden bei MOGAD aktuell eher nicht angenommen [206]. Der Vergleich zwischen anti-AQP4-AK seropositiver NMOSD und MOGAD demonstrierte kontroverse Ergebnisse [186, 207, 208]. Oftmals zeigten sich dabei keine signifikanten Unterschiede retinaler Alterationen [209], jedoch wurde auch eine betonte Atrophie der pRNFL bei anti-AQP4-AK positiver NMOSD beschrieben [186, 207, 208].

Beim Vergleich zwischen MOGAD und seropositiven anti-AQP4-AK gegenüber MS zeigten sich jedoch häufiger Unterschiede der retinalen Alterationen [187]. Dabei bestand insgesamt eine geringere Atrophie der pRNFL nach NNO gegenüber MS [187]. Zudem zeigte sich eine superiore und inferiore Betonung der pRFNL Atrophie sowohl bei MOGAD als auch bei anti-AQP4-AK seropositiven Kohorten gegenüber MS [187].

Insgesamt legen mehrere Studien nahe, dass sich im Zuge einer NNO bei Patienten mit NMOSD eine ausgeprägtere Alteration mehrerer Netzhautschichten einstellt. So zeigte sich häufig eine stärkere Atrophie der mRNFL bei NMOSD-ON gegenüber MS-ON [191, 194, 197, 199, 205, 210]. Die vermehrte RNFL Atrophie nach NNO konnte auch für anti-AQP4-AK seropositive und anti-MOG-AK seropositive Kohorten im Vergleich zu MS reproduziert werden [187]. Hier führte bereits eine erste NNO zu einer deutlicheren Reduktion der mRNFL und pRNFL bei NMOSD-ON als bei MS-ON [190, 194]. Im Einklang dazu wurden stärker ausgeprägte Visusminderung bei NMOSD gegenüber MS nach NNO beschrieben [194]. Um weitere OCT morphologische Unterschiede zwischen NMOSD und MS zu evaluieren, wurden mehrfach Sektor betonte Atrophien der pRNFL beschrieben [191, 195, 209]. Während sich Atrophien der pRNFL bei MS wohl hauptsächlich temporal manifestierten, präsentierten NMOSD Patienten stattdessen eine nasale Präferenz [191, 195]. Bei anti-MOG-AK und anti-AQP4-AK seropositiven Kohorten wurde stattdessen eine betonte superiore und inferiore Atrophie der pRNFL beschrieben [209]. Unabhängig von NNO waren jedoch MS-NON tendenziell stärker von Atrophien betroffen als NMOSD-NON [195, 210, 211].

---

### 1.4.3 OCT-A bei MS

Neben Veränderungen der Netzhautarchitektur zeigen MS-Patienten auch Alterationen der Netzhautperfusion [212]. Die meisten Studien beschrieben eine Abnahme der Gefäßdichten im Bereich der oberflächlichen (SVC) und teilweise der tiefen (DVC) Netzhautgefäße [212-214]. Eine neuere Studie legt nahe, dass sich nach NNO innerhalb von 90 bis 180 Tagen eine Abnahme der Gefäßdichte im Bereich des SVC einstellt, konsekutiv kommt es zu einer Vergrößerung der FAZ innerhalb eines Zeitraums von 180 Tagen [215]. Eine reduzierte VD und vergrößerte FAZ könnte mit höheren EDSS und schlechterem Visus assoziiert sein und somit ließe sich eine klinische Relevanz ableiten. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch aktuell unklar [213, 215, 216].

Aufgrund der Assoziation von retinalem Gefäßverlust und Atrophie der pRNFL und GCIP [213] werden metabolische Vorgänge als Ursache des Gefäßverlusts nach NNO diskutiert [215]. Es konnte gezeigt werden, dass der Rückgang der VD im SVC nach NNO gleichzeitig mit der Atrophie von GCIP auftritt [215]. Der SVC versorgt die genannten Schichten mit arteriellem Blut, so dass ein reduzierter Sauerstoffbedarf innerhalb genannter Schichten sekundär zu einer verminderten Netzhautperfusion führen könnte [213, 215].

Unabhängig einer NNO Historie sind die Ergebnisse zu Veränderungen der VD innerhalb der SVC und DVC nicht eindeutig. Teilweise konnten Unterschiede auch beim Vergleich von MS-NON und HC festgestellt werden [213, 217]. In anderen Arbeiten konnte dies nicht reproduziert werden [212, 214]. Insbesondere bei Nicht-NNO-Schüben zeigte sich im longitudinalen Verlauf von 180 Tagen nach dem Schubereignis keine Veränderung der VD [215]. Jedoch war bei MS-NON eine höhere VD in der Choriocapillaris mit einer erhöhten Krankheitsaktivität assoziiert [212]. Darüber hinaus wurde eine inverse Korrelation zwischen der VD des SVC und DVC und der FAZ gefunden, so dass ein retinaler Gefäßverlust innerhalb der SVC und DVC wahrscheinlich mit einer Vergrößerung der FAZ einhergeht [215, 218].

### 1.4.4 OCT-A bei NMOSD

Zu einer möglichen vaskulären Alteration in NMOSD ist bisher nur wenig bekannt. Green *et al.* zeigten 2009 vaskuläre Veränderungen in der Funduskopie von NMOSD-ON [219]. Neben einer Ausdünnung der Arteriolen und deren zugehörige Venen zeigten sich aufgrund starker Gefäßverengungen verdickte Gefäßwände [219]. Diese vaskulären Veränderungen traten dabei unabhängig von der Schwere der NNO auf [219]. Mittels OCT-A konnten in den letzten Jahren weitere vaskuläre Alterationen detektiert und charakterisiert werden. Dadurch konnte eine reduzierte peripapilläre VD bei anti-AQP4-AK seropositiven Patienten abhängig und unabhängig einer NNO Vorgeschichte gegenüber HC festgestellt werden [203, 211, 220]. Die peripapilläre VD bei seropositiven Patienten mit NNO Historie korrelierte darüber hinaus mit

der Schichtdicke der pRNFL [211]. Ähnliche Verhältnisse der VD ergaben sich bei Betrachtung des parafovealen Bereichs. Anti-AQP4-AK-ON hatten parafoveal eine signifikant geringere VD als anti-AQP4-AK-NON und HC [220]. Dabei bestand auch unabhängig einer NNO ein signifikanter Unterschied zu HC [220]. Eine andere Gruppe entdeckte auch im Bereich der Makula eine superfiziell reduzierte VD bei einer seropositiven Kohorte unabhängig einer stattgehabten NNO [203]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Anzahl stattgehabter NNO eine wesentliche Rolle bei der Reduktion der VD im SVC der Makula spielen könnte [221]. Die VD peripapillär und im Bereich der Makula zeigten auch bei Erkrankten ohne stattgehabte NNO Alterationen, so dass sich die OCT-A möglicherweise besser zur Evaluation von NNO unabhängigen Schäden bei NMOSD eignen könnte [203, 220, 222]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine reduzierte VD mit einer schlechteren Sehschärfe assoziiert war und somit für Patienten klinisch relevant sein könnte [220, 221]. Im Bezug zur Krankheitsdauer konnte jedoch keine Korrelation zu OCT-A Parametern gefunden werden [220].

Es ist derzeit aufgrund nur weniger verfügbarer Studien unklar, ob sich mittels OCT-A NMOSD-spezifische Veränderungen an den Netzhautgefäßen einstellen und somit eine Abgrenzung von Patienten mit MS erlauben. Erste Studien legen nahe, dass sich bei NMOSD Patienten eine stärkere Reduktion der peripapillären VD nach stattgehabter NNO als bei MS-Patienten einstellt, insbesondere am inferioren und superioren Rand der Papille, an welchem große Netzhautgefäße lokalisiert sind [211].

### 1.5 Fragestellung

Wie einleitend dargestellt sind die NMOSD und die MS chronisch entzündliche Erkrankungen des ZNS mit oftmals starker Beeinträchtigung der Patienten, nicht zuletzt aufgrund einer häufigen Manifestation im Bereich des visuellen Systems. Die Untersuchung des Augenhintergrundes mittels OCT und OCT-A ermöglicht eine detaillierte Analyse der retinalen Schichtarchitektur und Gefäßversorgung. Während retinale Alterationen im Zuge der MS sehr gut charakterisiert sind, sind vor allem vaskuläre Veränderungen und deren Bedeutung für Erkrankungsaktivität und Prognose bei Patienten mit NMOSD unklar.

Im Zuge der vorliegenden Arbeit sollten in einem ersten Schritt Veränderungen im Bereich der retinalen Gefäße im Zuge der NMOSD charakterisiert werden. An dieser Stelle sollte auch geklärt werden, ob hierdurch eine differenzialdiagnostische Unterscheidung zu Patienten mit MS oder HC möglich ist. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Evaluation, ob Veränderungen der retinalen Gefäße im Zuge der NMOSD Rückschlüsse auf die inflammatorische Erkrankungsaktivität oder neurodegenerative Vorgänge zulassen.

---

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Für die vorliegende Querschnittstudie wurden Patienten und HC von 2018 bis 2019 in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit RRMS, NMOSD sowie HC. Der überwiegende Anteil der Patienten war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses auch Teil einer prospektiven Beobachtungsstudie von Patienten mit MS und verwandten Erkrankungen (TUM-MS Studie) mit standardisierter Erhebung des Krankheitsverlaufs und des klinischen Phänotyps. Im Rahmen der prospektiven TUM-MS Studie werden Langzeitdaten des Krankheitsverlaufs über einen Zeitraum von zehn Jahren von Patienten mit MS erhoben. Zu diesem Zweck erfolgen jährliche standardisierte klinische Visiten inklusive klinischer Untersuchung mit Erhebung des EDSS, cMRT, retinalen OCT und Asservierung von Biomaterialien. Darüber hinaus werden Fragebögen zur Quantifizierung von Fatigue, kognitiven Fähigkeiten, Schmerz, Stimmung, Lebensqualität und Aktivität im alltäglichen Leben erhoben. Seit 2017 werden zudem verschiedene Umweltfaktoren abgefragt. Die Einschlusskriterien umfassten Patienten beider Geschlechter sowie ein Alter von mindestens 18 Jahren. Die Diagnosestellung erfolgte anhand der Wingerchuck Kriterien von 2015 für NMOSD Erkrankte, und der McDonald Kriterien von 2017 für MS Patienten. Es wurden sowohl seronegative als auch Anti-AQP4-AK seropositive NMOSD Patienten eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren ein positiver Anti-MOG-AK Serostatus sowie ophthalmologische Vorerkrankungen, die die Integrität der Retina potenziell beeinflussen könnten (Makuladegeneration, retinale Tumor Erkrankung, Netzhautablösung, Fehlsichtigkeit über 6 Dioptrien, bereits operierte Augen sowie vorangegangene retinale Gefäßverschlüsse). Darüber hinaus galten eine akute NNO und die Therapie mit Kortikosteroiden in einem Zeitraum von 90 Tagen vor der OCT-A als Ausschlusskriterien. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden zudem Augen mit artefaktreichen oder qualitativ unzureichenden OCT- und OCT-A-Scans (siehe unten).

Im Rahmen der Studienvorstellung wurden OCT-A- und OCT-Scans von jedem Auge generiert, die HCVA und LCVA erhoben, eine venöse Serumprobe asserviert sowie eine ausführliche neurologische Untersuchung mit Erhebung des EDSS durchgeführt. Überwiegend fanden alle Untersuchungen am selben Tag statt, jedoch wurde einmalig in der NMOSD Kohorte eine maximale Distanz zwischen OCT und OCT-A Untersuchung von 186 Tagen toleriert. Es folgte eine detaillierte Medikamentenanamnese mit Aktendurchsicht, insbesondere im Hinblick auf das Vorhandensein vorausgegangener NNO. Bei jedem Patienten wurde die Erkrankungsdauer definiert als Zeitraum zwischen erstmaligem Symptom (klinische Erstmanifestation) und Studienrekrutierung. Die Studienprotokolle wurden von der lokalen Ethikkommission der TUM genehmigt (Ethiknummer: 166/16 S) und in Einklang mit der Deklaration von Helsinki und in

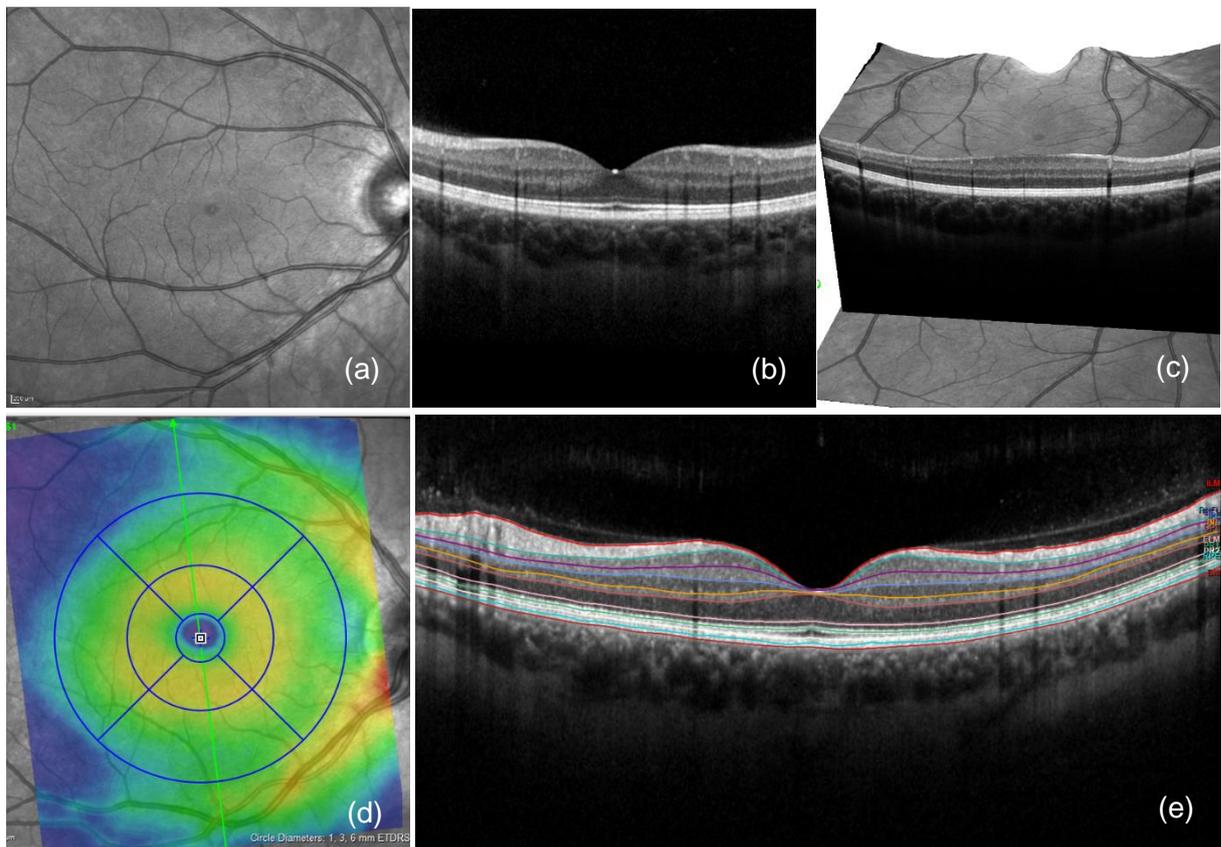
Deutschland geltendem Recht durchgeführt. Alle Teilnehmer der Studie gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme.

## 2.2 OCT Untersuchung

Für die Darstellung retinaler Schichten wurde das *Spectralis spectral domain OCT 2* (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) mit integriertem *Eye Tracking* eingesetzt, welches Bewegungsartefakte minimiert, indem Augenbewegungen in Echtzeit während der Bildaufnahme aktiv nachverfolgt werden können [146]. Dazu werden zwei getrennte Lichtstrahlen verwendet, um simultan zwei Bilder aufzunehmen [146]. Ein Strahl scannt permanent den Fundus und liefert das Fundusbild. Er dient außerdem als Referenz für den Strahl zur Aufnahme des OCT-Bildes. Dies ermöglicht neben der bereits genannten Reduktion von Bewegungsartefakten exakt positionierte Folgeuntersuchungen [146]. Die Messungen wurden von zwei erfahrenen Untersuchern durchgeführt und fanden in einem abgedunkelten Raum statt, ohne medikamentöse Mydriasis. Pro Auge wurde jeweils ein Volumenscan der Makula und ein peripapillärer Ringscan in die Analyse einbezogen. Beide Scans wurden mit der Software *Spectralis Nsite* (Softwareversion 6.9) erfasst.

Der makuläre Volumenscan bestand aus 61 (30 x 25°, mean ART 9) vertikalen B-Scans. Die Funktion *Mean Automatic Real Time* (ART) überlagert die Bilder in Echtzeit, trennt und unterdrückt Bildrauschen von echten Gewebesignalen, so dass eine scharfe Aufnahme mit hohem Kontrast dargestellt werden kann [146]. Der Scanbereich ist in Abbildung 17d farblich gekennzeichnet. Das Volumen einzelner Schichten wurde nach Segmentierung aller 61 B-Scans in verschiedenen Netzhautschichten berechnet. Zu diesem Zweck wurde der automatische Segmentierungsalgorithmus des Herstellers (HEYEX2, Eye Explorer 2.5.4., Software Version v6.9) verwendet. Alle Scans wurden von einem erfahrenen Untersucher manuell auf Artefakte und fehlerhafte Segmentierungen geprüft und bei Segmentierungsfehlern entsprechend nachbearbeitet. Der Bereich, aus welchen diese Werte zur Volumenbestimmung verwendet wurde, ist zylindrisch geformt mit einem Durchmesser von 6 mm. Die Position ist automatisch durch die Software festgelegt, indem die Fovea centralis bereits während der Messung als Zentrum definiert wurde. Zusätzlich wurden die Zylinder anhand anatomischer Lage in einzelne Sektoren unterteilt, wobei für die Analyse jeweils die Mittelwerte aus allen Quadranten herangezogen wurden. In Abbildung 17d sind die beschriebenen Bereiche in Form des blauen Kreises gekennzeichnet mit der Einteilung in unterschiedliche Sektoren. Der kleinste Zylinder mit 1 mm Durchmesser diente der Bestimmung der FT. Die FT (in  $\mu\text{m}$ ) beschreibt dort den Messbereich zwischen innerer Grenzmembran und Bruchscher Membran. Innerhalb des größten Zylinders wurden die Volumina (in  $\text{mm}^3$ ) aller retinalen Schichten bestimmt. Zur Auswertung wurden die Ergebnisse von mRNFL, GCIP, INL, OPL und ONL berücksichtigt. Abbildung 17e zeigt einen Querschnitt durch die Fovea centralis mit den genannten Segmentierungslinien. Die Summe

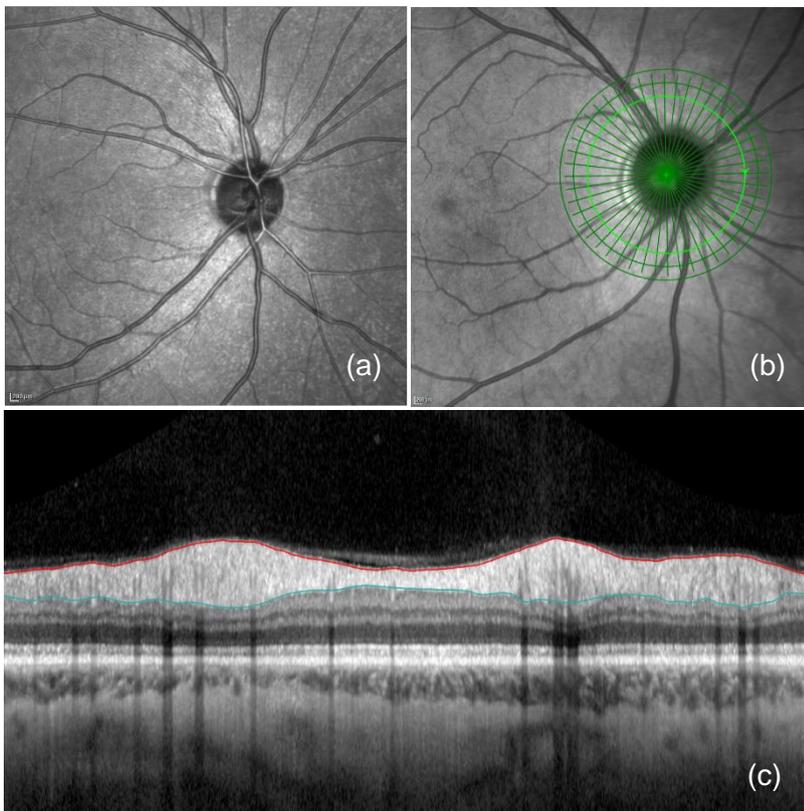
aller retinalen Schichten zwischen ILM und Basalmembran (BM), innerhalb der einzelnen Sektoren angegebenen Volumina ergab das TMV. Subklinische NNO wurden vermutet, sobald OCT morphologisch eine einseitige signifikante Atrophie mit Seitendifferenzen der GCIP und pRNFL über 4  $\mu\text{m}$  und 5  $\mu\text{m}$  bestand [223]. Die Augen mit signifikanter Seitenasymmetrie wurden im Verlauf als ON Augen kategorisiert.



**Abbildung 17:** OCT der Makula (a) *En face* mit Fovea centralis (b) Querschnitt durch Fovea centralis (c) Makula 3D (d) Volumen Scan der Makula, zentriert auf die Fovea centralis mit Messbereichen von 1 mm, 3 mm und 6 mm Durchmesser um die Fovea centralis (blaue Kreise) mit Unterteilung in einzelne Sektoren (gerade blaue Linien). Grüne Linie entspricht der Position des Querschnittes in (e). (e) Querschnitt durch Fovea centralis mit Segmentierung (eigene Abbildung)

Mit Hilfe des peripapillären Ringscans wurde ein Querschnitt des ringförmigen, um den Sehnervenkopf gelegenen Retina Abschnitts mit einem Durchmesser von 12° dargestellt (Abbildung 18d) (ART 100). Anhand der *Fovea-to-Disc-Alignierungstechnologie*, die Kreis-scans automatisch mittig um die Papille ausrichtet, wurde der Scanbereich über alle Patienten standardisiert. Der Durchmesser des Rings betrug 3,5 mm, der Mittelpunkt wurde dem Zentrum der Bruch'schen Membranöffnung gleichgesetzt. Damit wurde die Dicke der automatisch

segmentierten und manuell nachjustierten pRNFL (in  $\mu\text{m}$ ) um die Papille, wie in Abbildung 18e dargestellt, bestimmt.



**Abbildung 18:** OCT der Papille (a) *En face* (b) Querschnitt durch Papille (c) Papille 3D (d) *En face* mit  $12^\circ$  Kreisscan (hellgrün) und übrigen Scanarealen (dunkelgrün) (e) Querschnitt entlang  $12^\circ$  Kreisscan mit Darstellung der pRNFL zwischen ILM (rot) und pRNFL (blau) (eigene Abbildung)

Alle OCT-Untersuchungen wurden unter Berücksichtigung der *OSCAR-IB* Kriterien [224] auf eine ausreichende Qualität geprüft, welche in Tabelle 5 aufgeführt sind. Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgte konform der *Advised Protocol for OCT Study Terminology and Elements (APOSTEL)* Kriterien [225].

<b>O</b>	<i>No <b>obvious</b> problems</i>	Offensichtliche Probleme der Scans
<b>S</b>	<i>Sufficient <b>signal</b></i>	Suffiziente Signalstärke, ART aktiviert
<b>C</b>	<i>correctly <b>centred</b> ring scan</i>	Korrekte Zentrierung des Ring-Scans um die Papille
<b>A</b>	<i>No <b>algorithm</b> failure</i>	Keine Fehler des Algorithmus der automatischen Segmentierung (Grenzen der Retina richtig erkannt, pRNFL richtig identifiziert)
<b>R</b>	<i>No <b>retinal</b> pathology</i>	Keine retinale Pathologie, welche die RNFL Bestimmung beeinträchtigen könnte
<b>I</b>	<i>well <b>illuminated</b> fundus</i>	Ausreichende Ausleuchtung des Fundus
<b>B</b>	<i>Centered measurement <b>beam</b></i>	Messstrahl ist zentriert

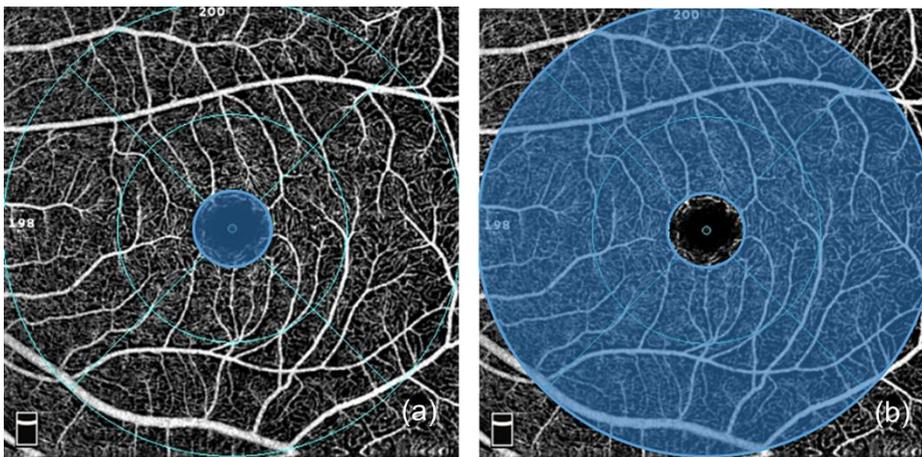
**Tabelle 5:** OSCAR-IB Kriterien [224]

## 2.3 OCT-A Untersuchung

Die Gefäßplexus der Retina wurden mit einem OCT-A *RTVue XR Avanti SD-OCT* (OptoVue, Inc., Fremont, Kalifornien, USA) dargestellt. In Analogie zur OCT fand auch diese Messung in einem abgedunkelten Raum ohne medikamentöse Weitstellung der Pupillen statt. Die Scans wurden mit einer Wellenlänge von 840 nm und mit 70.000 A-Scans pro Sekunde akquiriert. Damit konnten 304 x 304 mm volumetrische A-Scans und daraus resultierend B-Scans generiert werden. Um sowohl Bewegungsartefakte als auch Fehler der Projektion zu minimieren, wurden die Software-eigenen Algorithmen zur Reduktion von Augenbewegungsartefakten und Projektionsartefakten angewendet (Motion Correction Technology; 3D Projection Artifact Removal Algorithm, OptoVue) (AngioAnalytics beta version 2017.1.0.151). Bewegungsartefakte werden durch den Vergleich zweier OCT Volumina in orthogonaler Scan Achse registriert, nach Ausprägung gewichtet und durch die Software korrigiert, so dass kleine Bewegungsartefakte abgeschwächt werden können [226]. Projektionsfehler können eine fehlerhafte Darstellung tiefer gelegener Gefäße verursachen, so dass oberflächliche Blutflusssignale tiefen Schichten zugeordnet werden und die Gefäße fälschlicherweise in tieferen Schichten dargestellt werden. Mit Hilfe eines projektionsbasierten Algorithmus können diese Artefakte reduziert werden. Grundlegend ist dabei, dass projizierte Flusssignale geringer sind als tatsächliche Flusssignale. Der projektionsbasierte Algorithmus vergleicht jedes Flusssignal und entscheidet, welche Flusssignale schwach sind und damit Projektionsartefakten entsprechen, und reduziert bei Identifikation eines Projektionsartefakts die Signalstärke, so dass diese dem des Hintergrund Levels entspricht [227]. In die Analyse wurden zudem nur die Scans einbezogen, die einen *Signal Strength Index* (SSI) von  $\geq 60$  und eine korrekte Segmentierung der verschiedenen Netzhautschichten und Gefäßplexus aufwiesen. Scans mit offensichtlicher Dezentrierung oder ausgeprägten Artefakte wurden ausgeschlossen. Ausgeprägte Bewegungsartefakte

wurden angenommen, sobald der *Motion artifact Score* (MAS) Werte  $> 2$  betrug [228]. Dabei werden Artefakte durch Blinzeln, Fixationsartefakte mit folglich Verschiebung der einzelnen Scans, Dehnungsartefakte und doppelte Gefäßdarstellung aufgrund der Software generierten Korrektur von Bewegungsartefakten und Schachbrett Defekte mit einer fehlerhaften Software generierten Darstellung eines Rasters im Hintergrund beurteilt [228]. Bei einem  $MAS \leq 2$  dürfen keine Artefakte ( $MAS = 1$ ) oder leichte sowie moderate Schachbrett Defekte und nicht signifikante Artefakte aufgrund von Blinzeln des Probanden vorliegen ( $MAS = 2$ ) [228].

Es wurde ein  $3 \times 3$  mm- und ein  $6 \times 6$  mm-Scan der Makula akquiriert, wobei zur Analyse ausschließlich der  $6 \times 6$  mm-Scan der Makula mit der jeweiligen Darstellung von SVC und DVC verwendet wurde. Die Segmentierung der retinalen Schichten erfolgte automatisiert und erlaubte maximale Variationen der Schichtdicken von  $9 \mu\text{m}$  über der IPL und  $9 \mu\text{m}$  unter der OPL. Beide Scans wurden durch die Software auf die Fovea centralis zentriert und falls nötig manuell nachjustiert. Zentral mit 1 mm Durchmesser um die Fovea centralis befindet sich der zylindrische, foveale Messbereich mit der FAZ (Abbildung 19a). Die Datenauswertung der automatisierten Werte der FAZ erfolgte im Rahmen einer anderen Dissertation. Zur Auswertung aller übrigen OCT-A Parameter wurde die Region eines Zylinders mit 6 mm Durchmesser, abzüglich der FAZ, herangezogen (Abbildung 19). Innerhalb dieser Aufgliederung wurden die von der Software generierten Daten über die VD (%) erhoben. Bei der VD wird, wie bereits zuvor beschrieben, der Blutfluss in den verschiedenen Netzhautschichten ermittelt, indem die Fläche des Blutflusses (helle Pixel) im Verhältnis zur Gesamtfläche ausgedrückt wird.



**Abbildung 19:** OCT-A Scans mit der zur Auswertung verwendeten Messbereiche (a) Blau: Fovealer Messbereich mit FAZ (b) Blau: Kombiniertes parafoveales und perifoveales Messbereich (eigene Abbildung)

---

## 2.4 Visusprüfung

Die visuelle Funktion aller Probanden wurde anhand der Erhebung der 100% HCVA und 2,5% LCVA bestimmt. Dazu wurde ein Leuchtkasten (Precision Vision, Woodstock, Illinois, USA) mit den zugehörigen Tafeln der *Early Treatment Diabetic Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) verwendet. Es galten standardisierte Bedingungen bezüglich der Beleuchtung mit einer Helligkeit von 80 cd/m<sup>2</sup> und dem Abstand von vier (NMOSD, HC) und zwei (MS) Metern. Die unterschiedlichen Distanzen ergaben sich aufgrund des Akquirierens in verschiedenen Räumen und durch das Erheben des Visus von unterschiedlichem Personal. Die Visus Bestimmung erfolgte bei korrigiertem Visus monokular getrennt für jedes Auge. Es wurden sowohl alle richtig erkannten Buchstaben gezählt (*sloan chart score*), als auch die HCVA in Dezimalzahlen beziehungsweise Prozent angegeben. Hierbei wurde zur Bestimmung des Visus die letzte Zeile gewertet, in welcher der Proband mindestens drei Buchstaben richtig erkannte. Die Sehschärfe beschreibt das Vermögen, bei optimaler Korrektur von Refraktionsfehlern zwei getrennt voneinander befindliche Objekte gerade noch als voneinander getrennt wahrnehmen zu können [135]. Als Visus bezeichnet man den Kehrwert des Sehwinkels, welcher gerade noch aufgelöst werden kann. Die Einheit ist dabei eine Winkelminute. Ein Visus von 1,0 beschreibt zum Beispiel einen minimalen Punkteabstand von 1 Winkelminute, der noch wahrgenommen werden kann. Der Visus lässt sich dabei als Kehrwert des Auflösungsvermögens beschreiben. Kann ein Proband nur einen Sehwinkel von zwei Winkelminuten auflösen, dann liegt der Visus bei 1/2 und wird als Dezimalzahl mit 0,5 angegeben. Je niedriger das Auflösungsvermögen und damit größer der Sehwinkel, desto schlechter der Visus. Möglich sind auch Sehschärfen größer 1,0, wenn kleinere Sehwinkel als eine Winkelminute aufgelöst werden können [135].

## 2.5 EDSS

Bei allen Patienten wurde ein EDSS erhoben. Die Erhebung des EDSS erfolgte durch einen erfahrenen und hierfür qualifizierten ärztlichen Beurteiler.

## 2.6 Venöse Serumanalyse

Zur Analyse von Biomarkern im Serum aller Probanden wurde am Tag der OCT-A Untersuchung venöses Blut abgenommen, zentrifugiert und als Überstand abpipettiertes Serum bei -80°C im Rahmen der Studie zur Asservierung von Biomaterialien in der Biobank der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Klinikums rechts der Isar asserviert. Dabei erfolgte eine gesonderte Einwilligung aller Probanden zur Zustimmung der Asservierung. Im Verlauf wurden alle Proben auf Trockeneis transportiert und zur selben Zeit und unmittelbar vor der Analyse aufgetaut und hinsichtlich der Konzentration von GFAP im Serum in einem externen Labor im

Rahmen einer Kollaboration untersucht (Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen DZNE e. V., Prof. Dr. Dr. h.c. Christian Haass, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland). Dazu wurde ein GFAP *Simoa Discovery Kit* (Quanterix Corporation, Billerica, Massachusetts, USA) verwendet. Die Proben wurden nach der Empfehlung des Herstellers verarbeitet [79, 80]. Der *Intra-Assay-Variationskoeffizient* wurde mit Hilfe einer fünfmaligen Messung einer Qualitätskontroll-Serumprobe bewertet. Ein Koeffizient von weniger als 10% musste dabei erreicht werden, so dass eine valide Analyse angenommen werden konnte. Die Konzentration von sGFAP wurde mit entsprechenden Standardkurven berechnet. Es erfolgte eine Messung in Dubletten mit einem Messvorgang. Das Laborpersonal war gegenüber den klinischen Daten verblindet.

### 2.7 Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse wurde *GraphPad Prism* (v9.1.0) verwendet. Aufgrund der Tatsache, dass für jeden Probanden zwei Datenpunkte von zwei Augen generiert werden, diese aber nur von einem Individuum stammen, wurde zum Ausgleich von Korrelationen zwischen beiden Augen ein *Paired eye approach* verwendet [179, 225, 229, 230]. Hierbei werden beide Augen nach im Vorfeld definierten Untersuchungsgruppen kategorisiert (ON oder NON) und, falls beide Augen identischen Kategorien angehören, daraufhin der Mittelwert gebildet. Wurde eines der beiden Augen ausgeschlossen, wurden die Werte des übrigen Auges verwendet.

Zunächst erfolgte eine Analyse auf Patientengruppenebene, um Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten aufzuzeigen. Eine *Gauß'sche* Normalverteilung innerhalb der einzelnen Gruppen wurde mit dem *D'Agostino & Pearson's Normalitätstest* beurteilt. Um übergreifende Unterschiede zwischen normalverteilten Gruppen zu evaluieren, wurde eine *ordinary one-way analysis of variance (ANOVA)* mit *Tukey's multiple comparisons* angewendet. Bei nicht-normalverteilten Gruppen kam der *Kruskal-Wallis Test* mit *Dunn's multiple comparisons* zum Einsatz. Unterschiede zwischen zwei normalverteilten Gruppen wurden anhand des *Student's t-test* analysiert. Zeigten die zwei Gruppen keine Normalverteilung, wurden Unterschiede mit Hilfe des *Mann-Whitney-U Tests* berechnet. Zur Analyse der Unabhängigkeit der binären Variablen Geschlecht und NNO wurde der *exakte Fisher-Test* angewandt.

Um Assoziationen zwischen Degenerationsmarkern wie sGFAP, Sehschärfe und retinalen Parametern aus OCT und OCT-A zu untersuchen, wurden *multiple lineare Regressionsmodelle* angewendet. Hier wurden der entsprechende  $\beta$ -Werte als Regressionsparameter mit dem 95% Konfidenzintervall angegeben. Der  $\beta$ -Wert entspricht der Korrelation zwischen den untersuchten Variablen. Steigt der Prädiktor um eine standardisierte Einheit an, dann steigt

---

das Kriterium/abhängige Variable um  $\beta$ -standardisierte Einheiten an. Je stärker dabei die Korrelation zwischen Prädiktor und der abhängigen Variable, desto exakter lassen sich Werte der abhängigen Variable vorhersagen.

Zur Analyse von Zusammenhängen zwischen Geschlecht, Alter und VD des SVC sowie DVC wurde eine *multiple lineare Regression* angewandt. Da sich hier ein Einfluss von Alter und Geschlecht auf verschiedene OCT-A Parameter zeigte, wurde im Folgenden für diese beiden Parameter als Kovariaten korrigiert. In den weiteren statistischen Test wurde zuerst die sGFAP Konzentration als abhängige Variable eingesetzt, um Korrelationen mit Parametern der OCT und OCT-A zu untersuchen. Dabei wurde ein *multiplines lineares Regressionsmodell*, korrigiert für Alter, Geschlecht und EDSS angewandt und als unabhängige Variablen die FT, SVC VD und DVC VD eingesetzt. Zur Beurteilung einer Korrelation zwischen klinischen Einschränkungen und der Konzentration von sGFAP der Patienten wurde der EDSS als unabhängig Variable mit Hilfe eines *multiplen linearen Regressionsmodells* für Alter und Geschlecht korrigiert und der sGFAP Konzentration als abhängige Variable gegenübergestellt. Ebenfalls durch ein *multiplines lineares Regressionsmodell* und für Alter, Geschlecht und EDSS korrigiert wurden Assoziationen zwischen HCVA und LCVA und der sGFAP Konzentration analysiert.

Um den prädiktiven Wert von OCT- und OCT-A Parametern auf die visuelle Funktion zu prüfen, wurden ergänzende *Regressionsanalysen* zwischen HCVA und LCVA (abhängige Variablen) und GCIP, pRNFL Schichtdicke sowie mit SVC VD durchgeführt.

Normalverteilte Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben, nicht normalverteilte als Median (25%-75% Interquartilenabstand). Die statistische Signifikanz wurde auf  $p < 0.05$  festgelegt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Klinische Charakteristika

In diese Querschnittsstudie wurden 16 Patienten mit NMOSD, 21 Patienten mit RRMS und 21 HC eingeschlossen. Zwei Augen von zwei NMOSD Patienten wurden aufgrund einer nicht ausreichenden Qualität der OCT-A ausgeschlossen, eine RRMS Erkrankte hatte in der Vergangenheit eine unilaterale Enukleation durchlaufen. Insgesamt wurden somit 16 Patienten mit NMOSD (30 Augen), 21 Patienten mit RRMS (41 Augen) und 21 HC (42 Augen) für die weiteren Analysen berücksichtigt. Die klinischen Charakteristika des Studienkollektivs sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Es zeigte sich ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis, zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug das durchschnittliche Alter der NMOSD Erkrankten  $46,6 \pm 10$  Jahre, jenes der MS Erkrankten  $38,0 \pm 11,4$  Jahre und das der HC  $42,0 \pm 9,5$  Jahre ( $p=0.06$ ). Insgesamt hatten 63% ( $n=10$ ) der NMOSD Patienten einen positiven anti-AQP4-AK Serostatus. Gemäß den Einschlusskriterien konnten bei keinem NMOSD Patienten anti-MOG-AK nachgewiesen werden. Bei vergleichbarer Krankheitsdauer hatten NMOSD Patienten einen signifikant höheren EDSS als Patienten mit RRMS. Alle NMOSD und 90% der MS Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine immunmodulierende Therapie. Vor der Studienrekrutierung hatten 50% ( $n=8$ ) der NMOSD Erkrankten eine unilaterale und 6% ( $n=1$ ) eine bilaterale NNO. Bei keinem der NMOSD Patienten konnte retrospektiv eine subklinische NNO festgestellt werden. Insgesamt 48% ( $n=10$ ) der RRMS-Patienten wiesen in ihrer Vorgeschichte eine unilaterale, 10% ( $n=2$ ) eine bilaterale und 10% ( $n=2$ ) eine subklinische NNO auf. Die Unterschiede zwischen den Kohorten waren nicht signifikant.

Im Vergleich zu HC bestanden bei beiden Patientenkohorten sowohl nach NNO als auch ohne NNO signifikant geringere Sehschärfen bei der Erhebung der HCVA und LCVA (Tabelle 6). Zwischen MS-ON und NMOSD-ON wurde kein signifikanter Unterschied der Sehschärfe festgestellt. Der Visus nach NNO beider Patientenkohorten war im Vergleich zu NMOSD-NON und MS-NON ebenfalls reduziert (Daten nicht gezeigt).

Insgesamt konnten in die gegenwärtige Studie Patienten mit NMOSD, RRMS und HC eingeschlossen werden, die untereinander eine ausgewogenes Alter- und Geschlechterverhältnis aufzeigten. Bei vergleichbarer Erkrankungsdauer wiesen NMOSD-Patienten höhere EDSS und somit eine stärkere Beeinträchtigung auf. Sowohl NMOSD als auch MS Patienten zeigten eine schlechtere visuelle Funktion als HC.

	HC (n=21; 42 Augen)	MS (n=21; 41 Augen)	NMOSD (n=16; 30 Augen)	p-Wert
Weiblich, Anzahl (%)	16 (76)	16 (76)	13 (81)	0,92
Alter, Jahre	42,0 ± 9,5	38,0 ± 11,4	46,6 ± 10,0	0,06
Anti-AQP4-AK, Anzahl (%)	n.a.	n.a.	10 (63)	
Krankheitsdauer, Monate	n.a.	68 ± 49	73 ± 31	0,67
EDSS	n.a.	1,4 ± 1,2	3,4 ± 2,4	<b>0,0009</b>
Immuntherapie, Anzahl (%)	n.a.	20 (95)	16 (100)	0,50
<i>Alemtuzumab</i>		1 (5)	0 (0)	
<i>Azathioprin</i>		0(0)	2 (13)	
<i>Dimethylfumarat</i>		4 (19)	0 (0)	
<i>Eculizumab</i>		0 (0)	1 (6)	
<i>Fingolimod</i>		3 (14)	0 (0)	
<i>Glatirameracetat</i>		2 (10)	1 (6)	
<i>Interferon β</i>		3 (14)	0 (0)	
<i>Natalizumab</i>		3 (14)	0 (0)	
<i>Ocrelizumab/Rituximab</i>		4 (19)	10 (63)	
<i>Tocilizumab</i>		0 (0)	2 (13)	
Unilaterale ON, Anzahl (%)	n.a.	10 (48)	8 (50)	0,75
Unilaterale, subklinische ON, Anzahl (%)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	>0,99
Bilaterale ON, Anzahl (%)	n.a.	2 (10)	1 (6)	>0,99
HCVA, NON (1/Winkelminute)	1,4 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,3	<b>0,0002<sup>a</sup></b>
HCVA, ON (1/Winkelminute)	n.a.	0,8 ± 0,3	1,0 ± 0,4	0,22
LCVA, NON (1/Winkelminute)	0,4 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	<b>0,0005<sup>b</sup></b>
LCVA, ON (1/Winkelminute)	n.a.	0,2 ± 0,1	0,3 ± 0,2	0,17

**Tabelle 6:** Baseline Charakteristika der Studienprobanden. Alter, HCVA-NON, LCVA-NON: *ordinary one-way analysis of variance (ANOVA)*. Geschlecht: *Kruskal-Wallis Test*. Krankheitsdauer, EDSS, HCVA-ON, LCVA-ON: *unpaired t-Test*. Unilaterale, bilaterale ON, Immuntherapien: *Mann-Whitney-U Tests*. Abkürzung: *not available* (nicht verfügbar) (n.a.)

<sup>a</sup> HC vs. MS  $p=0,0001$ , HC vs. NMOSD  $p=0,01$

<sup>b</sup> HC vs. MS  $p=0,0004$ , HC vs. NMOSD  $p=0,02$

### 3.2 Ergebnisse der OCT Untersuchung

Eine Übersicht der Ergebnisse aus der Analyse mittels OCT ist in Tabelle 7 aufgeführt.

NMOSD Patienten wiesen nach einer NNO gegenüber HC reduzierte Schichtdicken von pRNFL ( $p=0,0002$ ) und GCIP ( $p<0,0001$ ) auf. Entsprechende Zusammenhänge der pRNFL ( $p=0,008$ ) und GCIP ( $p=0,0021$ ) bestanden bei MS-ON gegenüber HC. Die Atrophie der Schichtdicken nach NNO zeigte sich identisch zwischen beiden Entitäten. Jedoch bestand bei NMOSD-ON eine betont foveale Alteration im Sinnen einer reduzierten FT gegenüber HC ( $p=0,003$ ), welche im Gegenzug bei MS-ON gegenüber HC nicht vorlag ( $p=0,23$ ). Eine foveale Atrophie zeigte sich außerdem bei NMOSD-NON im Vergleich zu HC ( $p=0,02$ ).

Äußere retinale Schichten und die INL zeigten keine Unterschiede zu HC oder zwischen beiden Patientenkohorten.

Zusammenfassend zeigten NMOSD und MS nach NNO deutlich reduzierte Schichtdicken und Volumina im Bereich der pRNFL, GCIP und TMV im Vergleich zu Augen ohne NNO. Interessanterweise zeigte sich jedoch allein bei NMOSD Erkrankten, und nicht bei MS Erkrankten, eine signifikante Reduktion der FT. Ein signifikanter Unterschied der FT bestand darüber hinaus unabhängig einer NNO Vorgeschichte zwischen NMOSD-NON und HC.

	HC (n=21)	MS (n=21)		NMOSD (n=16)		p-Wert
	NON (42 Augen)	NON (26 Augen)	ON (15 Augen)	NON (21 Augen)	ON (9 Augen)	
pRNFL, $\mu\text{m}$	103 $\pm$ 7	99 $\pm$ 11	88 $\pm$ 12	98 $\pm$ 18	72 $\pm$ 19	<b>&lt;0,0001<sup>a</sup></b>
GCIP, $\text{mm}^3$	2,0 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,4	<b>&lt;0,0001<sup>b</sup></b>
TMV, $\text{mm}^3$	8,8 $\pm$ 0,4	8,6 $\pm$ 0,4	8,4 $\pm$ 0,4	8,5 $\pm$ 0,5	8,0 $\pm$ 0,6	<b>0,0003<sup>c</sup></b>
INL, $\text{mm}^3$	1,1 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	0,16
OPL, $\text{mm}^3$	0,7 $\pm$ 0,05	0,7 $\pm$ 0,07	0,7 $\pm$ 0,06	0,7 $\pm$ 0,05	0,7 $\pm$ 0,05	0,49
ONL, $\text{mm}^3$	1,8 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2	1,8 $\pm$ 0,2	0,85
FT, $\mu\text{m}$	282 $\pm$ 17	279 $\pm$ 22	268 $\pm$ 23	261 $\pm$ 17	253 $\pm$ 15	<b>0,002<sup>d</sup></b>

**Tabelle 7:** Ergebnisse der OCT Analyse. pRNFL, INL, OPL: *Kruskal-Wallis Test*. GCIP, TMV, ONL, FT: *ordinary one-way analysis of variance (ANOVA)*

- <sup>a</sup> HC vs. MS-ON  $p=0,008$ , HC vs. NMOSD-ON  $p=0,0002$ , NMOSD-NON vs. NMOSD-ON  $p=0,005$
- <sup>b</sup> HC vs. MS-ON  $p=0,0021$ , HC vs. NMOSD-ON  $p<0,0001$ , NMOSD-NON vs. NMOSD-ON  $p=0,002$
- <sup>c</sup> HC vs. MS-ON  $p=0,035$ , HC vs. NMOSD-ON  $p=0,0002$
- <sup>d</sup> HC vs. NMOSD-ON  $p=0,003$ , HC vs. MS-ON  $p=0,23$ , HC vs. NMOSD-NON  $p=0,02$

### 3.3 Ergebnisse der OCT-A-Untersuchung

#### 3.3.1 Superfizieller vaskulärer Komplex

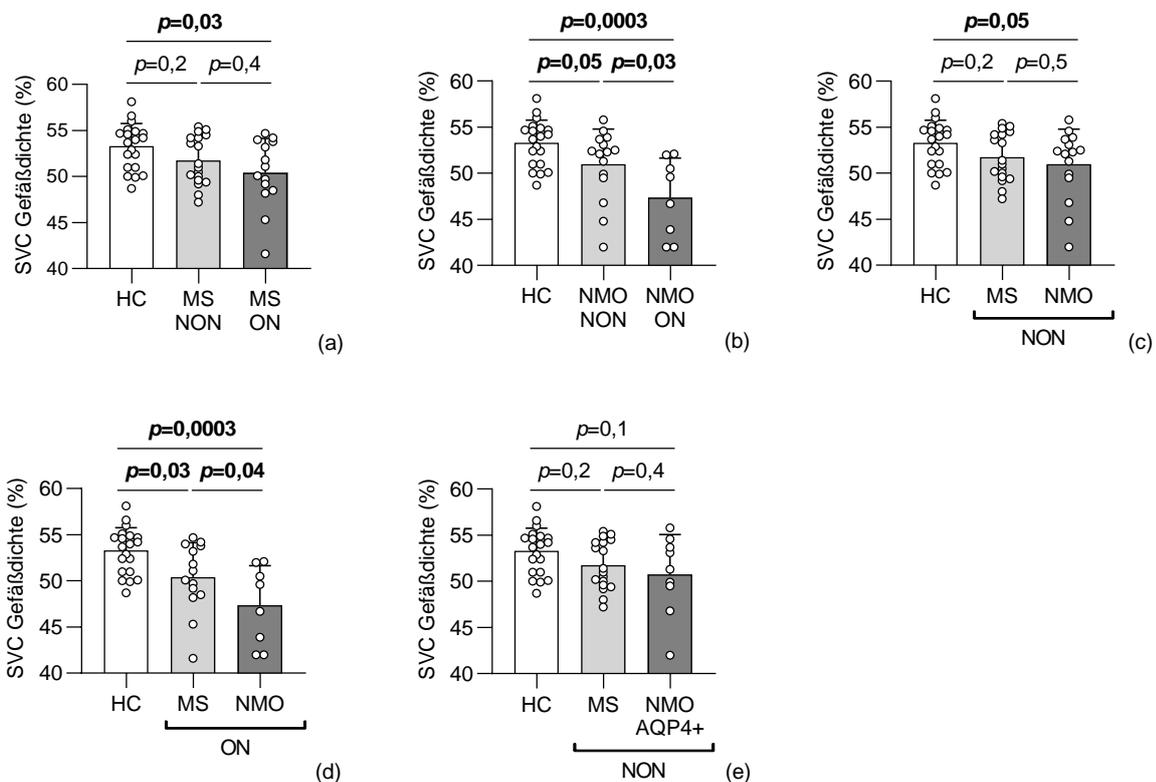
Die Analyse der VD im SVC innerhalb des zuvor beschriebenen Messbereichs zeigte bei HC einen Durchschnitt von  $53,3\% \pm 2,5\%$  (Abbildung 20a, b), bei MS-NON eine durchschnittliche VD von  $51,8\% \pm 2,6\%$  und bei MS-ON eine durchschnittliche VD von  $50,4 \pm 3,7\%$  (Abbildung 20a). Innerhalb der MS-Kohorte wiesen Augen mit stattgehabter ON eine signifikante Abnahme der VD im Vergleich zu HC auf, während der Unterschied zu MS-NON nicht signifikant war (Abbildung 20a).

Die VD bei NMOSD-NON lag bei durchschnittlich  $51,0\% \pm 3,8\%$  und bei NMOSD-ON bei durchschnittlich  $47,4\% \pm 4,3\%$  (Abbildung 20b). Innerhalb der NMOSD Kohorte zeigten sowohl NMOSD-NON und ON signifikant niedrigere VD als HC (Abbildung 20b), zudem war die VD in NMOSD-ON im Vergleich zu NMOSD-NON vermindert.

Unabhängig einer NNO konnte kein signifikanter Unterschied zwischen MS und NMOSD Patienten nachgewiesen werden (Abbildung 20c). Hingegen zeigten ON Augen bei Patienten mit NMOSD signifikant reduzierte VD als ON Augen von Individuen mit RRMS (Abbildung 20d).

Gegenüber MS-NON konnte auch dann kein signifikanter Unterschied gezeigt werden, wenn ausschließlich anti-AQP4-AK seropositive NMOSD-NON betrachtet wurden (Abbildung 20e). Seropositive NMOSD-NON zeigten im Vergleich zu HC die Tendenz einer reduzierten VD. Die Unterschiede erreichten jedoch kein Signifikanzniveau (Abbildung 20e).

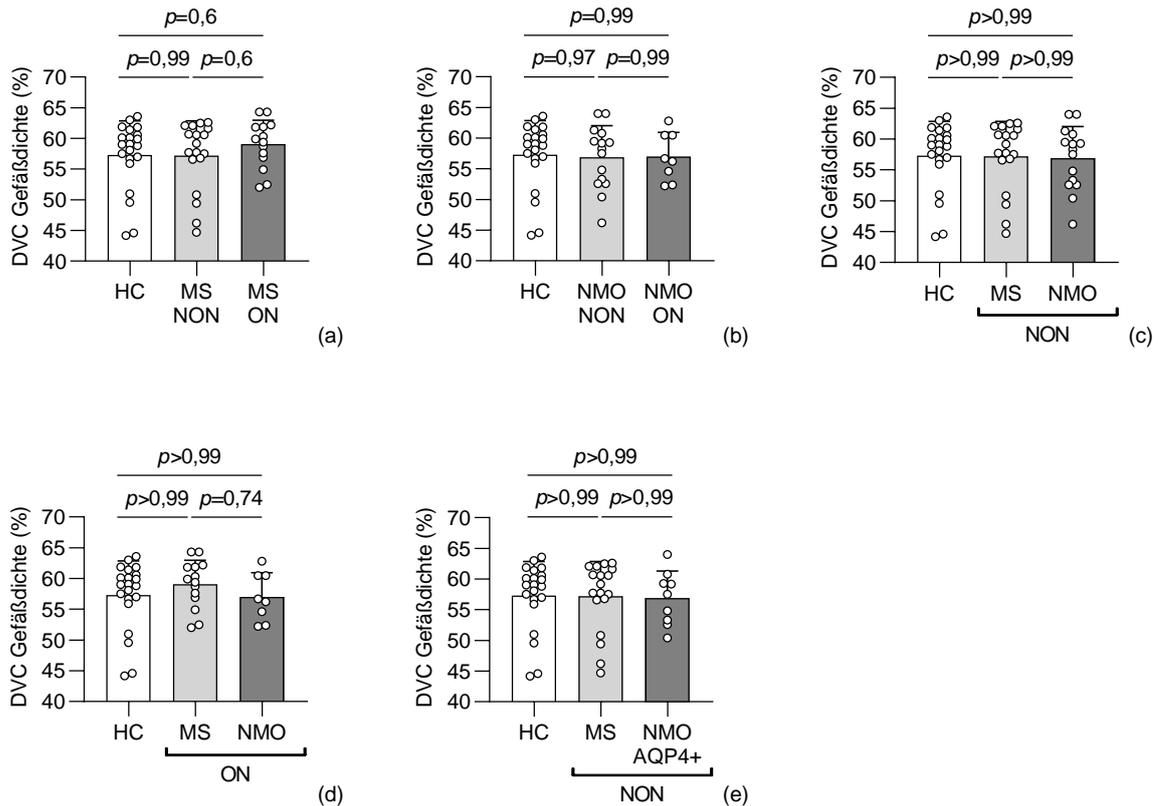
Zusammenfassend konnten vaskuläre Alterationen in beiden Kohorten nach stattgehabter NNO in Form einer reduzierten VD im SVC gezeigt werden. Unabhängig von einer NNO zeigten sich keine Unterschiede zwischen NMOSD, RRMS und HC.



**Abbildung 20:** Ergebnisse der Analyse des SVC (a) VD des SVC bei MS (b) VD des SVC bei NMOSD (c) VD des SVC bei MS-NON und NMOSD-NON (d) VD des SVC bei MS-ON und NMOSD-ON (e) VD des SVC bei MS-NON und anti-AQP4-AK seropositiver NMOSD-NON; Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; *ordinary one-way analysis of variance (ANOVA)*. Symbole bilden einzelne Patientenwerte ab.

### 3.3.2 Tiefer vaskulärer Komplex

Die VD des DVC zeigte weder nach NNO noch unabhängig davon Unterschiede zwischen Patienten mit RRMS, NMOSD (gesamt und nur seropositive) und HC (Abbildung 21). Zusammenfassend konnten keinerlei signifikante Unterschiede im DVC zwischen den Kohorten der Erkrankten zu HC oder untereinander gefunden werden.

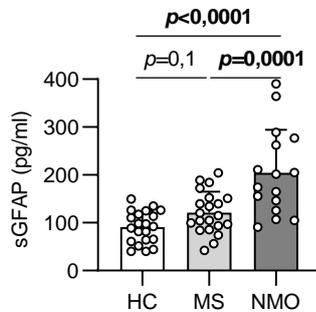


**Abbildung 21:** Ergebnisse der Analyse des DVC (a) VD des DVC bei MS (b) VD des DVC bei NMOSD (c) VD des DVC bei MS-NON und NMOSD-NON (d) VD des DVC bei MS-ON und NMOSD-ON (e) VD des DVC bei MS-NON und anti-AQP4-AK seropositiver NMOSD-NON; Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; *ordinary one-way analysis of variance (ANOVA)*. Symbole bilden einzelne Probandenwerte ab.

### 3.4 sGFAP

Als Biomarker zur Abschätzung der Erkrankungsaktivität bei Patienten mit NMOSD (vgl. Kapitel 1.1.5.4) wurden die Konzentrationen von GFAP im Serum von HC, MS und NMOSD Pati-

enten bestimmt. Beim Vergleich der drei Kohorten fanden sich signifikant erhöhte sGFAP Konzentration bei NMOSD gegenüber HC und MS (Abbildung 22). Signifikante Unterschiede zwischen HC und RRMS Patienten bestanden nicht.

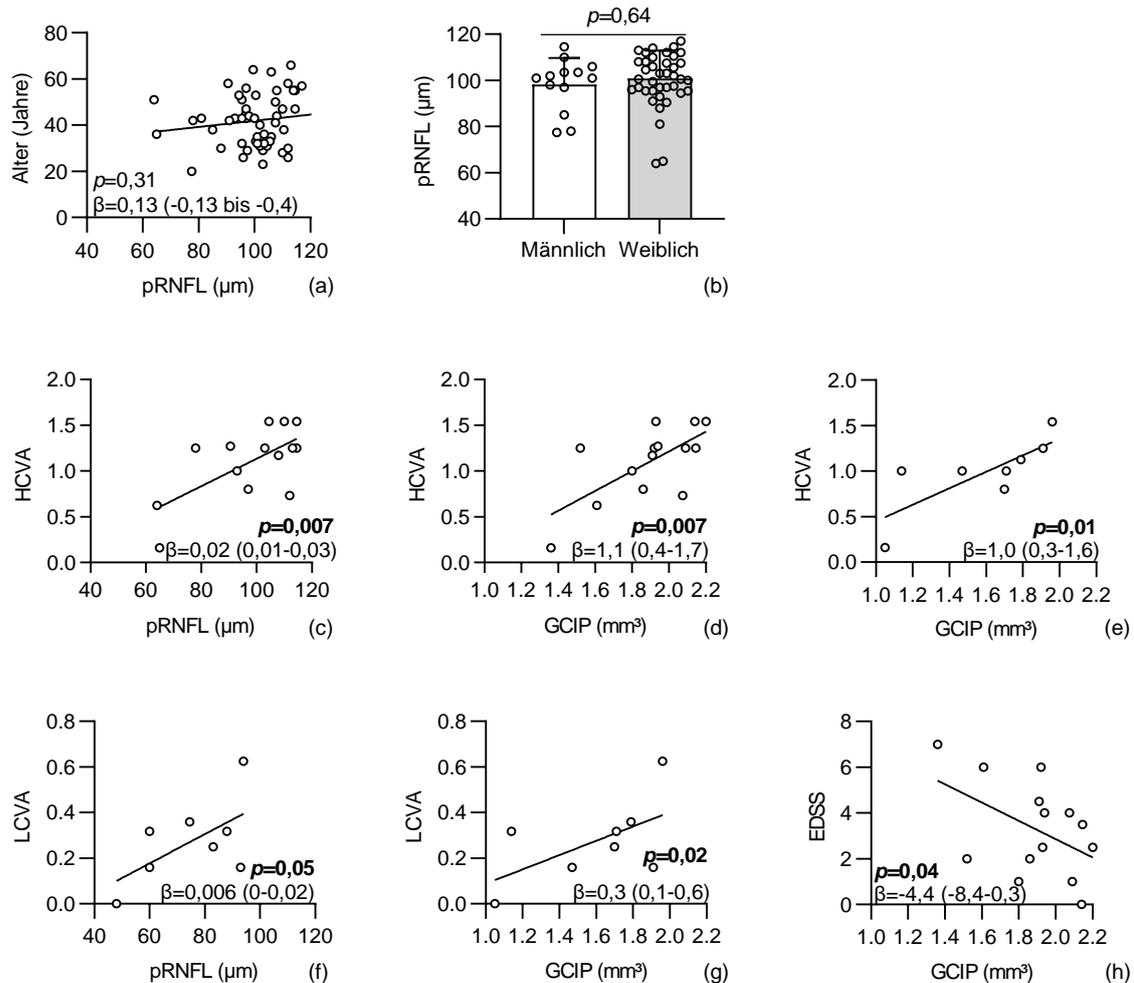


**Abbildung 22:** Konzentration von sGFAP bei HC, MS (ON und NON) und NMOSD (ON und NON); Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung; *ordinary one-way analysis of variance* (ANOVA). Symbole bilden einzelne Patientenwerte ab.

### 3.5 Assoziationen zwischen OCT Parametern und klinischen Einschränkungen

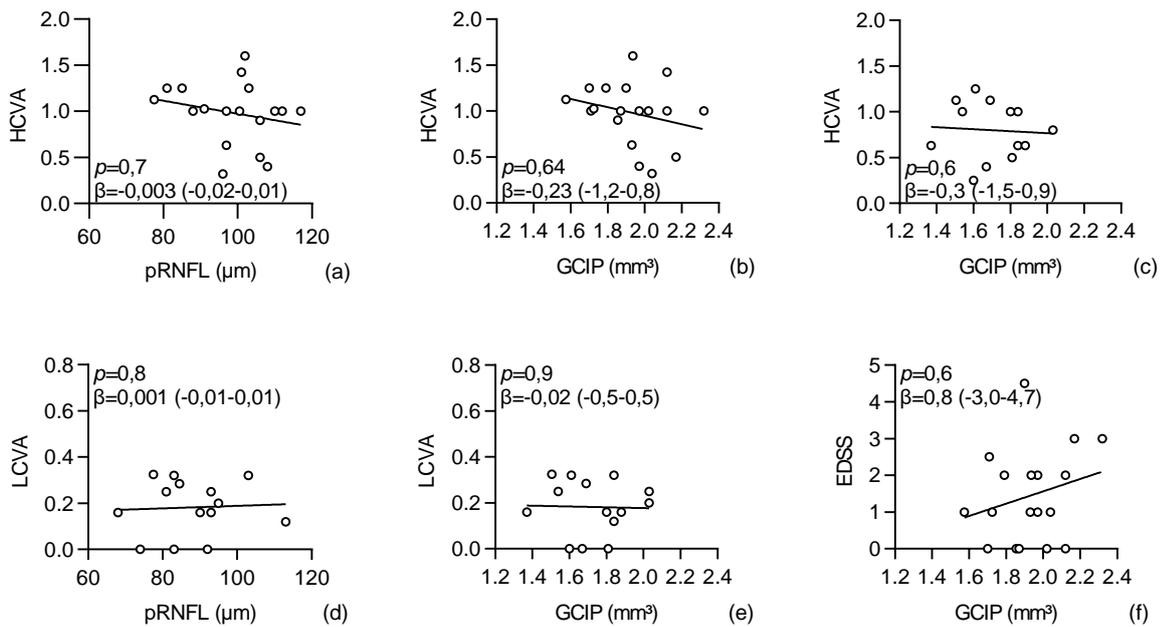
Zunächst wurde die klinische Relevanz von OCT morphologischen Veränderungen bei NMOSD anhand der Auswirkungen auf den Visus mittels multipler linearer Regressionsanalysen ermittelt.

Alter und Geschlecht zeigten, exemplarisch für die pRNFL berechnet, in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf die retinale Schichtarchitektur (Abbildung 23a, b), obwohl dies in anderen Studien gezeigt werden konnte. Vor diesem Hintergrund wurden die folgenden Analysen für die Kovariaten Alter und Geschlecht korrigiert. Hierbei fand sich eine positive Korrelation von pRNFL und GCIP mit der HCVA (Abbildung 23c, d) bei NMOSD-NON sowie eine positive Assoziation von GCIP mit der HCVA sowie pRNFL und GCIP mit dem LCVA bei NMOSD-ON (Abbildung 23e-g). Zudem fand sich eine negative Assoziation zwischen GCIP und dem EDSS bei NMOSD-NON (Abbildung 23h).



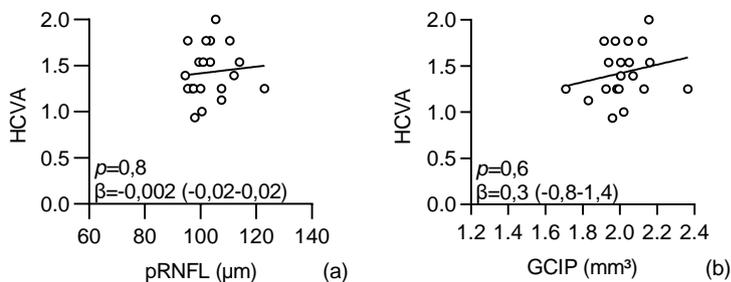
**Abbildung 23:** Korrelation zwischen OCT Parametern und Visus sowie EDSS bei NMOSD (a) pRNFL und Alter aller Probanden-NON (b) pRNFL und Geschlecht aller Probanden-NON (c) HCVA und pRNFL bei NMOSD-NON (d) HCVA und GCIP bei NMOSD-NON (e) HCVA und GCIP bei NMOSD-ON (f) LCVA und pRNFL bei NMOSD-ON (g) LCVA und GCIP bei NMOSD-ON (h) EDSS und GCIP bei NMOSD-NON (a) und (c)-(h)  $\beta$  Regression mit 95% Konfidenzintervall; *multiple lineares Regressionsmodell* für Alter und Geschlecht korrigiert. Symbole bilden einzelne Patientenwerte ab. (b) *Mann-Whitney-U-Tests*; Symbole bilden einzelne Patientenwerte ab.

Keine der gezeigten Korrelationen konnte überraschenderweise für Patienten mit MS reproduziert werden. Es zeigten sich weder abhängig noch unabhängig von NNO Korrelationen zwischen OCT Parametern und dem Visus oder dem EDSS der Patienten unter Korrektur von Alter und Geschlecht (Abbildung 24).



**Abbildung 24:** Korrelation zwischen OCT Parametern und Visus sowie EDSS bei RRMS (a) HCVA und pRNFL bei MS-NON (b) HCVA und GCIP bei MS-NON (c) HCVA und GCIP bei MS-ON (d) LCVA und pRNFL bei MS-ON (e) LCVA und GCIP bei MS-ON (f) EDSS und GCIP bei MS-NON.  $\beta$  Regression mit 95% Konfidenzintervall; *multiple lineares Regressionsmodell* für Alter und Geschlecht korrigiert. Symbole bilden einzelne Patienten Werte ab.

Auch bei HC konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der pRNFL und GCIP Schichtdicke sowohl zur HCVA (Abbildung 25a, b) als auch zur LCVA (Daten nicht gezeigt) festgestellt werden.

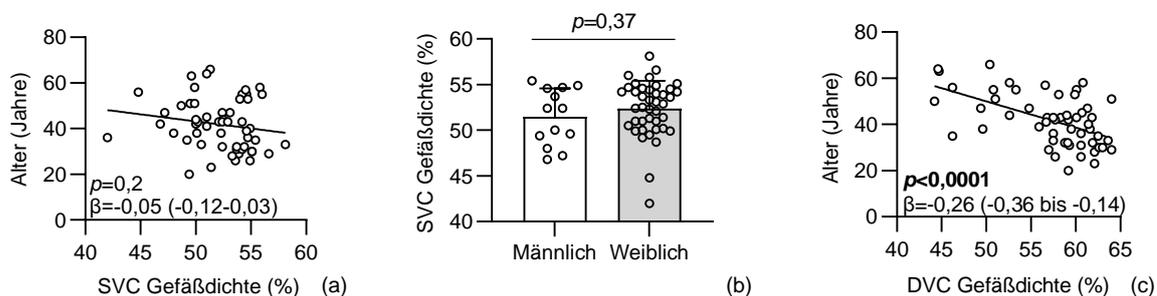


**Abbildung 25:** Korrelation zwischen OCT Parametern und HCVA bei HC (a) HCVA und pRNFL bei HC. (b) HCVA und GCIP bei HC.  $\beta$  Regression mit 95% Konfidenzintervall; *multiple lineares Regressionsmodell* für Alter und Geschlecht korrigiert. Symbole bilden einzelne Patienten Werte ab.

Zusammenfassend zeigten sich nur bei NMOSD abhängig und unabhängig von NNO Zusammenhänge zwischen visueller Funktion und klinischer Beeinträchtigung, nicht jedoch bei MS oder HC.

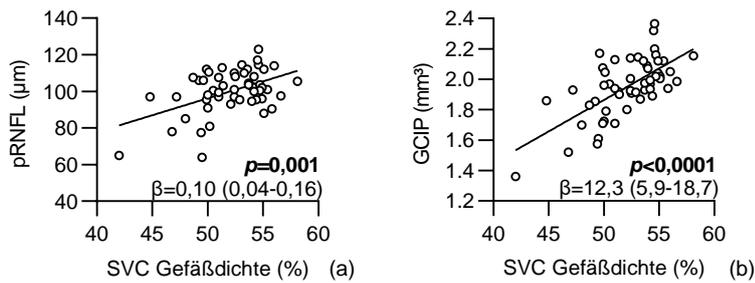
### 3.6 Assoziationen zwischen OCT-A Parametern und klinischen Einschränkungen

Es bestanden innerhalb der verschiedenen Gruppen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der VD im SVC von NON-Augen und dem Alter und dem Geschlecht der Probanden (Daten nicht gezeigt). Dies verblieb auch der Fall, wenn alle NON-Augen gepoolt wurden (Abbildung 26a, b). Bei Betrachtung der VD des DVC aller gepoolten NON Gruppen zeigte sich jedoch ein Zusammenhang mit dem Alter der Probanden. Die multiple lineare Regressionsanalyse, korrigiert für das Geschlecht, zeigte die Korrelation einer reduzierten VD im DVC mit einem höheren Lebensalter (Abbildung 26c).



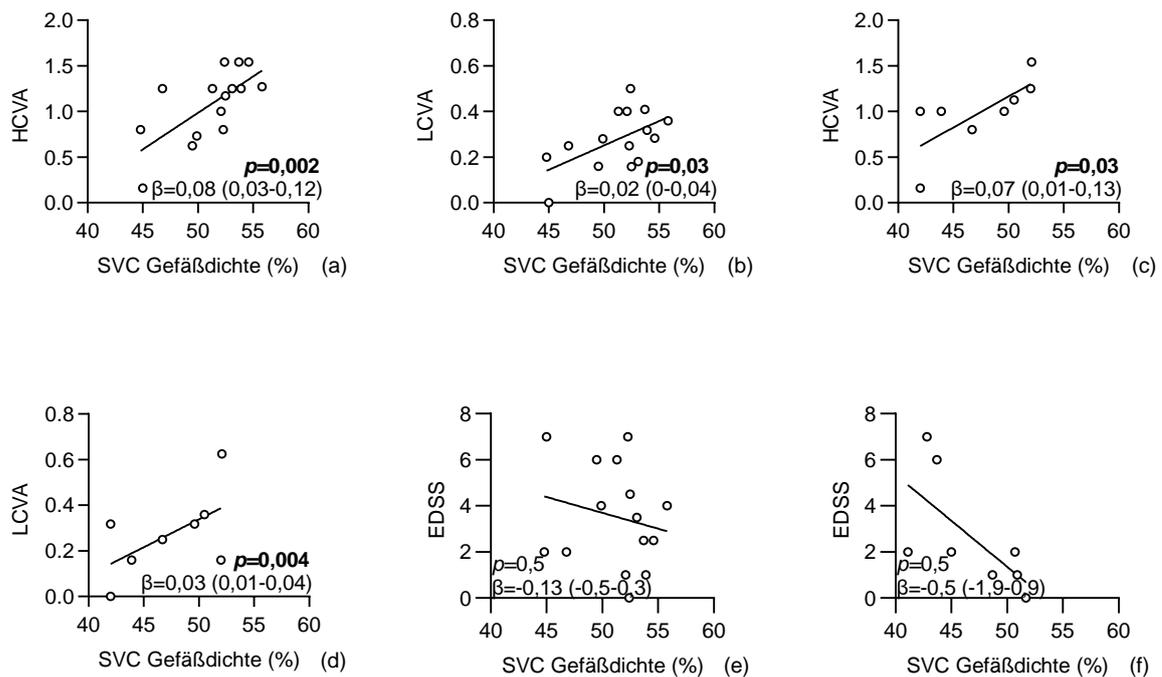
**Abbildung 26:** Einfluss von Alter und Geschlecht auf die OCT-A aller Probanden-NON (a) Korrelation zwischen VD des SVC-NON (MS-NON, NMOSD-NON, HC) und Alter (b) Korrelation zwischen VD des SVC-NON (MS-NON, NMOSD-NON, HC) und Geschlecht (c) Korrelation zwischen VD des DVC-NON (MS-NON, NMOSD-NON, HC) und Alter. (a), (c)  $\beta$  Regression mit 95% Konfidenzintervall; multiples lineares Regressionsmodell für Geschlecht korrigiert (b) Mann-Whitney-U-Tests; Symbole bilden einzelne Patientenwerte ab.

Beim Vergleich der beiden OCT-Modalitäten zeigte sich darüber hinaus eine positive Korrelation von pRNFL und GCIP mit zunehmenden SVC Gefäßdichten (Abbildung 27 a, b).



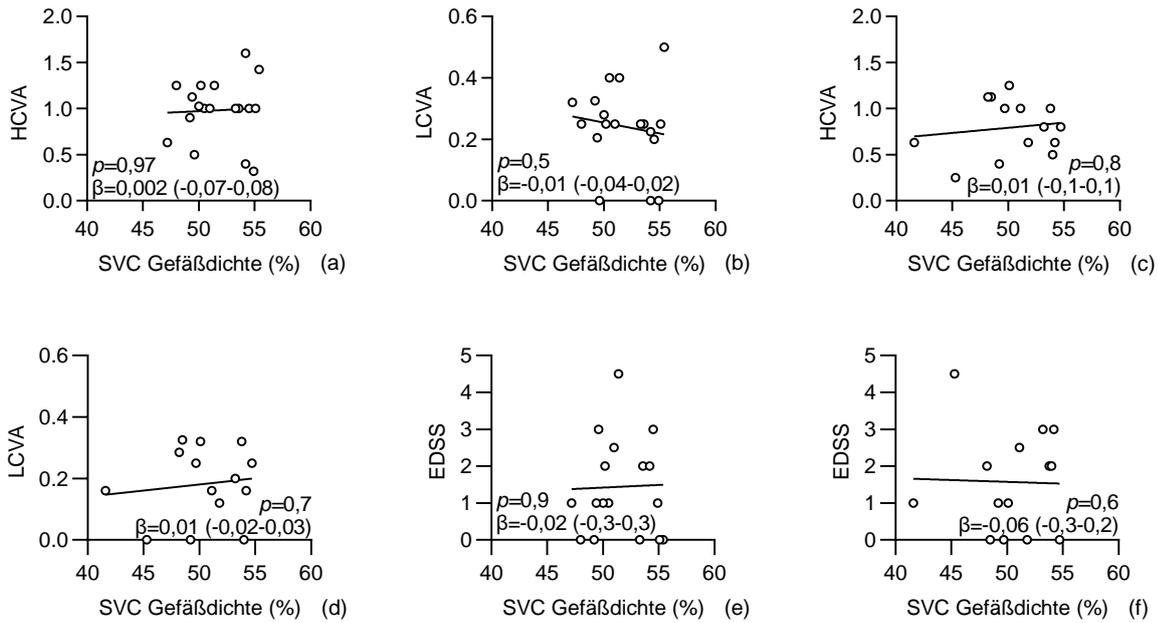
**Abbildung 27:** Korrelation zwischen OCT Parametern und SVC VD aller Probanden-NON (a) pRNFL und SVC VD. (b) GCIP und SVC VD.  $\beta$  Regression mit 95% Konfidenzintervall; *multiple lineares Regressionsmodell* für Alter und Geschlecht korrigiert. Symbole bilden einzelne Patienten Werte ab.

In einem nächsten Schritt wurde für Alter und Geschlecht korrigiert untersucht, ob Assoziationen zwischen der retinalen Gefäßversorgung und klinischen Einschränkungen bestanden. Hierbei zeigte sich eine positive Korrelation von höherer VD im SVC und einer höheren HCVA bei NMOSD-NON (Abbildung 28a). Auch zwischen VD im SVC und der LCVA bestand eine positive Assoziation (Abbildung 28b). Analoge Ergebnisse zeigte die Analyse von NMOSD-ON (Abbildung 28c, d). Auch bei NMOSD-ON korrelierte die SVC VD linear mit der Sehschärfe der Patienten. Diese Assoziation zeigte sich sowohl hinsichtlich der HCVA als auch in Bezug auf die LCVA (Abbildung 28c, d). Die VD des DVC konnte weder bei NMOSD-ON noch bei NMOSD-NON in Zusammenhang mit der Sehschärfe gebracht werden (Daten nicht gezeigt). Eine Korrelation zwischen EDSS und der VD im SVC bei NMOSD zeigte sich weder abhängig noch unabhängig von einer stattgehabten NNO (Abbildung 28 e, f)



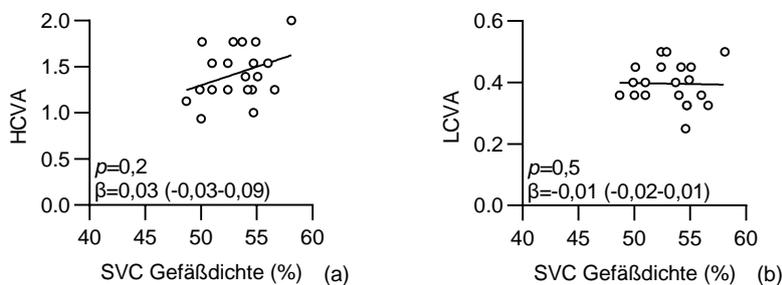
**Abbildung 28:** Korrelation zwischen Visus, EDSS und VD des SVC bei NMOSD (a) HCVA und SVC VD bei NMOSD-NON (b) LCVA und SVC VD bei NMOSD-NON (c) HCVA und SVC VD bei NMOSD-ON (d) LCVA und SVC VD bei NMOSD-ON (e) EDSS und SVC VD bei NMOSD-NON (f) EDSS und SVC VD bei NMOSD-ON (a)-(f)  $\beta$  Regression Schätzung mit 95% Konfidenzintervall; *multiple lineares Regressionsmodell* für Alter und Geschlecht korrigiert. Symbole bilden einzelne Patientenwerte ab.

Bei der Analyse von vaskulären Veränderungen bei MS Erkrankten konnten keine Korrelationen zur Sehleistung und EDSS festgestellt werden (Abbildung 29). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der VD im SVC und HCVA sowie LCVA und EDSS abhängig oder unabhängig von NNO (Abbildung 29).



**Abbildung 29:** Korrelation zwischen Visus, EDSS und VD des SVC bei RRMS (a) HCVA und SVC VD bei MS-NON (b) LCVA und SVC VD bei MS-NON (c) HCVA und SVC VD bei MS-ON (d) LCVA und SVC VD bei MS-ON (e) EDSS und SVC VD bei MS-NON (f) EDSS und SVC VD bei MS-ON (a)-(f)  $\beta$  Regression Schätzung mit 95% Konfidenzintervall; *multiple lineares Regressionsmodell* für Alter und Geschlecht korrigiert. Symbole bilden einzelne Patienten Werte ab.

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Sehleistung und VD im SVC bei HC zeigte sich ebenfalls kein robuster Zusammenhang. So lässt sich zwar die Tendenz einer besseren HCVA bei höherer VD im SVC bei HC erkennen, diese erreichte jedoch keine Signifikanz (Abbildung 30a).



**Abbildung 30:** Korrelation zwischen Visus und VD des SVC bei HC (a) HCVA und SVC VD bei HC (b) LCVA und SVC VD bei HC.  $\beta$  Regression Schätzung mit 95% Konfidenzintervall; *multiple lineares Regressionsmodell* für Alter und Geschlecht korrigiert. Symbole bilden einzelne Patienten Werte ab.

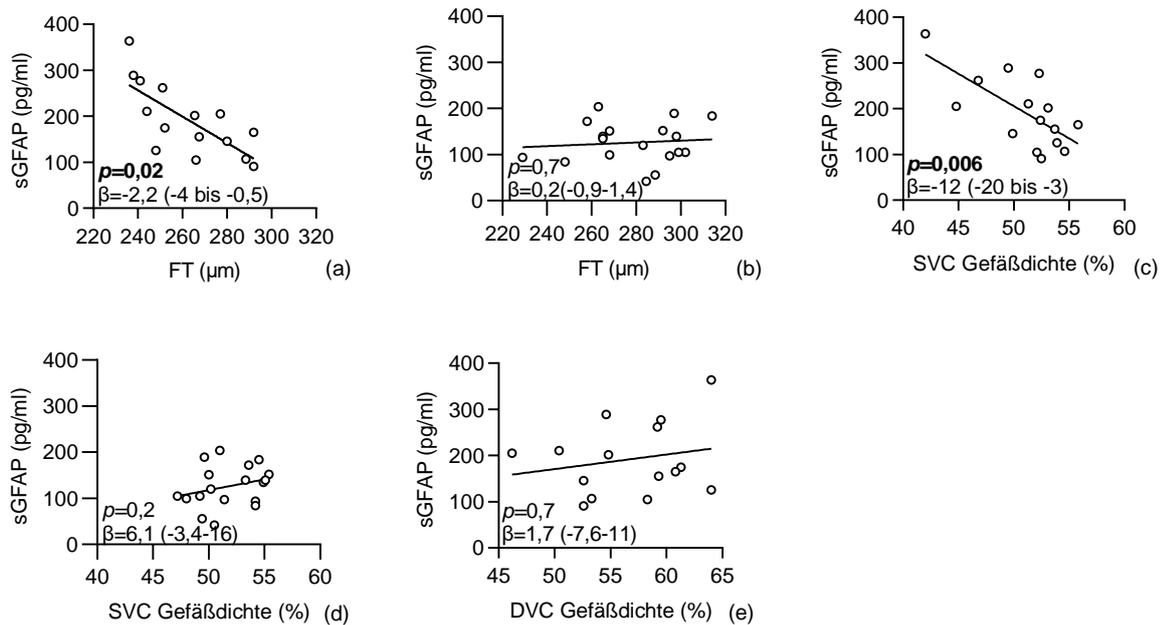
---

Zusammengefasst war eine reduzierte VD im SVC nur bei NMOSD mit einer Beeinträchtigung der Sehleistung verbunden. Dieser Zusammenhang bestand unabhängig von einer NNO-Vorgeschichte. Ein Zusammenhang zum EDSS ließ sich weder bei NMOSD noch bei MS Patienten demonstrieren.

### 3.7 Assoziationen zwischen OCT, OCT-A Parametern und sGFAP

Ergänzend wurde untersucht, inwiefern Veränderungen der retinalen Schichtarchitektur und Gefäßversorgung mit Biomarkern für die Krankheitsaktivität der NMOSD assoziiert sind. Hierbei waren bei NMOSD-Patienten niedrigere FT-Werte an Augen ohne stattgehabte NNO mit höheren sGFAP-Spiegeln im Serum assoziiert (Abbildung 31a). Eine NNO unabhängige foveale Atrophie ging mit einer höheren sGFAP Konzentrationen bei NMOSD, nicht aber bei MS, einher (Abbildung 31a, b). Ein Zusammenhang zeigte sich auch bei Betrachtung der sGFAP Konzentration im Verhältnis zur VD im SVC (Abbildung 31c). Die negative lineare Beziehung zwischen VD im SVC bei erhöhten sGFAP Konzentrationen bestand bei NMOSD-NON ( $p=0,006$ ,  $\beta=-12$  CI (-20 bis -3)), nicht aber MS-NON (Abbildung 31d). Diese Korrelation zeigte sich jedoch nur im SVC, nicht im DVC (Abbildung 31e). Alle hier beschriebenen Assoziationen verblieben robust, wenn für die Kovariaten Alter, Geschlecht und EDSS korrigiert wurde.

Zusammenfassend waren somit ein parafovealer Gefäßverlust und eine foveale Atrophie mit erhöhten Serumsiegeln von GFAP bei NMOSD Patienten assoziiert.

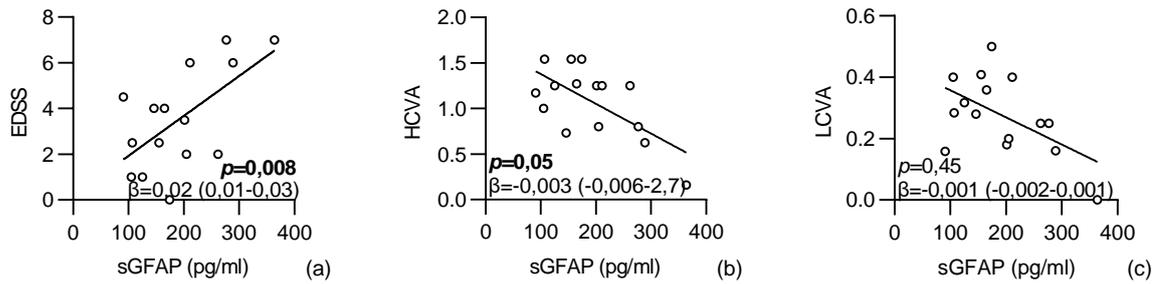


**Abbildung 31:** Konzentration von sGFAP und Korrelationen mit OCT sowie OCT-A (a) sGFAP und FT bei NMOSD-NON (b) sGFAP und FT bei MS-NON (c) sGFAP und SVC VD bei NMOSD-NON (d) sGFAP und SVC VD bei MS-NON (e) sGFAP und DVC VD bei NMOSD-NON.  $\beta$  Regression Schätzung mit 95% Konfidenzintervall; *multiple lineares Regressionsmodell* für Alter, Geschlecht und EDSS korrigiert; Symbole bilden einzelne Patientenwerte ab.

### 3.8 Assoziation zwischen sGFAP und EDSS sowie visueller Funktion

Die sGFAP Konzentration war positiv mit dem EDSS Wert korreliert (Abbildung 32a). Darüber hinaus fand sich eine Assoziation zwischen erhöhten sGFAP Konzentrationen und schlechterer visueller Funktion bei NMOSD-NON (Abbildung 32b), wobei sich für die LCVA nur eine Tendenz darstellte (Abbildung 32c). Bei Patienten mit RRMS fanden sich keine robusten Zusammenhänge zwischen OCT-, OCT-A, EDSS und sGFAP (Daten nicht gezeigt).

Zusammengefasst waren erhöhte sGFAP Konzentrationen bei NMOSD-NON mit einer ausgeprägteren Behinderung und einem schlechteren Visus assoziiert.



**Abbildung 32:** Korrelationen von sGFAP mit klinischen Parametern bei NMOSD-NON (a) sGFAP und EDSS (b) sGFAP und HCVA (c) sGFAP und LCVA.  $\beta$  Regression Schätzung mit 95% Konfidenzintervall; *multiple lineares Regressionsmodell*, (a) für Alter und Geschlecht (b)-(c) für Alter, Geschlecht und EDSS korrigiert. Symbole bilden einzelne Patienten Werte ab.

## 4 Diskussion

Das Ziel der gegenwärtigen Querschnittstudie bestand darin strukturophthalmologische Veränderungen im Rahmen von NMOSD und RRMS anhand der OCT und OCT-A aufzuzeigen und die Ergebnisse einer Kontrollkohorte gegenüberzustellen. Darüber hinaus sollten mögliche Alterationen in Zusammenhang mit der entzündlichen Aktivität, gemessen am Biomarker sGFAP, und den klinischen Auswirkungen auf den Visus und den Behinderungsgrad EDSS gebracht werden.

Die drei untersuchten Kohorten wiesen bei vergleichbaren demographischen Parametern eine stärkere klinische Beeinträchtigung bei NMOSD Patienten und eine schlechtere visuelle Funktion bei NMOSD und RRMS Patienten auf. In der OCT demonstrierten beide Patientenkohorten eine Atrophie der inneren Retinaschichten (pRNFL, GCIP) nach stattgehabter NNO. Einzig bei NMOSD Patienten imponierte eine foveale Atrophie ungeachtet einer NNO-Vorgeschichte. In der OCT-A Diagnostik imponierte eine Gefäßverdünnung innerhalb des SVC an Augen mit stattgehabter NNO, wobei der Gefäßverlust an ON-Augen von Patienten mit NMOSD gegenüber RRMS nochmals akzentuiert war. Unterschiede der Gefäßdichten innerhalb SVC an Augen ohne NNO-Vorgeschichte oder innerhalb des DVC bestanden in unseren untersuchten Kohorten nicht. In den Serumanalysen zeigte sich der Biomarker sGFAP bei NMOSD im Vergleich zu RRMS und HC signifikant erhöht. Die genannten Alterationen der retinalen Schichtarchitektur und der Gefäßversorgung hatten zudem in Teilen eine klinische Relevanz für die Patienten. Höhere OCT-Schichtdicken innerer Netzhautschichten waren bei NMOSD Patienten mit einer besseren HCVA und niedrigere mit einem höheren EDSS assoziiert. Eine reduzierte VD im SVC korrelierte dabei bei NMOSD mit einem schlechteren Visus und einer erhöhten sGFAP Konzentration. Selbiges zeigte sich für die FT bei NMOSD-Patienten. Die sGFAP Konzentration war zudem mit einer reduzierten visuellen Funktion und einer stärker ausgeprägten Behinderung assoziiert.

### 4.1 Einordnung der OCT Ergebnisse in der Literatur

Strukturophthalmologisch konnten mit dieser Studie Ergebnisse aus anderen Studien hinsichtlich retinaler Alterationen bei MS reproduziert werden [156]. Im Einklang mit der Literatur zeigten sich in dieser Studie eine Atrophie von pRNFL, GCIP und des TMV bei MS-ON [156, 169, 187, 195-197, 231, 232]. Äußere retinale Schichten zeigten in unserer MS Kohorte keine signifikanten Unterschiede zu HC, wobei Hypertrophien der INL NNO abhängig bereits in der Vergangenheit gezeigt wurden [156]. Zudem konnten in unserer Kohorte NNO unabhängige Veränderungen, wie bereits in einer Metaanalyse gezeigt, nicht reproduziert werden [156, 164]. In anderen Arbeiten bestanden NNO-unabhängige Assoziationen zwischen retinaler Alte-

---

rationen und der Krankheitsaktivität der Patienten [156, 179, 180]. Im Vergleich zu den genannten Studien wies die gegenwärtige Studie eine deutlich geringe Patientenanzahl auf und damit eine geringere statistische Power zur Detektion der angesprochenen Veränderungen.

Entsprechend vorangegangenen Studien bestanden auch in unserer NMOSD Kohorte NNO abhängige Atrophien der pRNFL, GCIP und des TMV [184, 185, 188, 192, 194-199]. Am ehesten beruhen die Atrophien der RNFL und GCIP nach NNO bei chronisch-entzündlichen ZNS Erkrankungen auf einem direkten axonalen Schaden durch das entzündliche Geschehen an den Sehnerven mit darauffolgender retrograder Degeneration der Axone [167, 233]. Die retinalen Atrophien beider Patientenkohorten nach NNO waren dabei miteinander vergleichbar und sprechen für eine ähnlich ausgeprägte Schädigung beider Erkrankungsspektren, was auch von anderen Gruppen so gezeigt wurde [195]. Die Analyse äußerer retinaler Schichten bei NMOSD zeigte analog zur MS keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu HC. Andere Studien legen hingegen nahe, dass sich im Zuge der NMOSD Veränderungen der äußeren Retinaschichten einstellen könnten [191].

Übereinstimmend mit einer Studie von Kollegen aus Berlin konnten wir in dieser Studie eine FT-Atrophie bei NMOSD-Patienten nachweisen, die sowohl nach NNO als auch unabhängig davon nachvollziehbar war [188]. Die foveale Alteration war in unserer Studie eine spezifische Veränderung im Rahmen von NMOSD. Darüber hinaus wurden in der Literatur morphologische Veränderungen der Fovea beschrieben, welche sich signifikant von Patienten mit MS unterscheiden und zudem unabhängig von NNO auffielen [234]. Beim Vergleich beider Erkrankungskohorten konnte eine dominierende Atrophie retinaler Schichten nach NNO bei NMOSD gegenüber MS nicht reproduziert werden [191, 194, 197, 199, 205, 210]. Dabei sei erneut auf die geringe Kohortengröße hingewiesen.

## 4.2 Einordnung der OCT-A Ergebnisse in der Literatur

Kurz zusammengefasst zeigten sich sowohl bei MS als auch bei NMOSD nach NNO vaskuläre Alterationen im Sinne reduzierter VD im SVC, jedoch nicht im DVC. Mit dieser Studie konnten vorangegangene Studien mit Hinweisen auf vaskuläre Alterationen nach NNO bei MS reproduziert und deren Ergebnisse teilweise bestätigt werden [212-215]. Es bestand eine signifikant reduzierte VD bei MS-ON im SVC im Vergleich zu HC. Bereits gezeigt wurde dabei eine Korrelation zwischen reduzierter VD im SVC und Atrophien der GCIP und RNFL, welche durch den SVC metabolisch versorgt werden [213, 215]. Ursächlich diskutiert wird dabei das Auftreten eines direkten axonalen Schadens durch eine NNO mit darauffolgender retrograder Neurodegeneration und Atrophie genannter retinaler Schichten [167, 215, 233]. Auch in unserer Studie zeigte sich eben diese Korrelation zwischen reduzierten Schichtdicken der GCIP und

pRNFL mit einer reduzierten VD des SVC nach NNO. Zudem bestand eine Korrelation zwischen der pRNFL- und GCIP-Schichtdicke und der VD des SVC über alle Kohorten hinweg, so dass höhere Schichtdicken, auch bei HC, mit einer größeren VD assoziiert waren. Zusammenfassend konnten wir damit eine Reduktion der retinalen VD, welche an das Vorliegen vorangegangener NNO gekoppelt und mit einer retinaler Atrophie assoziiert ist, reproduzieren und bestätigen [212, 214, 215].

Bezüglich retinaler vaskulärer Veränderungen bei NMOSD mit NNO Historie bestanden ähnliche Zusammenhänge. Beim Gruppenvergleich zeigte sich jedoch eine signifikant stärker ausgeprägte Reduktion der VD bei NMOSD-ON im Vergleich zu MS-ON bei zudem vergleichbarer Atrophie retinaler Schichten. Eine dominierende vaskuläre Alteration seitens NMOSD-ON gegenüber MS-ON wurde bereits im peripapillären Bereichen im Rahmen einer anderen Studie gezeigt [211]. Ungeachtet einer NNO konnte in dieser Studie aber zudem eine Reduktion der VD des SVC bei NMOSD ohne Atrophie retinaler Schichten gezeigt werden. NNO unabhängige Reduktionen der VD parafoveal, makulär und peripapillär wurden bereits beschrieben und in dieser Studie reproduziert [203, 211, 220].

Zusammenfassend konnten im Zuge dieser Arbeit Alterationen der Netzhautgefäße bei Patienten mit RRMS und NMOSD nachgewiesen werden, die im Wesentlichen mit der Literatur übereinstimmen.

### 4.3 Einordnung der sGFAP Ergebnisse in der Literatur

Im Rahmen der aktuellen Studie wurden die Serumspiegel von sGFAP erhoben, die bei NMOSD Patienten gegenüber den anderen beiden Gruppen signifikant erhöht waren. GFAP ist unter anderem Hauptbestandteil des Zytoskeletts von Astrozyten [72, 74]. Erhöhte GFAP-Konzentrationen sind demnach mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen Astrozytenschaden oder einen Astrozytenuntergang und die darauffolgende Freisetzung von GFAP zurückzuführen [72, 74, 78, 79]. GFAP wurde daher mehrfach als Biomarker nicht nur für astrozytären Untergang, sondern auch als Biomarker der NMOSD, diskutiert [72, 78, 235]. Wie zuvor beschrieben sind Müller Zellen die Astrozyten der Retina, welche bei einer Schädigung ebenfalls GFAP freisetzen [77]. Zudem exprimieren Müller Zellen den Wasserkanal AQP4 an der Zelloberfläche, so dass vor allem bei anti-AQP4-AK seropositiver NMOSD ein Zusammenhang naheliegend scheint. Bei AK vermittelter Schädigung der astrozytären Müllerzellen würde demnach GFAP freigesetzt werden [77]. Eine erhöhte GFAP-Konzentration konnte dabei bei NMOSD bereits in einigen Studien gezeigt und in dieser reproduziert werden [79, 82]. Die parafoveale Region der Retina weist einen besonders hohen Gehalt an Müller Zellen auf [188, 236]. Die OCT demonstrierte in dieser Studie bereits foveal betonte Alterationen. Dabei zeigte sich NNO unabhängig eine Abflachung und Verdünnung der Fovea. Ergänzend dazu sahen

---

wir auch in der OCT-A foveal betonte atrophe Veränderungen. Dabei war in dieser Studie die VD des parafovealen SVC reduziert, wobei das Ausmaß der Atrophie mit der Höhe des sGFAP Spiegels korrelierte. Neben der reduzierten VD zeigte sich zudem eine Korrelation zwischen sGFAP Konzentrationen und fovealer Atrophie sowie vergrößerter FAZ [1]. Bei NMOSD bestand demnach eine dominante foveale und parafoveale Alteration mit einer Abflachung und Verdünnung der FT, einer reduzierten VD und einer vergrößerten FAZ unabhängig von vorangegangenen NNO, möglicherweise basierend auf einem astrozytären Schaden der Müller-Zellen durch AKK im Rahmen von NMOSD [1]. Die Konzentration von sGFAP war in dieser Studie ausschließlich bei NMOSD Patienten erhöht, so dass ein Zusammenhang zur Pathophysiologie bei NMOSD naheliegend scheint. Insbesondere konnte eine Abgrenzung zur MS reproduziert werden durch unauffällige sGFAP Konzentrationen und regelrechter FT [78, 237].

Weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen entzündlicher Aktivität bei NMOSD und der Konzentration an sGFAP lieferte die Assoziation mit klinischen Parametern. Eine stärkere klinische Beeinträchtigung war dabei mit höheren sGFAP Konzentrationen assoziiert. Dies wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben und konnte mit dieser Studie bestätigt werden [78, 81, 237]. Ergänzend konnten wir erstmals zeigen, dass höhere sGFAP Konzentrationen mit einem schlechteren Visus assoziiert waren. Eine vermehrte entzündliche Aktivität, gemessen an der Konzentration von sGFAP, war zusammenfassend nur bei NMOSD mit einem höheren EDSS und schlechterem Visus unabhängig von NNO vergesellschaftet. Dies betont erneut die Relevanz von sGFAP als Biomarker exklusiv bei NMOSD zur Beurteilung entzündlicher Aktivität und damit einhergehend klinischem Verlauf [81, 237].

#### 4.4 Einordnung klinischer Befunde in die Literatur

Der Zusammenhang zwischen retinalen Schichtdicken und Sehschärfe wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben sowohl bei MS [168, 195] [176] [167] als auch bei NMOSD [184, 195]. Reduzierte retinale Schichtdicken, insbesondere der GCIP und pRNFL, gingen dabei häufig mit reduzierten Sehschärfen in der Erhebung der HCVA oder LCVA einher [157, 168, 197, 198]. In dieser Studie konnten diese Korrelationen nur für NMOSD bestätigt werden [184, 195]. Unabhängig einer NNO waren geringere Schichtdicken von pRNFL und GCIP mit einem schlechteren Visus (HCVA) assoziiert. Bereits gezeigt wurde die Assoziation von schlechteren Sehschärfen bei NMOSD mit einer Reduktion der Visus-bezogenen Lebensqualität der Patienten mit teils weitreichenden Einschränkungen im Alltag [204]. Auch über den Visus hinausgehend konnten wir Zusammenhänge zwischen retinaler Atrophie und klinischer Einschränkungen gemessen am EDSS der NMOSD Patienten reproduzieren [184, 198].

Entgegen bekannter Assoziationen bestanden in dieser Studie keinerlei Zusammenhänge zwischen OCT Parametern und Sehschärfe bei MS Patienten [168, 176, 195] [167]. Dies ist am

ehesten auf die geringe Fallzahl in dieser Studie und damit erneut einer zu geringen Power zur Detektion dieser Zusammenhänge zurückzuführen.

Vaskuläre, retinale Alterationen waren auch in dieser Studie mit reduzierten Sehschärfen bei NMOSD assoziiert [220, 221]. Bei MS wurden eben diese Zusammenhänge bereits beschrieben, konnten jedoch in dieser Studie nicht reproduziert werden [213, 215]. Zugrundeliegend ist dabei erneut am ehesten die geringe Fallzahl der MS Kohorte. Nachrangig kann jedoch auch diskutiert werden, ob retinale vaskuläre Alterationen ein Mindestmaß an Schädigung erreichen müssen, um ein klinisch manifest zu werden. Im Einklang damit zeigte sich in dieser Studie auch bei NMOSD-NON eine signifikant reduzierte VD mit Korrelation zu einer schlechteren Sehschärfe.

In dieser Studie konnten weder bei MS [213, 216] noch bei NMOSD Patienten [238] Zusammenhänge zwischen VD der Retina und des EDSS gezeigt werden. Insgesamt eignete sich in dieser Studie die Visusbestimmung zur Beurteilung der klinischen Relevanz von vaskulären Veränderungen besser als der EDSS, so dass Verlaufskontrollen des Visus bei NMOSD besser geeignet scheinen, um Rückschlüsse über die vaskuläre, retinale Alteration zu ziehen.

### 4.5 Pathophysiologische Hypothesen bei NMOSD

Die Ergebnisse dieser Studie ermöglichen das Generieren von Hypothesen bezüglich pathophysiologischer Vorgänge im Bereich der Retina bei chronisch entzündlichen ZNS-Erkrankungen (insbesondere bei NMOSD).

Die reduzierte retinale Gefäßdichte innerhalb des SVC ließe sich durch einen reduzierten metabolischen Bedarf der retinalen Zellen erklären, was bereits für die MS beschrieben und diskutiert wurde [213]. Der reduzierte metabolische Bedarf wäre dabei Folge von atrophierten retinalen Schichten [213]. Eine geringere Schichtdicke würde demnach im Vergleich geringere vaskuläre Versorgung benötigen, was wiederum zum Gefäßrückgang und folglich zur reduzierten VD führen würde [213]. Der Zusammenhang zwischen einer Ganglienzellatrophy und einer Reduktion der VD im SVC konnte bei MS-ON bereits gezeigt werden [215]. Auch in dieser Studie waren atrophierte retinale Schichten nach NNO mit einer reduzierten VD des SVC, welcher eben jene Schichten versorgt, assoziiert. Unabhängig von NNO waren in dieser Studie keine Atrophien der inneren retinalen Schichten beider Patientenkohorten nachweisbar und bei MS-NON zudem keine reduzierte VD im SVC. In dieser Studie bestand, entsprechend dieser Hypothese ein unveränderter metabolischer Bedarf retinaler Schichten bei MS-NON aufgrund fehlender retinaler Atrophie. Ergänzend zeigten sich keine Veränderungen der VD des DVC bei fehlender Alteration äußerer retinaler Schichten. Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse der OCT und OCT-A bei MS den Zusammenhang zwischen retinaler Atrophie und Reduktion der VD [213, 215].

---

Die Ergebnisse der OCT-A bei NMOSD unterstützen diese Hypothese jedoch nicht vollständig, da reduzierte VD unabhängig von NNO und damit fehlender Atrophie retinaler Schichten gezeigt werden konnten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Gefäßreduktion bei reduziertem metabolischem Bedarf aufgrund atropher retinaler Schichten ist daher im Kontext von NMOSD nicht wahrscheinlich [203, 211, 220]. Diese Ergebnisse bei NMOSD stehen zudem im Widerspruch zu einer weiteren Hypothese, die im Rahmen von MS bereits generiert wurde [212]. Dabei wurde ein direkter vaskulärer Schaden durch eine NNO bei MS in Betracht gezogen [212]. Für unsere MS Kohorte lässt sich diese Hypothese ebenfalls diskutieren, jedoch nicht für unsere NMOSD Kohorte bei signifikanter vaskulärer Alteration auch unabhängig von NNO, so dass eine unterschiedliche Pathogenese retinaler, vaskulärer Alterationen für MS und NMOSD möglich erscheint [212]. Bei NMOSD müsste stattdessen eine primäre Vaskulopathie mit direkten Gefäßschäden unabhängig von NNO angenommen werden. Durch eine systemische Vaskulopathie mit konsekutiv reduziertem Blutzufuhr zur Retina wäre sekundär eine reduzierte VD in der OCT-A erklärbar. Aufgrund einer reduzierten metabolischen Versorgung könnte sich, hypothetisch betrachtet, langfristig eine Atrophie retinaler Schichten mit Reduktion der FT einstellen. Prädominant wurden bei NMOSD Atrophien im Bereich der Makula inferior, superior nasal und nasal superior gesehen, wobei ein Zusammenhang zur Lage großer retinaler Gefäße bereits diskutiert wurde [211]. Im Rahmen von NMOSD wurden darüber hinaus makroskopische Gefäßveränderungen beschrieben, so dass eine vaskuläre Begleitaffektion durch die NMOSD möglich erscheint [219]. Wie bereits einleitend beschrieben stellt eine OCT-A den Blutfluss dar, so dass eine exakte Gefäßdarstellung, mit der Möglichkeit auch Gefäßwände und die Konfiguration von Gefäßen darzustellen mit dieser Technologie nicht möglich ist [144]. Somit lassen sich weiterführende Aussagen hinsichtlich einer primären Vaskulopathie aus dieser Studie nicht ableiten.

Im Rahmen einer NMOSD konnten wir auch in dieser Studie foveal betonte Alterationen mit einer parafoveal reduzierten VD im SVC mit einhergehender Zunahme der FAZ feststellen [220, 234, 239]. Eine Zunahme der FAZ suggeriert darüber hinaus ein Verlust an parafovealen Gefäßen und könnte direkt mit der Pathophysiologie anti-AQP4-AK seropositiver NMOSD zusammenhängen [239]. Die parafoveale Region der Retina weist einen besonders hohen Gehalt an Müller Zellen auf, welche AQP-4 an der Zelloberfläche exprimieren und Ziel von anti-AQP4-AKK bei NMOSD zu sein scheinen [188, 236]. Genau in diesem Bereich zeigte sich NNO unabhängig eine foveale Atrophie und ein Verlust des parafovealen Gefäßsystems [239]. Dies deutet auf eine Progression der NMOSD mit subklinischer Krankheitsaktivität unabhängig von Schüben hin. Gestützt wird diese Hypothese durch die Korrelation von reduzierter retinaler Durchblutung mit erhöhten Konzentrationen an sGFAP in dieser Studie. Wie bereits beschrieben sind erhöhte GFAP Konzentrationen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Freisetzung durch geschädigte Astrozyten zurückzuführen und als Biomarker hinweisend auf eine erhöhte

Krankheitsaktivität [72, 74, 78, 79, 81, 237]. Damit lassen sich Hypothesen generieren, die auf einen Zusammenhang zwischen zugrunde gehenden Müller Zellen und damit geschädigter BHS und einem retinalen Gefäßrückgang und Zunahme der FAZ bei NMOSD hinweisen [239]. Die AG-AK Bindung von anti-AQP4-AAK an den Müller Zellen würde zu deren Untergang und zu erhöhten GFAP-Konzentrationen im Serum führen. Der Verlust von Müller Zellen verursacht wiederum eine Schädigung der BHS mit Auswirkungen auf die Integrität der retinalen Gefäße. Vasokonstriktionen mit reduziertem Blutfluss oder ein Verlust von retinalen Gefäßen würden entsprechend in einer OCT-A Analyse reduzierte VD oder vergrößerte avaskuläre Zonen zur Darstellung bringen [239]. Genau diese Auswirkungen konnten in dieser Studie gezeigt werden [1]. Darüber hinaus korrelierten reduzierte VD der Retina mit der Konzentration an sGFAP. Je größer der astrozytäre Schaden mit konsekutiver Freisetzung von GFAP, desto ausgeprägter zeigte sich eine Reduktion retinaler VD. Unterstützend zeigte sich in dieser Studie sowohl in der OCT als auch in der OCT-A eine prädominante Ausprägung retinaler Alteration im parafovealen Bereich, wo die Dichte an Müller Zellen besonders hoch ist [236]. Aufgrund der dort betonten subklinischen, entzündlichen Vorgänge mit dem Untergang von Müller Zellen sowie der BHS folgt eine vaskuläre Affektion und damit einhergehender Vergrößerung der FAZ sowie fovealer, retinaler Atrophie am ehesten aufgrund einer reduzierten metabolischen Versorgung [239].

Durch die Analyse von sGFAP bei NMOSD besteht der Verdacht auf eine subklinische, entzündliche Aktivität mit astrozytärem Untergang unabhängig von Schubereignissen. Dabei könnte die Konzentration von sGFAP zudem Rückschlüsse über das Ausmaß astrozytärer Schäden bei NMOSD insbesondere im parafovealen Bereich mit einhergehender parafovealer Gefäßreduktion und FAZ-Erweiterung geben [239].

Zusammenfassend betont diese Studie vermutlich unterschiedliche Pathomechanismen retinaler Alterationen zwischen MS und NMOSD. Bei MS erscheint dabei am ehesten ein sekundärer Gefäßrückgang durch atrophierte retinale Schichten mit reduziertem metabolischem Bedarf plausibel zu sein [213]. Im Rahmen einer NMOSD könnten jedoch AK-vermittelte Schäden der Müller Zellen und damit einhergehende Schäden der BHS zur Beeinträchtigung der Integrität retinaler Gefäße führen mit sekundärer retinaler Atrophie in fovealer Betonung. Die Vorgänge bei NMOSD sind dabei schubunabhängig und weisen auf eine persistierende, subklinische, entzündliche Aktivität hin. Ein retinaler Gefäßverlust und die Vergrößerung der FAZ könnten dabei mit der Krankheitsaktivität, dem Untergang von Astrozyten und der Sehschärfe von Patienten mit NMOSD assoziiert sein.

---

## 4.6 Limitationen der Studie

Diese Studie weist einige Limitationen auf. Dazu gehört die geringe Patientenzahl, die der niedrigen Prävalenz von NMOSD geschuldet ist. Zudem könnte die Aussagekraft der Ergebnisse von NMOSD Erkrankten durch die gemischte Kohorte aus seropositiver und seronegativer NMOSD Variante reduziert sein. Eine weiterführende Aufspaltung in die einzelnen Subgruppen, entsprechend dem anti-AQP4-AK positiven Serostatus, erfolgte jedoch aufgrund der begrenzten Probandenzahl nicht durchgehend. Dennoch konnten bei einigen Korrelationen stabile Untersuchungsergebnisse abgebildet werden, sobald nur anti-AQP4-AK positive NMOSD Patienten berücksichtigt wurden.

Es wurde darüber hinaus keine cMRT der Patienten vorgenommen, um insbesondere Veränderungen an den Sehnerven abzuschätzen. Eine NNO im Rahmen von NMOSD kann das Chiasma opticum mit einbeziehen und dadurch Auswirkungen auf das kontralaterale Auge haben. Daher kann ein Einfluss von NNO auf die Vaskularität der Retina am kontralateralen Auge nicht vollständig ausgeschlossen werden. Aufgrund des Studiendesigns als Querschnittsstudie können darüber hinaus keine prospektiven Aussagen über die Ergebnisse abgeleitet werden. Außerdem wurden keine Daten zum longitudinalen Verlauf des retinalen Gefäßverlustes, sGFAP Konzentrationen und deren Assoziation zur Sehleistung erhoben.

Bei der OCT können gewisse Artefakte der Untersuchung nicht vollständig ausgeschlossen werden. Durch schlechte Fixation können sich in der OCT-Bewegungsartefakte ergeben, die nicht vollständig korrigiert werden können. Um Artefakte bestmöglich zu vermeiden wurde jeder Scan im Anschluss an die Software generierte Segmentierung manuell nachkorrigiert. Dabei ist die Einschätzung vom Beurteiler abhängig und kann zwischen verschiedenen Beurteilern stark variieren. Um diesen Bias jedoch auszuschließen, wurde alle Scans von einem, erfahrenen Beurteiler manuell nachkorrigiert. Scans mit unzureichender Qualität wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die OCT-A ist eine neuere Untersuchungstechnologie und zeigt gewisse methodische Limitationen. Bewegungsartefakte durch schlechte Fixation bei schlechtem Visus sind in der OCT-A beispielsweise ebenfalls denkbar. Die Akquisition der Scans erfolgt jedoch in enormer Geschwindigkeit, innerhalb weniger Sekunden, so dass Fixationsdefizite minimiert werden. Scans mit schlechter Qualität oder ausgeprägten Artefakten wurden ebenfalls von den Analysen ausgeschlossen. Wenig bekannt ist über den Einfluss von Umweltfaktoren auf die Scans. Daher kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass Signale durch Störungen oder methodische Fehler erhoben wurden. Dennoch zeigt die Technologie eine gute Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit [240, 241]. Die OCT-A erlaubt außerdem nur eine Aussage über die VD der einzelnen vaskulären Komplexe der Retina. Informationen über die Morphologie der Gefäße, quantitative Angaben zur Fließgeschwindigkeit des Blutes oder die Beschaffenheit der

Gefäßwände können mit der OCT-A nicht eingeholt werden. Zudem sind longitudinale Daten zum retinalen Gefäßverlust sind bis dato limitiert.

Der visuelle Status wurde subjektiv erhoben und war damit abhängig von der individuellen Einschätzung der Probanden. Der Visus wurde jedoch immer mit bestmöglicher Korrektur der Sehschwäche bestimmt, so dass für alle Probanden gleiche Voraussetzungen galten.

Einschränkungen in der Beurteilung des EDSS sind trotz standardisiertem Scoring in geringem Maß vom Untersucher abhängig. Dadurch ist eine Varianz zwischen verschiedenen Beurteilern nicht ausgeschlossen.

In dieser Studie wurden die beiden Augen eines Individuums als zwei voneinander unabhängige Objekte untersucht. Patienten mit unilateraler NNO wurden also mit einem Auge in die ON-Kohorte und mit dem anderen Auge in die NON-Kohorte eingeschlossen. Dieses Vorgehen wurde in allen statistischen Berechnungen berücksichtigt.

Derzeit wird angenommen, dass retinale Müller Zellen und Astrozyten des Gehirns und des Rückenmarks die Hauptquelle für die Freisetzung von sGFAP in NMOSD sind. Dennoch konnte mit dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine Assoziation von sGFAP mit Sehleistung und parafovealer VD besteht. Daraus schließen wir eine sehr wahrscheinliche Schädigung retinaler Müller Zellen bei NMOSD als Quelle des sGFAP.

### 4.7 Ausblick

Zusammenfassend konnten anhand dieser Studie einige bereits bekannte Zusammenhänge bestätigt und reproduziert werden, so dass erneut die Relevanz retinaler Bildgebung zur Evaluation der pathologischen Veränderungen mit klinischer Relevanz für die Patienten mit Erkrankungen aus dem Spektrum der chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen deutlich wurde. Dabei lassen sich spezifische Alterationen nach NNO jedoch auch unabhängig davon kosteneffizient und nicht-invasiv ohne großen Zeitaufwand beurteilen. Ergänzend bietet die OCT-A die Möglichkeit, auch vaskuläre Alterationen aufzuzeigen. Insbesondere bei NMOSD könnte sich die Kombination aus OCT-A, OCT mit sGFAP als Biomarker zur Evaluation subklinischer, schubunabhängiger Krankheitsaktivität und zugrundeliegender Astrozytopathie der retinalen Müller-Zellen eignen. Grundlegende vaskuläre Alterationen, auch schubunabhängig, scheinen ein Teil der Pathophysiologie der NMOSD zu sein mit zudem klinischer Relevanz. Diese Studie bietet diverse Ansatzpunkte zum Generieren verschiedener Hypothesen bezüglich pathophysiologischer Vorgänge bei NMOSD mit möglicherweise auch systemischer vaskulärer Beteiligung. Hinsichtlich dieser Hypothesen sollten weitere Studien durchgeführt werden, um vaskuläre Alterationen im restlichen ZNS und deren Relevanz beziehungsweise Ausprägung zu beurteilen. Ergänzend konnten wir mit dieser Studie dazu beitragen, erneut sGFAP als wichtigen Biomarker zur Beurteilung entzündlicher Aktivität und astrozytärem Schaden mit

---

klinischer Relevanz für die Patienten aufzuzeigen. Sollten sich in zukünftigen Studien weitere Hinweise auf eine subklinische, schubunabhängige Krankheitsprogression mit konsekutiver klinischer Beeinträchtigung bei NMOSD ergeben, sollte zudem eine Reevaluation aktueller Therapiekonzepte diskutiert werden, da bisherige Therapiekonzepte vornehmlich auf der Schubaktivität und der Stärke der einzelnen Schübe basieren. In dieser Studie zeichneten sich zudem mehrere signifikante Unterschiede zwischen MS und NMOSD ab. Eine für Erkrankte relevante, subklinische vaskuläre Beteiligung der retinalen Gefäße konnte nur bei NMOSD, nicht jedoch bei MS gezeigt werden. Die OCT-A Analyse könnte in Ergänzung zur OCT damit eine weitere Unterscheidung zwischen MS und NMOSD ermöglichen. Dazu sind weitere Studien nötig, welche diese Daten bestätigen und adressieren, inwiefern sich die OCT-A Analyse als diagnostisches Mittel zur Differenzierung eignet. Nebenbefundlich konnten wir durch die Assoziation einer reduzierten VD im DVC mit dem Alter zudem einen weiteren physiologischen Einflussparameter aufzeigen, welcher in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollte.

Um diese Ergebnisse zu verifizieren und genannte Hypothesen weiter zu untermauern sind weiterführende, longitudinale, prospektive Studien notwendig. Dabei wären aufgrund der Seltenheit der NMOSD multizentrische Studien wichtig, um Daten großer Kohorten unter Berücksichtigung des AK-Status der Patienten zu analysieren. Ergänzend sollten zudem standardisierte Daten aus der MRT-Anwendung finden, um eine mögliche Beteiligung der kontralateralen Nn. optici und mögliche subklinische, radiologische Krankheitsaktivität zu beurteilen. Zudem sollten pathophysiologische Zusammenhänge präklinisch mit experimentellen Ansätzen geprüft werden, um eine vaskuläre Beteiligung zu testen, die Quelle von sGFAP zu identifizieren und die Rolle von Müller Zellen bei der Entstehung vaskulärer retinaler Alterationen zu analysieren. Wir beabsichtigen zudem die genannten, retinalen Alterationen unserer untersuchten Kohorten ergänzend im longitudinalen Verlauf zu analysieren.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Aly, L., et al., *Optical coherence tomography angiography indicates subclinical retinal disease in neuromyelitis optica spectrum disorders*. Multiple Sclerosis Journal, 2021. **0**(0): p. 13524585211028831.
2. Mori, M., S. Kuwabara, and F. Paul, *Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2018. **89**(6): p. 555.
3. Hor, J.Y., et al., *Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide*. Frontiers in neurology, 2020. **11**: p. 501-501.
4. Jarius, S., et al., *Neuromyelitis optica*. Nature Reviews Disease Primers, 2020. **6**(1): p. 85.
5. Kim, S.H., et al., *Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder*. Neurology, 2018. **91**(22): p. e2089-e2099.
6. Willis, E., R. Ramakrishnaiah, and R. Archer, *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in a Pediatric Patient*. J Ark Med Soc, 2016. **113**(2): p. 34-35.
7. Hollen, C., et al., *Elderly-Onset Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder with Pre-Existing Prednisone Allergy*. Case Rep Neurol, 2018. **10**(1): p. 25-28.
8. Lechner, C., et al., *Epidemiology of Pediatric NMOSD in Germany and Austria*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 415.
9. Lennon, V.A., et al., *A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis*. Lancet, 2004. **364**(9451): p. 2106-12.
10. Hacke, W., *Neurologie*. 2015: Springer Berlin Heidelberg.
11. Mader, S., et al., *Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders*. J Neuroinflammation, 2011. **8**: p. 184.
12. Verkman, A.S., et al., *Biology of AQP4 and anti-AQP4 antibody: therapeutic implications for NMO*. Brain Pathol, 2013. **23**(6): p. 684-95.
13. Wingerchuk, D.M., et al., *The spectrum of neuromyelitis optica*. Lancet Neurol, 2007. **6**(9): p. 805-15.
14. Chen, H.-X., et al., *Muscle damage in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder*. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation, 2017. **4**(6): p. e400-e400.
15. Asato, Y., et al., *Transient Pulmonary Interstitial Lesions in Aquaporin-4-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. Internal medicine (Tokyo, Japan), 2018. **57**(20): p. 2981-2986.
16. Fenton, R.A., et al., *Differential water permeability and regulation of three aquaporin 4 isoforms*. Cellular and Molecular Life Sciences, 2010. **67**(5): p. 829-840.
17. Papadopoulos, M.C., et al., *Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema*. Faseb Journal, 2004. **18**(9): p. 1291-+.
18. Maisam Afzali, A., et al., *Aquaporin-4 prevents exaggerated astrocytosis and structural damage in retinal inflammation*. J Mol Med (Berl), 2022. **100**(6): p. 933-946.
19. Hiroaki, Y., et al., *Implications of the aquaporin-4 structure on array formation and cell adhesion*. Journal of Molecular Biology, 2006. **355**(4): p. 628-639.
20. Zhang, H. and A.S. Verkman, *Evidence against Involvement of Aquaporin-4 in Cell-Cell Adhesion*. Journal of Molecular Biology, 2008. **382**(5): p. 1136-1143.
21. Mader, S. and L. Brimberg, *Aquaporin-4 Water Channel in the Brain and Its Implication for Health and Disease*. Cells, 2019. **8**(2).
22. Jarius, S., et al., *Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures*. J Neurol Sci, 2011. **306**(1-2): p. 82-90.
23. Hamid, S.H.M., et al., *What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients*. J Neurol, 2017. **264**(10): p. 2088-2094.
24. Reindl, M. and P. Waters, *Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease*. Nature Reviews Neurology, 2019. **15**(2): p. 89-102.

- 
25. Dale, R.C., et al., *Antibodies to MOG have a demyelination phenotype and affect oligodendrocyte cytoskeleton*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014. **1**(1): p. e12.
  26. Marignier, R., et al., *Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease*. *Lancet Neurol*, 2021. **20**(9): p. 762-772.
  27. Hegen, H. and M. Reindl, *Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020. **13**: p. 1756286420945135.
  28. Hemmer, B. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k Leitlinie*. 2021 27.07.2021]; Available from: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien)
  29. Lington, C., et al., *Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein*. *Am J Pathol*, 1988. **130**(3): p. 443-54.
  30. Brunner, C., et al., *DIFFERENTIAL ULTRASTRUCTURAL-LOCALIZATION OF MYELIN BASIC-PROTEIN, MYELIN OLIGODENDROGLIAL GLYCOPROTEIN, AND 2',3'-CYCLIC NUCLEOTIDE 3'-PHOSPHODIESTERASE IN THE CNS OF ADULT-RATS*. *Journal of Neurochemistry*, 1989. **52**(1): p. 296-304.
  31. Johns, T.G. and C.C.A. Bernard, *Binding of complement component C1q to myelin oligodendrocyte glycoprotein: A novel mechanism for regulating CNS inflammation*. *Molecular Immunology*, 1997. **34**(1): p. 33-38.
  32. Johns, T.G. and C.C.A. Bernard, *The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein*. *Journal of Neurochemistry*, 1999. **72**(1): p. 1-9.
  33. von Budingen, H.C., et al., *The myelin oligodendrocyte glycoprotein directly binds nerve growth factor to modulate central axon circuitry*. *Journal of Cell Biology*, 2015. **210**(6): p. 891-898.
  34. Peschl, P., et al., *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases*. *Front Immunol*, 2017. **8**: p. 529.
  35. Peschl, P., et al., *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases*. *Front Immunol*, 2017. **8**: p. 529.
  36. Peschl, P., et al., *Human antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein can cause complement-dependent demyelination*. *J Neuroinflammation*, 2017. **14**(1): p. 208.
  37. Brilot, F., et al., *Antibodies to Native Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein in Children with Inflammatory Demyelinating Central Nervous System Disease*. *Annals of Neurology*, 2009. **66**(6): p. 833-842.
  38. Dyer, C.A. and J.M. Matthieu, *ANTIBODIES TO MYELIN/OLIGODENDROCYTE-SPECIFIC PROTEIN AND MYELIN/OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN SIGNAL DISTINCT CHANGES IN THE ORGANIZATION OF CULTURED OLIGODENDROGLIAL MEMBRANE SHEETS*. *Journal of Neurochemistry*, 1994. **62**(2): p. 777-787.
  39. Genain, C.P. and S.L. Hauser, *Creation of a model for multiple sclerosis in *Callithrix jacchus* marmosets*. *Journal of Molecular Medicine-Jmm*, 1997. **75**(3): p. 187-197.
  40. Takai, Y., et al., *Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study*. *Brain*, 2020. **143**(5): p. 1431-1446.
  41. Jurynczyk, M., et al., *Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis*. *Brain*, 2017. **140**(3): p. 617-627.
  42. Dubey, D., et al., *Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody*. *JAMA neurology*, 2019. **76**(3): p. 301-309.
  43. Ramanathan, S., et al., *Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015. **22**(4): p. 470-482.
  44. Jarius, S., et al., *MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome*. *J Neuroinflammation*, 2016. **13**(1): p. 281.

45. Wingerchuk, D.M., et al., *International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Neurology*, 2015. **85**(2): p. 177-89.
46. Long, Y., et al., *Different Phenotypes at Onset in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients with Aquaporin-4 Autoimmunity*. *Front Neurol*, 2017. **8**: p. 62.
47. Collongues, N., et al., *A benign form of neuromyelitis optica: does it exist?* *Arch Neurol*, 2011. **68**(7): p. 918-24.
48. Collongues, N., et al., *Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients*. *Neurology*, 2010. **74**(9): p. 736-42.
49. Borisow, N., et al., *Diagnosis and Treatment of NMO Spectrum Disorder and MOG-Encephalomyelitis*. *Front Neurol*, 2018. **9**: p. 888.
50. Stangel, M. and M. Mäurer, *Autoimmunerkrankungen in der Neurologie: Diagnostik und Therapie*. Vol. 2. Auflage. 2018: Springer, Berlin, Heidelberg.
51. Uhthoff, W., *Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen*. . *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1890. **21**: p. 305-410.
52. Jarius, S., et al., *Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients*. *Journal of Neuroinflammation*, 2012. **9**(1): p. 14.
53. Jarius, S., et al., *Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients*. *J Neuroinflammation*, 2012. **9**: p. 14.
54. Goodin, D.S., et al., *Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability*. *Mult Scler Relat Disord*, 2016. **6**: p. 10-20.
55. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. *Neurology*, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
56. Sanofi-Aventis. *MS-Begleiter*. 2021 09/2021 [cited 2022 25.07.2022]; Available from: <https://www.ms-begleiter.de/wissen/wie-wird-multiple-sklerose-diagnostiziert>.
57. Walter, P. and N. Plange, *Basiswissen Augenheilkunde*. 2017, Heidelberg: Springer Verlag GmbH. 440.
58. Sachsenweger, M., *Augenheilkunde*, ed. A. Bob and K. Bob. Vol. 2. Auflage. 2003: Georg Thieme Verlag. 443.
59. Jarius, S., et al., *MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome*. *J Neuroinflammation*, 2016. **13**(1): p. 280.
60. Asseyer, S., et al., *Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2018. **4**(3): p. 2055217318796684.
61. Kim, H.J., et al., *MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update*. *Neurology*, 2015. **84**(11): p. 1165-73.
62. Kremer, L., et al., *Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients*. *Mult Scler*, 2014. **20**(7): p. 843-7.
63. Shosha, E., et al., *Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD*. *Neurology*, 2018. **91**(17): p. e1642-e1651.
64. Nakajima, H., et al., *Anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica presenting with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion as an initial manifestation*. *Case Rep Neurol*, 2011. **3**(3): p. 263-7.
65. Elson, L., et al., *Neuropathic pruritus (itch) in neuromyelitis optica*. *Mult Scler*, 2013. **19**(4): p. 475-9.
66. Alam, A., et al., *Neuromyelitis optica presenting with psychiatric symptoms and catatonia: a case report*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2015. **37**(3): p. 274.e1-2.
67. Chavarro, V.S., et al., *Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder*. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2016. **3**(6): p. e286-e286.
68. Oertel, F.C., et al., *Cognitive Impairment in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Review of Clinical and Neuroradiological Features*. *Frontiers in neurology*, 2019. **10**: p. 608-608.

- 
69. Waters, P., et al., *Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. **87**(9): p. 1005-15.
  70. Wilhelm, H. and M. Schabet, *The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis*. Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(37): p. 616-25; quiz 626.
  71. Chen, B., D.S. Tian, and B.T. Bu, *A Comparison of IgG Index and Oligoclonal Band in the Cerebrospinal Fluid for Differentiating between RRMS and NMOSD*. Brain Sci, 2021. **12**(1).
  72. Liem, R.K. and A. Messing, *Dysfunctions of neuronal and glial intermediate filaments in disease*. J Clin Invest, 2009. **119**(7): p. 1814-24.
  73. Eng, L.F., et al., *An acidic protein isolated from fibrous astrocytes*. Brain Res, 1971. **28**(2): p. 351-4.
  74. Petzold, A., *Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease*. Brain Res, 2015. **1600**: p. 17-31.
  75. Quinlan, R.A., R.D. Moir, and M. Stewart, *Expression in Escherichia coli of fragments of glial fibrillary acidic protein: characterization, assembly properties and paracrystal formation*. Journal of Cell Science, 1989. **93**(1): p. 71-83.
  76. Bignami, A., et al., *Localization of the glial fibrillary acidic protein in astrocytes by immunofluorescence*. Brain Res, 1972. **43**(2): p. 429-35.
  77. Goel, M. and N.K. Dhingra, *Müller glia express rhodopsin in a mouse model of inherited retinal degeneration*. Neuroscience, 2012. **225**: p. 152-61.
  78. Misu, T., et al., *Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2009. **80**(5): p. 575-577.
  79. Aktas, O., et al., *Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker*. Annals of Neurology, 2021. **89**(5): p. 895-910.
  80. Abdelhak, A., et al., *Glial Activation Markers in CSF and Serum From Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis: Potential of Serum GFAP as Disease Severity Marker?* Frontiers in Neurology, 2019. **10**(280).
  81. Schindler, P., et al., *Serum GFAP and NfL as disease severity and prognostic biomarkers in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder*. J Neuroinflammation, 2021. **18**(1): p. 105.
  82. Takano, R., et al., *A prominent elevation of glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid during relapse in neuromyelitis optica*. Tohoku J Exp Med, 2008. **215**(1): p. 55-9.
  83. Gold, R. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose*. 2012 21.08.2015 [cited 2019 15.07.2019]; Available from: [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2012/pdf/030-050I\\_S2e\\_Multiple\\_Sklerose\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2014-08\\_verlaengert.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf).
  84. KKNMS. *Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum Erkrankungen für Ärzte*. [Handbuch] 2021 2021 [cited 2022 18.03.2022]; Available from: [https://www.kompetenznetz-multipliesklerose.de/wp-content/uploads/2021/12/KKN\\_2107\\_FINAL\\_medikamentenhandbuch-22.12.2021.pdf](https://www.kompetenznetz-multipliesklerose.de/wp-content/uploads/2021/12/KKN_2107_FINAL_medikamentenhandbuch-22.12.2021.pdf).
  85. Jonsson, D.I., et al., *Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study*. Neurology, 2019. **93**(2): p. e181-e189.
  86. Drulovic, J., et al., *Long-term outcome and prognosis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from Serbia*. Mult Scler Relat Disord, 2019. **36**: p. 101413.
  87. Cabre, P., et al., *Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(10): p. 1162-4.
  88. Wingerchuk, D.M., et al., *The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1107-14.
  89. Du, Q., et al., *Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population*. Ann Clin Transl Neurol, 2021. **8**(7): p. 1471-1479.

90. McDonald, W.I., et al., *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2001. **50**(1): p. 121-7.
91. Walton, C., et al., *Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition*. *Mult Scler*, 2020. **26**(14): p. 1816-1821.
92. Petersen, G., et al., *Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland*. *Der Nervenarzt*, 2014. **85**(8): p. 990-998.
93. Thompson, A.J., et al., *Multiple sclerosis*. *Lancet*, 2018. **391**(10130): p. 1622-1636.
94. Hansen, T., et al., *Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2005. **11**(5): p. 504-510.
95. Willer, C.J., et al., *Twin Concordance and Sibling Recurrence Rates in Multiple Sclerosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003. **100**(22): p. 12877-12882.
96. Barcellos, L.F., et al., *Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis*. *Human Molecular Genetics*, 2006. **15**(18): p. 2813-2824.
97. Hafler, D.A., et al., *Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study*. *New England Journal of Medicine*, 2007. **357**(9): p. 851-862.
98. Zheleznyakova, G.Y., et al., *Epigenetic research in multiple sclerosis: progress, challenges, and opportunities*. *Physiological Genomics*, 2017. **49**(9): p. 447-461.
99. van der Mei, I.A.F., et al., *Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study*. *British Medical Journal*, 2003. **327**(7410): p. 316-320.
100. Munger, K.L., et al., *Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis*. *JAMA*, 2006. **296**(23): p. 2832-2838.
101. Ascherio, A., et al., *Epstein-Barr Virus Antibodies and Risk of Multiple Sclerosis A Prospective Study*. *JAMA*, 2001. **286**(24): p. 3083-3088.
102. Hawkes, C.H., *Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2007. **13**(5): p. 610-615.
103. Bjornevik, K., et al., *Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis*. *Science*, 2022. **375**(6578): p. 296-301.
104. Fleck, A.K., et al., *Gut-CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity-Implications for Multiple Sclerosis*. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(7).
105. Munger, K.L., et al., *Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study*. *Mult Scler*, 2013. **19**(10): p. 1323-9.
106. Hemmer, B., M. Kerschensteiner, and T. Korn, *Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis*. *Lancet Neurol*, 2015. **14**(4): p. 406-19.
107. Korn, T. and A. Kallies, *T cell responses in the central nervous system*. *Nature Reviews Immunology*, 2017. **17**(3): p. 179-194.
108. Berer, K., et al., *Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination*. *Nature*, 2011. **479**(7374): p. 538-U266.
109. Odoardi, F., et al., *T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system*. *Nature*, 2012. **488**(7413): p. 675-+.
110. Sospedra, M. and R. Martin, *Immunology of Multiple Sclerosis*. *Seminars in Neurology*, 2016. **36**(2): p. 115-127.
111. Henderson, A.P.D., et al., *Multiple Sclerosis Distribution of Inflammatory Cells in Newly Forming Lesions*. *Annals of Neurology*, 2009. **66**(6): p. 739-753.
112. Mathey, E.K., et al., *Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury*. *Journal of Experimental Medicine*, 2007. **204**(10): p. 2363-2372.
113. Srivastava, R., et al., *Potassium Channel KIR4.1 as an Immune Target in Multiple Sclerosis*. *New England Journal of Medicine*, 2012. **367**(2): p. 115-123.
114. Schirmer, L., R. Srivastava, and B. Hemmer, *To look for a needle in a haystack: the search for autoantibodies in multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2014. **20**(3): p. 271-279.

- 
115. Murray, P.J. and T.A. Wynn, *Protective and pathogenic functions of macrophage subsets*. Nature Reviews Immunology, 2011. **11**(11): p. 723-737.
  116. Nimmerjahn, A., F. Kirchhoff, and F. Helmchen, *Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in vivo*. Science, 2005. **308**(5726): p. 1314-1318.
  117. Poser, S., J. Wikstrom, and H.J. Bauer, *CLINICAL DATA AND THE IDENTIFICATION OF SPECIAL FORMS OF MULTIPLE-SCLEROSIS IN 1271 CASES STUDIED WITH A STANDARDIZED DOCUMENTATION SYSTEM*. Journal of the Neurological Sciences, 1979. **40**(2-3): p. 159-168.
  118. Milo, R. and E. Kahana, *Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment*. Autoimmunity Reviews, 2010. **9**(5): p. A387-A394.
  119. Cree, B.A.C., et al., *Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era*. Annals of Neurology, 2016. **80**(4): p. 499-510.
  120. Diener, H.-C., H. Steinmetz, and O. Kastrup, *Referenz Neurologie*. 2019, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
  121. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurology, 2018. **17**(2): p. 162-173.
  122. Arrambide, G., et al., *Lesion topographies in multiple sclerosis diagnosis: A reappraisal*. Neurology, 2017. **89**(23): p. 2351-2356.
  123. Dekker, I. and M.P. Wattjes, *Brain and Spinal Cord MR Imaging Features in Multiple Sclerosis and Variants*. Neuroimaging Clinics of North America, 2017. **27**(2): p. 205-+.
  124. Gheraldes, R., et al., *The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics*. Nature Reviews Neurology, 2018. **14**(4): p. 199-213.
  125. Janardhan, V., S. Suri, and R. Bakshi, *Multiple Sclerosis: Hyperintense Lesions in the Brain on Nonenhanced T1-weighted MR Images Evidenced as Areas of T1 Shortening*. Radiology, 2007. **244**(3): p. 823-831.
  126. Reiber, H., *The discrimination between different blood-CSF barrier dysfunctions and inflammatory reactions of the CNS by a recent evaluation graph for the protein profile of cerebrospinal fluid*. Journal of Neurology, 1980. **224**(2): p. 89-99.
  127. Freedman, M.S., et al., *Recommended Standard of Cerebrospinal Fluid Analysis in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Consensus Statement*. JAMA Neurology, 2005. **62**(6): p. 865-870.
  128. Kowarik, M.C., et al., *Immune cell subtyping in the cerebrospinal fluid of patients with neurological diseases*. J Neurol, 2014. **261**(1): p. 130-43.
  129. Reiber, H., S. Ungefehr, and C. Jacobi, *The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis*. Multiple Sclerosis, 1998. **4**(3): p. 111-117.
  130. DGN and KKNMS. *Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS, Kapitel 4: Diagnostik* 2014 [cited 2021 28.07.2021]; Available from: <https://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/fachinformationen/diagnoseleitfaden/>.
  131. KKNMS. *Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum Erkrankungen für Ärzte*. [Handbuch] 2018 2018 [cited 2019 16.07.2019]; Available from: <https://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>.
  132. (EMA), E.M.A. *Ponvory, Ponesimod*. 2021 15.03.2022 [cited 2022 29.03.2022]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ponvory>.
  133. Montalban, X., et al., *ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis*. European Journal of Neurology, 2018. **25**(2): p. 215-237.
  134. Montalban, X., et al., *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(3): p. 209-220.
  135. Grehn, F., *Augenheilkunde*. 32 ed. 2019, Würzburg: Springer-Verlag GmbH Deutschland. 707.
  136. Eichhorn, J., *Applications of Kernel Machines to Structured Data*. 2007.
  137. Junqueira, L.C.U., et al., *Histologie*. 2004: Springer Berlin Heidelberg.
  138. Trepel, M., *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 2012: Elsevier, Urban & Fischer.

139. Spektrum der Wissenschaft, L.d.N. *Netzhaut*. [Web page] 2000 [cited 201 31.10.2019]; Available from: <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/netzhaut/8442>.
140. Campbell, J.P., et al., *Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography*. Scientific Reports, 2017. **7**: p. 42201.
141. Campbell, J.P., et al., *Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography*. Scientific Reports, 2017. **7**(1): p. 42201.
142. Kur, J., E.A. Newman, and T. Chan-Ling, *Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease*. Prog Retin Eye Res, 2012. **31**(5): p. 377-406.
143. Spaide, R.F., J.M. Klancnik, Jr., and M.J. Cooney, *Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography*. JAMA Ophthalmol, 2015. **133**(1): p. 45-50.
144. Fang, P.P., et al., *Technische Grundlagen der OCT-Angiographie*. Der Ophthalmologe, 2016. **113**(1): p. 6-13.
145. Drexler, W. and J.G. Fujimoto, *Optical Coherence Tomography, Technology and Applications*. 2008: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1346.
146. Heidelberg-Engineering, *Gebrauchsanweisung 6.10 Spectralis*. 2019: p. 206.
147. Jia, Y., et al., *Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography*. Optics express, 2012. **20**(4): p. 4710-4725.
148. Viladés, E., et al., *Physiological changes in retinal layers thicknesses measured with swept source optical coherence tomography*. PloS one, 2020. **15**(10): p. e0240441-e0240441.
149. Falavarjani, K.G., et al., *Foveal Avascular Zone and Vessel Density in Healthy Subjects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study*. Journal of ophthalmic & vision research, 2018. **13**(3): p. 260-265.
150. Ooto, S., M. Hangai, and N. Yoshimura, *Effects of sex and age on the normal retinal and choroidal structures on optical coherence tomography*. Curr Eye Res, 2015. **40**(2): p. 213-25.
151. Wong, A.C.M., C.W.N. Chan, and S.P. Hui, *Relationship of Gender, Body Mass Index, and Axial Length with Central Retinal Thickness Using Optical Coherence Tomography*. Eye, 2005. **19**(3): p. 292-297.
152. Kelty, P.J., et al., *Macular Thickness Assessment in Healthy Eyes Based on Ethnicity Using Stratus OCT Optical Coherence Tomography*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2008. **49**(6): p. 2668-2672.
153. Ucak, T., et al., *Alterations in optical coherence tomography angiography findings in patients with high myopia*. Eye (London, England), 2020. **34**(6): p. 1129-1135.
154. Schuman, J.S., *Optical Coherence Tomography in High Myopia*. JAMA ophthalmology, 2016. **134**(9): p. 1040-1040.
155. Dikkaya, F. and S. Karaman Erdur, *Comparison of optical coherence tomography measurements between high hyperopic and low hyperopic children*. Ther Adv Ophthalmol, 2020. **12**: p. 2515841419899819.
156. Petzold, A., et al., *Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Neurology, 2017. **16**(10): p. 797-812.
157. Gabilondo, I., et al., *Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis*. Annals of Neurology, 2015. **77**(3): p. 517-528.
158. Gelfand, J.M., et al., *Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity*. Brain, 2012. **135**(Pt 6): p. 1786-93.
159. Saidha, S., et al., *Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study*. Lancet Neurol, 2012. **11**(11): p. 963-72.
160. Balk, L.J., et al., *Microcystic macular oedema confirmed, but not specific for multiple sclerosis*. Brain, 2012. **135**(12): p. e226-e226.
161. Bringmann, A., A. Reichenbach, and P. Wiedemann, *Pathomechanisms of cystoid macular edema*. Ophthalmic Res, 2004. **36**(5): p. 241-9.

- 
162. Brandt, A.U., et al., *Dynamic formation of macular microcysts independent of vitreous traction changes*. *Neurology*, 2014. **83**(1): p. 73-77.
  163. Oertel, F.C., et al., *Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders: potential advantages for individualized monitoring of progression and therapy*. *EPMA J*, 2018. **9**(1): p. 21-33.
  164. Petzold, A., et al., *Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(9): p. 921-32.
  165. Gabilondo, I., et al., *Trans-Synaptic Axonal Degeneration in the Visual Pathway in Multiple Sclerosis*. *Annals of Neurology*, 2014. **75**(1): p. 98-107.
  166. Sinnecker, T., et al., *Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning – an ultrahigh-field MR pilot study*. *European Radiology*, 2015. **25**(1): p. 122-131.
  167. Britze, J. and J.L. Frederiksen, *Optical coherence tomography in multiple sclerosis*. *Eye (Lond)*, 2018. **32**(5): p. 884-888.
  168. Balk, L.J., et al., *Retinal atrophy in relation to visual functioning and vision-related quality of life in patients with multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2018. **24**(6): p. 767-776.
  169. Costello, F., et al., *Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography*. *Ann Neurol*, 2006. **59**(6): p. 963-9.
  170. Balcer, L.J., et al., *Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis*. *Brain*, 2015. **138**(Pt 1): p. 11-27.
  171. Tsagkas, C., et al., *Spinal cord volume loss: A marker of disease progression in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2018. **91**(4): p. e349-e358.
  172. Steenwijk, M.D., et al., *Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant*. *Brain*, 2016. **139**(Pt 1): p. 115-26.
  173. Pietroboni, A.M., et al., *The loss of macular ganglion cells begins from the early stages of disease and correlates with brain atrophy in multiple sclerosis patients*. *Mult Scler*, 2019. **25**(1): p. 31-38.
  174. Vidal-Jordana, A., et al., *Optical coherence tomography measures correlate with brain and spinal cord atrophy and multiple sclerosis disease-related disability*. *Eur J Neurol*, 2020. **27**(11): p. 2225-2232.
  175. Saidha, S., et al., *Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study*. *Ann Neurol*, 2015. **78**(5): p. 801-13.
  176. Coric, D., et al., *Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is associated with atrophy of the inner retinal layers*. *Mult Scler*, 2018. **24**(2): p. 158-166.
  177. Dreyer-Alster, S., A. Gal, and A. Achiron, *Optical Coherence Tomography Is Associated With Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis*. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 2021. **42**(1): p. e14-e21.
  178. Balk, L.J., et al., *Retinal inner nuclear layer volume reflects inflammatory disease activity in multiple sclerosis; a longitudinal OCT study*. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2019. **5**(3): p. 2055217319871582.
  179. Knier, B., et al., *Association of Retinal Architecture, Intrathecal Immunity, and Clinical Course in Multiple Sclerosis*. *JAMA Neurol*, 2017. **74**(7): p. 847-856.
  180. Knier, B., et al., *Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis*. *Brain*, 2016. **139**(11): p. 2855-2863.
  181. Martinez-Lapiscina, E.H., et al., *Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study*. *Lancet Neurol*, 2016. **15**(6): p. 574-84.
  182. Zimmermann, H.G., et al., *Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome*. *JAMA Neurol*, 2018. **75**(9): p. 1071-1079.
  183. Aly, L., et al., *Inner retinal layer thinning in radiologically isolated syndrome predicts conversion to multiple sclerosis*. *European Journal of Neurology*, 2020. **27**(11): p. 2217-2224.

184. Oertel, F.C., et al., *Retinal Optical Coherence Tomography in Neuromyelitis Optica*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. **8**(6).
185. Havla, J., et al., *Myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) autoantibodies as potential markers of severe optic neuritis and subclinical retinal axonal degeneration*. *Journal of Neurology*, 2017. **264**(1): p. 139-151.
186. Pache, F., et al., *MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients*. *J Neuroinflammation*, 2016. **13**(1): p. 282.
187. Mekhasinghark, N., et al., *Optical coherence tomography in central nervous system demyelinating diseases related optic neuritis*. *Int J Ophthalmol*, 2018. **11**(10): p. 1649-1656.
188. Oertel, F.C., et al., *Microstructural visual system changes in AQP4-antibody-seropositive NMOSD*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017. **4**(3): p. e334.
189. Oertel, F.C., et al., *Retinal ganglion cell loss in neuromyelitis optica: a longitudinal study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. **89**(12): p. 1259-1265.
190. Fernandes, D.B., et al., *Evaluation of Inner Retinal Layers in Patients with Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica Using Optical Coherence Tomography*. *Ophthalmology*, 2013. **120**(2): p. 387-394.
191. Schneider, E., et al., *Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis*. *PLoS One*, 2013. **8**(6): p. e66151.
192. Cheng, L., et al., *Macular changes of neuromyelitis optica through spectral-domain optical coherence tomography*. *Int J Ophthalmol*, 2016. **9**(11): p. 1638-1645.
193. Sotirchos, E.S., et al., *In vivo identification of morphologic retinal abnormalities in neuromyelitis optica*. *Neurology*, 2013. **80**(15): p. 1406-14.
194. Ratchford, J.N., et al., *Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies*. *Neurology*, 2009. **73**(4): p. 302-8.
195. Outteryck, O., et al., *A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis*. *Multiple Sclerosis Journal*, 2015. **21**(14): p. 1781-1793.
196. Monteiro, M.L.R., et al., *Quantification of Retinal Neural Loss in Patients with Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis with or without Optic Neuritis Using Fourier-Domain Optical Coherence Tomography*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012. **53**(7): p. 3959-3966.
197. Syc, S.B., et al., *Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis*. *Brain*, 2012. **135**: p. 521-533.
198. Jeong, I.H., et al., *Subclinical primary retinal pathology in neuromyelitis optica spectrum disorder*. *Journal of Neurology*, 2016. **263**(7): p. 1343-1348.
199. Bennett, J.L., et al., *Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography*. *Mult Scler*, 2015. **21**(6): p. 678-88.
200. Lu, A., et al., *Astrocytic outer retinal layer thinning is not a feature in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2022. **93**(2): p. 188-195.
201. Manogaran, P., A.L. Trabousee, and A.P. Lange, *Longitudinal Study of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Macular Volume in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 2016. **36**(4): p. 363-368.
202. Lange, A.P., et al., *Spectral-Domain Optical Coherence Tomography of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in NMO Patients*. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 2013. **33**(3): p. 213-219.
203. Chen, Y., et al., *The Detection of Retina Microvascular Density in Subclinical Aquaporin-4 Antibody Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*. *Frontiers in neurology*, 2020. **11**: p. 35-35.
204. Schmidt, F., et al., *Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2017. **11**: p. 45-50.

- 
205. Nakamura, M., et al., *Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2010. **248**(12): p. 1777-1785.
  206. Oertel, F.C., et al., *Longitudinal Retinal Changes in MOGAD*. Annals of Neurology, 2022. **n/a**(n/a).
  207. Stiebel-Kalish, H., et al., *Retinal Nerve Fiber Layer May Be Better Preserved in MOG-IgG versus AQP4-IgG Optic Neuritis: A Cohort Study*. Plos One, 2017. **12**(1).
  208. Filippatou, A.G., et al., *AQP4-IgG and MOG-IgG Related Optic Neuritis-Prevalence, Optical Coherence Tomography Findings, and Visual Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Neurol, 2020. **11**: p. 540156.
  209. Mekhasingharak, N., et al., *Optical coherence tomography in central nervous system demyelinating diseases related optic neuritis*. Int J Ophthalmol, 2018. **11**(10): p. 1649-1656.
  210. Naismith, R.T., et al., *Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis*. Neurology, 2009. **72**(12): p. 1077-82.
  211. Rogaczewska, M., S. Michalak, and M. Stopa, *Optical Coherence Tomography Angiography of Peripapillary Vessel Density in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Comparative Study*. J Clin Med, 2021. **10**(4).
  212. Feucht, N., et al., *Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2019. **25**(2): p. 224-234.
  213. Murphy, O.C., et al., *Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures*. Mult Scler, 2019: p. 1352458519845116.
  214. Ulusoy, M.O., B. Horasanlı, and S. Işık-Ulusoy, *Optical coherence tomography angiography findings of multiple sclerosis with or without optic neuritis*. Neurological Research, 2020. **42**(4): p. 319-326.
  215. Aly, L., et al., *Dynamics of Retinal Vessel Loss After Acute Optic Neuritis in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis*. Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation, 2022. **9**(3): p. e1159.
  216. Lanzillo, R., et al., *Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis*. Mult Scler, 2018. **24**(13): p. 1706-1714.
  217. Lanzillo, R., et al., *Retinal vascular density in multiple sclerosis: a 1-year follow-up*. Eur J Neurol, 2019. **26**(1): p. 198-201.
  218. Yilmaz, H., A. Ersoy, and E. Icel, *Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: an optical coherence tomography angiography study*. Eye (London, England), 2020. **34**(4): p. 771-778.
  219. Green, A.J. and B.A.C. Cree, *Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis*. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2009. **80**(9): p. 1002-1005.
  220. Huang, Y., et al., *Peripapillary and parafoveal vascular network assessment by optical coherence tomography angiography in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders*. Br J Ophthalmol, 2018.
  221. Kwamong, W.R., et al., *Altered Macular Microvasculature in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*. Am J Ophthalmol, 2018. **192**: p. 47-55.
  222. Kleerekooper, I., et al., *Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. Frontiers in neurology, 2020. **11**: p. 604049-604049.
  223. Nolan-Kenney, R.C., et al., *Optimal intereye difference thresholds by optical coherence tomography in multiple sclerosis: An international study*. Ann Neurol, 2019. **85**(5): p. 618-629.
  224. Tewarie, P., et al., *The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment*. PLoS One, 2012. **7**(4): p. e34823.

225. Cruz-Herranz, A., et al., *The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies*. *Neurology*, 2016. **86**(24): p. 2303-9.
226. Camino, A., et al., *Evaluation of artifact reduction in optical coherence tomography angiography with real-time tracking and motion correction technology*. *Biomedical Optics Express*, 2016. **7**(10): p. 3905-3915.
227. Juncal, V.R., et al., *Does Projection Artifact Removal Improve Visualization of Images in Optical Coherence Tomography Angiography?* *Journal of VitreoRetinal Diseases*, 2019. **3**(5): p. 289-296.
228. Lauermann, J.L., et al., *Impact of eye-tracking technology on OCT-angiography imaging quality in age-related macular degeneration*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017. **255**(8): p. 1535-1542.
229. Fan, Q., Y.Y. Teo, and S.M. Saw, *Application of advanced statistics in ophthalmology*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(9): p. 6059-65.
230. Murdoch, I.E., S.S. Morris, and S.N. Cousins, *People and eyes: statistical approaches in ophthalmology*. *British Journal of Ophthalmology*, 1998. **82**(8): p. 971-973.
231. Oberwahrenbrock, T., et al., *Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography*. *Mult Scler Int*, 2012. **2012**: p. 530305.
232. Park, K.A., J. Kim, and S.Y. Oh, *Analysis of spectral domain optical coherence tomography measurements in optic neuritis: differences in neuromyelitis optica, multiple sclerosis, isolated optic neuritis and normal healthy controls*. *Acta Ophthalmologica*, 2014. **92**(1): p. E57-E65.
233. Petzold, A., et al., *The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol*. *Nature Reviews Neurology*, 2014. **10**(8): p. 447-458.
234. Motamedi, S., et al., *Altered fovea in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. **7**(5).
235. Aktas, O., et al., *Serum Glial Fibrillary Acidic Protein: A Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Biomarker*. *Annals of neurology*, 2021. **89**(5): p. 895-910.
236. Felix, C.M., M.H. Levin, and A.S. Verkman, *Complement-independent retinal pathology produced by intravitreal injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G*. *Journal of Neuroinflammation*, 2016. **13**(1): p. 275.
237. Watanabe, M., et al., *Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD*. *Neurology*, 2019. **93**(13): p. e1299-e1311.
238. Wei, R., et al., *Superficial Macula Capillary Complexity Changes Are Associated With Disability in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*. *Front Neurol*, 2021. **12**: p. 724946.
239. Aly, L., et al., *Optical coherence tomography angiography indicates subclinical retinal disease in neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 2022: p. 13524585211028831.
240. You, Q.S., et al., *REPRODUCIBILITY OF VESSEL DENSITY MEASUREMENT WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN EYES WITH AND WITHOUT RETINOPATHY*. *Retina-the Journal of Retinal and Vitreous Diseases*, 2017. **37**(8): p. 1475-1482.
241. Lei, J.Q., et al., *Repeatability and Reproducibility of Superficial Macular Retinal Vessel Density Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography En Face Images*. *Jama Ophthalmology*, 2017. **135**(10): p. 1092-1098.

---

## 6 Eidesstattliche Erklärung

Ich, \_\_\_\_\_, (Vor- und Nachname) erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung

---

der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

---

---

---

unter der Anleitung und Betreuung durch: \_\_\_\_\_

ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 7 Abs. 6 und 7 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

- Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer\*innen für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
- Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- Teile der Dissertation wurden in \_\_\_\_\_ veröffentlicht.
- Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe bereits am \_\_\_\_\_ bei der promotionsführenden Einrichtung \_\_\_\_\_ der Hochschule \_\_\_\_\_ unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema \_\_\_\_\_ die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis:

---

Ich habe keine Kenntnis über ein strafrechtliches Ermittlungsverfahren in Bezug auf wissenschaftsbezogene Straftaten gegen mich oder eine rechtskräftige strafrechtliche Verurteilung mit Wissenschaftsbezug.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung sowie die Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und für den Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der TUM sind mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 27 PromO (Nichtigkeit der Promotion) und § 28 PromO (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich

- einverstanden,  nicht einverstanden.

---

Ort, Datum, Unterschrift