

Vergleich der fovealen avaskulären Zone in Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und multipler Sklerose mittels optischer Kohärenztomographie Angiographie

Isabella Elena Christine Weiß

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: Prof. Kathrin Schumann

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Mathias Maier
2. Priv.-Doz. Dr. Nikolaus Feucht

Die Dissertation wurde am 14.06.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 10.10.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	6
1.1	OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE ANGIOGRAPHIE (OCT-A).....	6
1.1.1	Das Prinzip der OCT-A.....	6
1.1.2	Artefakte in der OCT-A	7
1.1.3	Vergleich von OCT-A mit Fluoreszenzangiographie	8
1.1.4	Das OptoVue AngioVue OCT-A Gerät	9
1.2	FOVEALE AVASKULÄRE ZONE	11
1.2.1	Anatomie der Netzhaut	11
1.2.2	Retinales Gefäßsystem.....	12
1.2.3	Die foveale avaskuläre Zone.....	12
1.3	KRANKHEITEN IM FOKUS DIESER ARBEIT	16
1.3.1	Multiple Sklerose	16
1.3.1.1	Krankheitsbild und Verlauf	16
1.3.1.2	Diagnostik.....	19
1.3.1.3	Pathologische Augenveränderungen bei Multipler Sklerose....	20
1.3.1.4	Therapie	22
1.3.2	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD).....	25
1.3.2.1	Krankheitsbild und Verlauf	25
1.3.2.2	Diagnostik.....	30
1.3.2.3	Opticusneuritis in NMOSD	35
1.3.2.4	Therapie	35
1.4	RELEVANZ UND ZIEL DER ARBEIT	37
2	MATERIAL UND METHODEN	39
2.1	PROBANDENKOLLEKTIV	39
2.2	OCT-A BILDERFASSUNG.....	40
2.3	DATENMANAGEMENT UND STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	41
3	ERGEBNISSE	43
3.1	AUFTEILUNG DER PROBANDEN	43
3.2	OCT-A ERGEBNISSE	44

3.2.1	OCT-A Ergebnisse der NMOSD-Patientengruppe	44
3.2.2	OCT-A Ergebnisse der MS-Patientengruppe.....	47
4	DISKUSSION	50
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	50
4.2	DISKUSSION DER METHODEN.....	51
4.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	53
5	ZUSAMMENFASSUNG	58
6	DANKSAGUNG	60
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	61
8	TABELLENVERZEICHNIS	62
9	LITERATURVERZEICHNIS	63

Abkürzungsverzeichnis

AI	<i>Acircularity Index</i>
AQP4	<i>Aquaporin-4</i>
CIS	<i>Clinically isolated syndrome</i>
DCP	<i>Deep capillary plexus</i>
DIS	<i>Dissamination in space</i>
DIT	<i>Dissamination in time</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
FA	<i>Fluoreszenzangiographie</i>
FAZ	<i>Foveale avaskuläre Zone</i>
FD	<i>Foveal vessel density</i>
FI	<i>Flussindex</i>
GCL	<i>Ganglion cell layer</i>
GdDTPA	<i>Gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid</i>
GFAP	<i>Glial fibrillary acidic protein</i>
HC	<i>healthy controls</i>
ICP	<i>Intermediate capillary plexus</i>
ILM	<i>Internal limiting membrane</i>
INL	<i>Inner nuclear layer</i>
IPL	<i>Inner plexiform layer</i>
LETM	<i>Longitudinally extensive transverse myelitis lesions</i>
MBP	<i>Myelin basic protein</i>
MCT	<i>Motion Correction Technology</i>
MOG	<i>Myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>
MOGAD	<i>Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease</i>
mRNFL	<i>Macular retinal nerve fiber layer</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
MS	<i>Multiple sclerose</i>
NEDA	<i>No evidence of disease activity</i>
NMO	<i>Neuromyelitis optica</i>
NMOSD	<i>Neuromyelitis optica spectrum disorder</i>
NON	<i>Nicht-Opticusneuritis</i>
OCT	<i>Optische Kohärenztomographie</i>
OCT-A	<i>Optische Kohärenztomographie Angiographie</i>
OLM	<i>Outer limiting membrane</i>
ON	<i>Opticusneuritis</i>
ONL	<i>Outer nuclear layer</i>
OPL	<i>Outer plexiform layer</i>
PAR	<i>Projection artifacts removal</i>

PERIM	<i>Perimeter der fovealen avaskulären Zone</i>
PPMS	<i>Primary progressive multiple sclerosis</i>
PRL	<i>Photoreceptor layer</i>
PRMS	<i>Primary relapsing multiple sclerosis</i>
RIS	<i>Radiologically isolated syndrome</i>
RNFL	<i>Retinal nerve fiber layer</i>
RPCP	<i>Radial peripapillary capillary plexus</i>
RRMS	<i>Relapsing remitting multiple sclerosis</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SD-OCT	<i>Spectral domain optical coherence tomography</i>
SPMS	<i>Secondary progressive multiple sclerosis</i>
SSADA	<i>Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography</i>
SVP	<i>Superficial vascular plexus</i>
ZNS	<i>Zentrales Nervensystem</i>

1 EINLEITUNG

1.1 OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE ANGIOGRAPHIE (OCT-A)

1.1.1 Das Prinzip der OCT-A

Optische Kohärenztomographie Angiographie (OCT-A) ist ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren zur Darstellung von Mikrozirkulation. Sie ist eine Erweiterung der optischen Kohärenztomographie (OCT), eine nicht-invasive Methode zur quantitativen Auswertung der Netzhautdicke und zur qualitativen Beurteilung der Netzhautschichten und pathologischer Veränderung in diesen Schichten. Die Technologie der OCT basiert auf der Interferometrie, eine Überlagerung von Lichtwellen. Das Interferenzsignal entsteht zwischen dem von einem Referenzspiegel reflektierten Licht und dem von einem biologischen Gewebe zurückgestreuten Licht. Die Intensität des zurückgestreuten Lichts kann von den unterschiedlichen Tiefen des Gewebes abgelesen werden, wenn der Referenzspiegel verschiedene Positionen einnimmt. Aus den verschiedenen Gewebetiefen entsteht ein Intensitätsprofil in axialer Richtung (A-Scan), optische Schnittbilder (B-Scans) werden mit einem transversalen Scan des OCT-Strahls gewonnen (Kashani et al., 2017). Die OCT-A kann Blutfluss erkennen, indem sie die Veränderungen (Dekorrelation) in der reflektierten OCT-Signalintensität (Amplitude) zwischen aufeinanderfolgenden B-Scans der gleichen Position misst (Chow & Oliveira, 2018). Informationen werden gewonnen, wenn mehrere B-Scans akquiriert und diese senkrecht zum B-Scan-Bild verschoben werden. Die Netzhaut ist ein stationäres Gewebe, nur der Blutfluss in der Netzhaut ändert sich. Wenn wiederholte B-Scans über die gleiche Position in der Netzhaut über einen bestimmten Zeitraum verglichen werden, kann der Blutfluss auf Grund der Unterschiede in den B-Scans auf Pixel-zu-Pixel-Basis dargestellt werden. OCT-A stellt die Netzhautgefäße dar, indem sie den Bewegungskontrast von Erythrozyten ermittelt (Spaide, Fujimoto, Waheed, Sadda, & Staurenghi, 2018).

Ein OCT-A-Bild ist eine drei-dimensionale Darstellung der Netzhautgefäße. Dieser Würfel-Scan wird von einer im Gerät integrierten Software in Schichten aufgeteilt, um so die anatomischen Netzhautschichten darzustellen. Dies wird als Autosegmentierung bezeichnet (Chow & Oliveira, 2018). Manuelle Segmentierung der Gefäßschichten der Netzhaut ist sehr zeitaufwendig und die Bildqualität und Reproduzierbarkeit hängen von der Segmentierungsqualität ab. Daher ist eine schnelle automatisierte Segmentierungsmethode

nötig, die nicht von einer einzelnen Untersuchung abhängig ist. Y. Giarratano et al. (2020) verglichen in ihrer Studie manuelle Segmentierung mit Autosegmentierung, um ein erstes Open-Dataset für parafoveale Netzhaut-OCT-A-Bilder zu entwickeln. Sie fanden, dass in Bildern der fovealen avaskulären Zone-Region, die mit manuellen Filtern erzeugt wurden, das Bildrauschen zu stark ausgeprägt war. Maschinelle Lernverfahren waren diesem Problem gegenüber weniger empfindlich, da sie von Referenzdaten lernten (Giarratano et al., 2020).

J. P. Campbell et al. (2017) unterteilten die Retina mittels "Projection resolved"-OCT-A-Algorithmus in Gefäßplexus auf und konnten so die unterschiedlichen Tiefen der Plexus in der Retina bestimmen. In der para- und perifovealen Region unterschieden sie drei Gefäßplexus, der superfizielle, der intermediäre und der tiefe Plexus, die am Rand der FAZ zu einem Plexus verschmolzen (Campbell et al., 2017).

Der superfizielle Gefäßplexus liegt in der retinalen Nervenfaserschicht und der Ganglienzellschicht, der mittlere Plexus liegt zwischen der inneren plexiformen Schicht und der inneren Körnerschicht und der tiefe Plexus ist zwischen der inneren Körnerschicht und der äußeren plexiformen Schicht situiert (Onishi & Fawzi, 2019).

1.1.2 Artefakte in der OCT-A

Wie in anderen Bildgebungsverfahren, können auch in der OCT-A Fehlinformationen die Bildqualität beeinträchtigen. Diese extra oder fehlenden Informationen werden als „Artefakte“ bezeichnet und entstehen unter anderem bei der Bildaufnahme, Augenbewegung, bestimmten Augencharakteristiken und bei der Bildverarbeitung (Chalam & Sambhav, 2016). Die häufigsten Artefakte sind Bewegungsartefakte, Projektionsartefakte, „shadowing“ und Segmentierungsartefakte. Bewegungsartefakte entstehen in axialer Richtung durch den Herzschlag und die Atmung, in transversaler Richtung durch sakkadische Augenbewegungen. Speziell entwickelte Algorithmen, wie der split-spectrum amplitude-decorrelation angiography (SSADA) Algorithmus, verringern die Anzahl an Bewegungsartefakten. Wenn Licht durch den Blutfluss der inneren Netzhautgefäße strömt und zurück in tiefere reflektierende Schichten projiziert wird, treten Projektionsartefakte auf. Dadurch scheinen diese tieferen Schichten irrtümlich das gleiche Gefäßmuster der oberen Netzhautschichten zu besitzen. Auch hierfür gibt es integrierte Software-Algorithmen, die diese Artefakte ausschließen können. Wenn das Blutflusssignal zu niedrig ist, zum Beispiel durch eine dichte Katarakt oder durch Blutungen, wird es als absenter Blutfluss detektiert. Dies wird als „shadowing“ oder „masking effect“ bezeichnet. Die OCT-A Softwaresysteme besitzen einen Algorithmus, der die Netzhaut

automatisch in en-face Bilder aufteilt, die sich an gesunden Netzhäuten orientieren. Eine Fehlkalkulierung der Segmentierung kann auftreten, wenn pathologische Veränderungen in den Netzhautschichten vorliegen (Chow & Oliveira, 2018).

1.1.3 Vergleich von OCT-A mit Fluoreszenzangiographie

Fluoreszenzangiographie (FA) ist ein invasives, zwei-dimensionales Bildgebungsverfahren. Es wird ein Farbstoff intravenös appliziert, um danach die Netzhautgefäße über einen Zeitraum von fünf bis 15 Minuten zu fotografieren. Das zwei-dimensionale Bild der FA gibt Informationen über Gefäßleckage und Farbstoffanreicherung und bleibt der Goldstandard zur Erkennung von choroidalen, retinalen und peripapillären Neovaskularisationen (de Carlo, Romano, Waheed, & Duker, 2015). FA kann jedoch keine intraretinalen mikrovaskulären Strukturen unterscheiden. Der superfizielle und tiefe Plexus können somit in der FA nicht separat dargestellt werden. Dies ist ein Vorteil der OCT-A, die mit einem drei-dimensionalen Bild die Unterscheidung der zwei kapillaren Netzwerke ermöglicht. Das peripapilläre Gefäßsystem und der tiefe Gefäßplexus können mit OCT-A nachgewiesen werden, mit Fluoreszenzangiographie ist dies nicht möglich (Chalam & Sambhav, 2016).

Weitere Nachteile der FA gegenüber der OCT-A sind der Zeitaufwand, die relativ hohen Kosten und die Invasivität der Untersuchung. Um ein OCT-A-Bildersset zu erlangen, werden im Durchschnitt sechs Sekunden benötigt. Damit ist der Zeitaufwand erheblich geringer zu einer FA. Im Vergleich zu Bildgebungsverfahren, die eine intravenöse Farbstoffapplizierung benötigen, ist ein weiterer Vorteil der OCT-A die nicht-invasive Methode zur Darstellung der retinalen Gefäße. Das Risiko von Nebenwirkungen, die von einer leichten allergischen Reaktion, selten auch bis zur Anaphylaxie reichen, kann somit umgangen werden (Chalam & Sambhav, 2016).

OCT-A Bilder können beliebig oft wiederholt werden, und die Qualität der Bilddaten somit besser überprüft werden (Tsai, Banaee, Conti, & Singh, 2018). OCT-A hebt sich durch ihre gute Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit hervor und ist daher für quantitative Messungen und Studien, die an verschiedenen Forschungseinrichtungen stattfinden, sehr gut geeignet (Lei et al., 2017).

Ein Vorteil der FA gegenüber der OCT-A ist die größere darstellbare Fläche der Netzhaut, der Blutfluss von Arteriolen zu Venolen und der Nachweis von Leckage (Onishi & Fawzi, 2019). Zudem ist die OCT-A anfälliger für Bewegungsartefakte im Vergleich zur FA (Mo et al., 2016).

Die Sensitivität eines OCT-A-Bildes ist höher, als die eines FA-Bildes. FA kann jedoch eine höhere Sensitivität und Spezifität als die OCT-A erreichen, wenn sie mit einer SD-OCT-Bildgebung kombiniert wird (Nikolopoulou et al., 2018).

1.1.4 Das OptoVue AngioVue OCT-A Gerät

In dieser Arbeit wurden Aufnahmen verwendet, die von der neurologischen Abteilung zuvor mit dem RTVue XR Avanti spectral-domain OCT Gerät (OptoVue, Inc., Fremont, California, USA) aufgenommen wurden. Das Avanti-System verwendet eine 840 nm Lichtquelle mit einer Bandbreite von 50 nm. Es werden pro Sekunde 70 000 A-Scans mit einer A-Scan-Tiefe von ungefähr 3 mm generiert. Die axiale Auflösung liegt bei 5 μm , die transversale Auflösung liegt bei 15 μm . Jedes Datenvolumen besteht aus 304 x 304 A-Scans, die innerhalb von drei Sekunden aufgenommen werden. Auf die A-Scans folgen zwei B-Scans, um die 3 x 3, 6 x 6 und 8 x 8 mm OCT-A Volumen zu bekommen (Chow & Oliveira, 2018).

Um Informationen in möglichst kurzer Zeit aus den OCT-A-Scans zu gewinnen, verwendet das AngioVue-System einen Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography (SSADA) Algorithmus. Der SSADA-Algorithmus erkennt Bewegung in den Blutgefäßen, indem es reflektierte OCT-Signalamplituden vergleicht und Variationen unter diesen aufeinanderfolgenden Amplituden erkennt. Die Dekorrelation der Signalamplituden ist eine mathematische Funktion, die diese Variationen quantifiziert und Kontrasterkennung zwischen Gewebe mit Bewegung und Gewebe ohne Bewegung erlaubt. Dekorrelation könnte auch aus Augenbewegungen entstehen (D. Huang, Jia, Gao, Lumbroso, & Rispoli, 2016). Statische Gewebe besitzen geringe Dekorrelationswerte, Blutgefäße besitzen hohe Dekorrelationswerte (Feucht et al., 2019). Um dies zu vermeiden teilt der SSADA-Algorithmus das volle Spektrum in Unterspektren-OCT-A-Bilder auf, sodass eine größere Anzahl an auswertbaren Bildern entsteht, und jedes Bild eine geringere axiale Auflösung besitzt. Dies verringert die Anfälligkeit für Augenbewegungen. Zudem besitzt jedes Bild ein unterschiedliches Speckle-Muster und unterschiedliche Blutflussinformation. Nach Kombination der Amplituden-Dekorrelationsbilder ist das Flusssignal erhöht (D. Huang et al., 2016) (Chow & Oliveira, 2018).

Nach Anwendung des SSADA-Algorithmus wird die AngioVue DualTrac Motion Correction Technology (MCT) appliziert, welche die Darstellung des Blutflusses und die Bewegungskorrektur verbessert, und Artefakte durch Mikrokaskaden und Fixationsänderungen

minimiert (Chow & Oliveira, 2018). Die Blutflussinformation wird als en face Bild präsentiert. Eine im Gerät integrierte Software segmentiert die OCT-A-Bilder automatisch (D. Huang et al., 2016).

1.2 FOVEALE AVASKULÄRE ZONE

1.2.1 Anatomie der Netzhaut

Die Netzhaut ist eine 100 µm dünne Zellschicht an ihren äußeren Grenzen, die bis zu 300 µm an Dicke zu ihrem Zentrum hin zunimmt. Sie kleidet die hintere innere Oberfläche des Augapfels aus und liegt zwischen der Choroidea und dem Glaskörper. Sie entwickelt sich im Embryo aus der inneren und äußeren Schicht des Augenbläschens. Die Retina unterteilt sich in die neurosensorische Netzhaut und das retinale Pigmentepithel („retinal pigment epithelium“, RPE) (Standring, Borley, & Gray, 2008b).

Im Zentrum der neurosensorischen Netzhaut befindet sich der Punkt des schärfsten Sehens, die Makula. Sie misst 5,5 Millimeter im Durchmesser und liegt drei Millimeter temporal und 0,8 Millimeter inferior des Sehnervenkopfzentrums. Die Makula wird auch als „gelber Punkt“ bezeichnet, da sich in ihr die sauerstoffhaltigen Carotinoidpigmente Lutein und Zeaxanthin anhäufen. Sie wird in die konzentrischen Bereiche Perifovea, Parafovea, Fovea und Foveola aufgeteilt. Im zentralen Bereich der Makula befindet sich eine konkave Einsenkung der Netzhaut, welche als Fovea bezeichnet wird und ungefähr 1,5 mm im Durchmesser misst. Deren Zentrum wiederum ist die Foveola, in der sich nur Photorezeptoren, Müller-Zellen und andere retinale Gliazellen befinden. Die foveale avaskuläre Zone liegt am Grund der Foveola und ist ein kleiner Bereich, der keine Kapillaren besitzt.

Die periphere Netzhaut wird in weitere vier konzentrische Regionen aufgeteilt, die nahe Peripherie, die äquatoriale Retina, die periphere Retina und die Ora serrata (American Academy of Ophthalmology, 2014a)

Die Mikrostruktur der neurosensorischen Netzhaut ist in neun Schichten unterteilt, die unterschiedliche Zelltypen beinhalten:

1. Innere Grenzmembran („internal limiting membrane“, ILM)
2. Retinale Nervenfaserschicht („retinal nerve fiber layer“, RNFL)
3. Ganglienzellschicht („ganglion cell layer“, GCL)
4. Innere plexiforme Schicht („inner plexiform layer“, IPL)
5. Innere Körnerschicht („inner nuclear layer“, INL)
6. Äußere plexiforme Schicht („outer plexiform layer“, OPL)
7. Äußere Körnerschicht („outer nuclear layer“, ONL)
8. Äußere Grenzmembran („outer limiting membrane“, OLM)
9. Fotorezeptorschicht („photoreceptor layer“, PRL) (Standring et al., 2008b).

Das retinale Pigmentepithel, bestehend aus einer einzelligen Schicht von kuboidalen Zellen, dient dem Vitamin A Stoffwechsel, dem Erhalt der äußeren Blut-Retina-Schranke, der Phagozytose der äußeren Segmente der Photorezeptoren, der Lichtabsorption, der Produktion der die Photorezeptoren umgebenden Mucopolysaccharidmatrix und dem aktiven Materialtransport (American Academy of Ophthalmology, 2014b).

1.2.2 Retinales Gefäßsystem

Die Gefäßversorgung der Retina teilt sich in zwei Gefäßsysteme auf, in die retinalen und die choroidalen Gefäße. Beide Systeme werden mit Blut aus der Arteria ophthalmica, ein Ast der Arteria carotis interna, versorgt (Kleerekooper, Houston, Dubis, Trip, & Petzold, 2020). Die Arteria ophthalmica teilt sich in die Arteria centralis retinae und in die posterioren Ziliararterien auf (Kleerekooper et al., 2020).

In der Makula unterscheiden sich vier Gefäßsysteme. Der superfizielle Plexus („superficial vascular Plexus“, SVP) bezieht seine Versorgung direkt aus der Arteria centralis retinae und setzt sich aus Arterien, Arteriolen und Kapillaren und entsprechenden Venen und Venolen zusammen. Dieser Plexus ist hauptsächlich in der GCL lokalisiert. Über und unter der INL befinden sich zwei Kapillarplexus, die als intermediärer und tiefer Plexus („intermediate und deep capillary Plexus“, ICP und DCP) bezeichnet werden. Sie werden aus vertikalen Anastomosen des SVP versorgt (Campbell et al., 2017). Der DCP liegt dabei hauptsächlich in der ONL (Kleerekooper et al., 2020). Der radiale peripapilläre Kapillarplexus („radial peripapillary capillary plexus“, RPCP) als viertes Netzwerk der Retina, verläuft parallel zu den Axonen der NFL (Campbell et al., 2017).

Die choroidalen Gefäße aus der Choriokapillarisschicht der Uvea versorgen die fünf äußeren Schichten der Netzhaut (Standring, Borley, & Gray, 2008a), besonders die Photorezeptoren und das RPE. Die Choriokapillaris ist auch der Sauerstofflieferant für die foveale avaskuläre Zone (Kleerekooper et al., 2020).

1.2.3 Die foveale avaskuläre Zone

Die foveale avaskuläre Zone (FAZ) ist eine anatomische Region in der zentralen Fovea, die keine Kapillarstrukturen besitzt, jedoch von einem kontinuierlichen Netzwerk aus Kapillaren umgeben ist (Mihailovic, Eter, & Alnawaiseh, 2019). In der gesamten embryonalen

Entwicklung bleibt diese Zone avaskulär (Selvam, Kumar, & Fruttiger, 2018). Sie ist eine spezialisierte Zone in der Retina nahe der Region mit der höchsten Zapfenphotorezeptordichte und dem größten Sauerstoffverbrauch (Fujiwara et al., 2017). Es wird angenommen, dass das Fehlen von Blutgefäßen in der Fovea die optische Qualität der fovealen Grube maximiert, indem die Lichtbrechung minimiert wird (Chui, Zhong, Song, & Burns, 2012), und, dass die Sehschärfe von der FAZ und der Kapillardichte abhängt, und somit Indikatoren für retinale Krankheitsaktivität sein können (Falavarjani et al., 2018).

Die Darstellung der FAZ erfolgt meist mittels Fluoreszenzangiographie (FA) oder optischer Kohärenztomographie Angiographie (OCT-A). Die FA ist die traditionelle Methode, um die Mikrovaskulatur darzustellen. Sie ist eine invasive und zeitaufwendige Methode und liefert zweidimensionale Bilder der Gefäße. Sie ist zur Darstellung der intraretinalen Gefäßstrukturen nur bedingt geeignet, da Farbstoffleckage aus Gefäßen, sowie das Überlappen der Schichten die Bildinterpretation erschweren (Chalam & Sambhav, 2016).

OCT-A ist dagegen eine neuere nicht-invasive Methode, die ein dreidimensionales Bild der Retina mit ihren Gefäßstrukturen, und somit die verschiedenen Plexus, darstellt. Sie erlaubt eine präzise Evaluierung und Quantifizierung der fovealen Gefäßstrukturen und der FAZ (Falavarjani & Sarraf, 2017). Auch Spaide et al. (2015) konnten zeigen, dass die FA die radiale peripapilläre oder den tiefen Kapillarplexus nicht gut darstellen kann, jedoch in der OCT-A alle Gefäßschichten untersucht werden können (Spaide, Klancnik, & Cooney, 2015).

Die Fläche der FAZ von gesunden Probanden wurde in zahlreichen Studien mit Hilfe der OCT-A ausgemessen (Kashani et al., 2017). Samara et al. (2015) fanden eine durchschnittliche Fläche der FAZ von $0,495 \pm 0,227 \text{ mm}^2$ im tiefen Plexus in der inneren Körnerschicht und von $0,266 \pm 0,097 \text{ mm}^2$ im superfiziellen Plexus in der Ganglienzellschicht. Zudem konnten sie einen Zusammenhang der Fläche der FAZ mit der fovealen Dicke feststellen (Samara et al., 2015). Auch Shahlaee et al. (2016) maßen im Durchschnitt \pm Standardabweichung (SD) im oberflächlichen Plexus eine Fläche von $0,27 \pm 0,101 \text{ mm}^2$ mit einem Perimeter von $2,21 \pm 0,451 \text{ mm}$, im tiefen Plexus eine Fläche von $0,34 \pm 0,116 \text{ mm}^2$ mit einem Perimeter von $2,50 \pm 0,462 \text{ mm}$ (Shahlaee, Pefkianaki, Hsu, & Ho, 2016). Fujiwara et al. (2017) fanden in gesunden Probanden einen Zusammenhang der Fläche der FAZ mit der retinalen Gefäßdicke und der zentralen Netzhautdicke, jedoch nicht mit dem Alter, Geschlecht, axialen Augenlänge oder einem Refraktionsfehler (Fujiwara et al., 2017). Im Kontrast dazu fanden Falavarjani et al. (2018), dass die Größe der FAZ-Fläche im Alter in einer gesunden Kohorte variiert und eine Größenzunahme der FAZ-Fläche in der tiefen Plexusschicht signifikant mit dem Alter

verbunden ist. Je höher das Alter einer Person, umso größer ist die FAZ-Fläche auf dem Level des tiefen Gefäßplexus (Falavarjani et al., 2018). Im Gegensatz zu dieser Studie konnten Samara et al. (2015) keine Größenzunahme der FAZ mit dem Alter im superfiziellen und tiefen Plexus nachweisen (Samara et al., 2015).

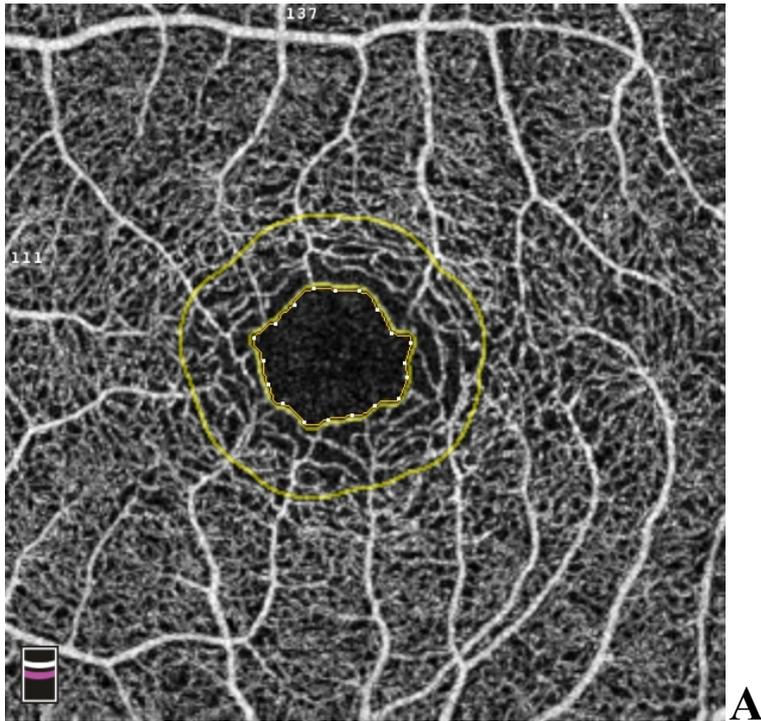
In gesunden Personen ist die interindividuelle Varianz der FAZ-Fläche groß. R. E. Linderman et al. (2018) zeigten in Ihrer Studie, die 350 Augen von 175 gesunden Probanden einschloss, eine Größenvarianz der FAZ-Fläche von $0,072 \text{ mm}^2$ bis $0,659 \text{ mm}^2$ im OCT-A-Bildvergleich. Die FAZ-Fläche zeigte eine interindividuelle Varianz von 93,1% (R. E. Linderman et al., 2018). Samara et al. (2015) fanden auch mittels OCT-A-Analyse eine Größenvarianz der FAZ-Fläche bei 67 gesunden Probanden im superfiziellen Plexus von 0.071 mm^2 bis 0.527 mm^2 und im tiefen Plexus von 0.160 mm^2 bis 0.795 mm^2 (Samara et al., 2015).

Die Größe der FAZ kann in verschiedenen Erkrankungen variieren. So wurde nachgewiesen, dass sie in Frühgeborenen, bei Albinismus, bei idiopathischer fovealer Hypoplasie und Aniridie an Größe verliert, bis hin zur Abwesenheit einer FAZ (R. Linderman et al., 2017).

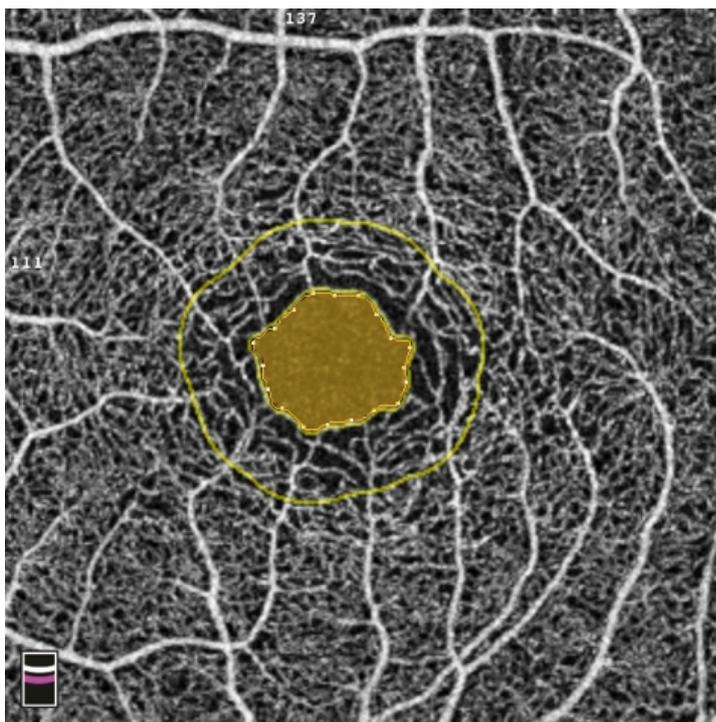
Es wurde in Studien nachgewiesen, dass die Fläche der FAZ sich bei einigen Erkrankungen vergrößert, wie bei diabetischer Retinopathie, retinalen Gefäßverschlüssen, Zustand nach pars plana Vitrektomie bei Netzhautablösungen, Morbus Stargardt, Retinopathia pigmentosa, nicht-infektiöser Uveitis und Morbus Alzheimer (Mihailovic et al., 2019).

Mehrere OCT-A-Studien konnten darstellen, dass die FAZ-Fläche sich bei Diabetes mellitus Patienten vergrößert, sowohl bei erwachsenen Patienten (Ciloglu, Unal, Sukgen, & Kocluk, 2019) (Conrath, Giorgi, Racciah, & Ridings, 2005) (Freiberg et al., 2016), als auch bei Kindern, die an Diabetes mellitus erkrankt waren (Niestrata-Ortiz, Fichna, Stankiewicz, & Stopa, 2019). Ciloglu et al. wiesen eine Vergrößerung der FAZ-Fläche und gleichzeitig eine Reduktion der Gefäßdichte der oberflächlichen und tiefen kapillaren Netzwerke in der fovealen und parafovealen Region nach (Ciloglu et al., 2019).

Die klinische Bedeutung der FAZ bei Glaukomerkrankungen konnte bisher noch nicht nachvollzogen werden. Choi et al. (2017) untersuchten die Störung der parafovealen Kapillaren in Augen, die an Glaukom erkrankt waren, indem sie die makuläre Gefäßdichte und die FAZ vermaßen. Die Ergebnisse zeigten eine verminderte makuläre Gefäßdichte und einen vergrößerten FAZ-Perimeter (Choi et al., 2017).



A



B

Abbildung 1: (A) OCT-A Bild im 3x3mm-Format der Makula eines gesunden linken Auges. Die zentrale, gelb umrandete Zone stellt die FAZ dar. Die hellen Strukturen im Bild zeigen die Mikrozirkulation. Es wird in dieser Software nicht zwischen superfiziellern und tiefen Plexus unterschieden, daher überlappen sich die Plexus in der Aufnahme. (B) OCT-A Bild des gleichen Auges mit gelb hervorgehobener FAZ-Fläche im Zentrum des Bildes. (A + B) Der äußere gelbe Kreis um die FAZ-Fläche ist ein 300 µm weiter Ring, für den die Software die Gefäßdichte berechnet und in Prozent angibt (Liu et al., 2018).

1.3 KRANKHEITEN IM FOKUS DIESER ARBEIT

1.3.1 Multiple Sklerose

1.3.1.1 Krankheitsbild und Verlauf

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich durch Demyelinisierung, Gliose und Axonenverlust auszeichnet. Sie ist die häufigste unter den demyelinisierenden Erkrankung (Mattle & Mumenthaler, 2013) und ist die häufigste Ursache nicht-traumatischer Behinderung unter jungen Erwachsenen (Smith, Cohen, & Hua, 2017).

Unter MS werden zwei klinische Phänomene berücksichtigt, Rezidive neurologischer Symptome, die in Remission oder Teilremission enden, und eine Krankheitsprogression mit kontinuierlicher und irreversibler Verschlimmerung der Symptome und Krankheitszeichen über mindestens sechs Monate (Confavreux & Vukusic, 2006).

Verlauf

Die Erkrankung kann in Schüben voranschreiten, eine kontinuierliche Progression zeigen oder in Kombination fortschreiten (Kamm, Uitdehaag, & Polman, 2014). Neu auftretende Symptome oder objektive Krankheitszeichen, die typisch für eine demyelinisierende Entzündung des ZNS sind und mindestens 24 Stunden anhalten, ohne Anzeichen von Fieber oder Infektionen, werden als Schub einer MS definiert (Polman et al., 2011). Bei Krankheitsbeginn bilden sich die Symptome nach einem Schub meist zurück, im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es immer häufiger zu inkompletter Erholung des ZNS mit Restsymptomen (Mattle & Mumenthaler, 2013). Eine Progression der Krankheit ist eine kontinuierliche Zunahme der Symptome über einen Zeitraum von sechs Monaten. Der Grad der Behinderung wird nach dem „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS) bestimmt (Kamm et al., 2014). MS wird in sechs Verlaufsformen unterteilt: Das radiologisch isolierte Syndrom („radiologically isolated syndrome“, RIS), das klinisch isolierte Syndrom („clinically isolated syndrome“, CIS), die schubförmige Multiple Sklerose („relapsing remitting“ RRMS), die sekundär progrediente Multiple Sklerose („secondary progressive“, SPMS), die primär

progrediente Multiple Sklerose („primary progressive“ PPMS) und die primär fortschreitende Form mit Schüben („progressive relapsing“, PRMS) (Mattle & Mumenthaler, 2013).

Prognose

Bei Patienten mit jungem Erstmanifestationsalter verläuft die Krankheit meist in Schüben, mit älterem Manifestationsalter häufiger progredient. Die meisten Patienten entwickeln eine RRMS nach dem ersten Schub, die sich nach einiger Zeit in eine SPMS entwickelt mit häufig sich überlagernden Schüben (Kamm et al., 2014).

Der klinische Phänotyp und der Verlauf der Erkrankung hängen vom Alter der Patienten ab. RRMS kann als MS bezeichnet werden, bei der noch nicht genügend Zeit vergangen ist, um in eine sekundäre Form überzugehen. Zu Beginn der Erkrankung kann eine Neurodegeneration nur mit entsprechenden Labormethoden, jedoch nicht klinisch nachgewiesen werden. Je länger die Krankheit fortschreitet, bestimmt irreversible und progressive Behinderung als Folge von diffuser Neurodegeneration das klinische Bild (Confavreux & Vukusic, 2006). Die Schubrate ist zu Beginn der MS höher und nimmt im Verlauf der Erkrankung ab. Wie stark die Behinderung eines Patienten zunehmen wird, kann nach dem Multiple Sclerosis Severity Score bestimmt werden (Mattle & Mumenthaler, 2013).

Epidemiologie

Der Inzidenzwert ist am höchsten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 30 Jahren. Frauen erkranken zwei bis fünf Jahre früher als Männer. Die Inzidenz ist gering im Kindesalter und im Alter über 50 Jahren. Die Prävalenz liegt in Europa bei 83 pro 100.000 Einwohnern (Kamm et al., 2014). Frauen erkranken 2,3 mal häufiger als Männer an einer MS (Alonso & Hernán, 2008) und tragen ein Risiko von 2,5% an einer MS im Laufe ihres Lebens zu erkranken, wobei Männer ein Risiko von 1,4% tragen. Die Lebenserwartung von MS-Patienten ist sieben bis zehn Jahre geringer als die der Normalbevölkerung (Kamm et al., 2014).

Ätiologie

Die Ursachen der MS sind bis heute unbekannt. Diskutiert werden genetische, Umwelt- und autoimmunologische Faktoren.

Als Umweltfaktoren werden der Einfluss von Sonnenlicht und ein Vitamin-D-Mangel, Rauchen, bakterielle und virale Infektionen und Wintergeburten genannt.

Genetische Faktoren erhöhen das Risiko an einer MS zu erkranken. MS hat eine familiäre Rezidiv Rate von 20%. Unter Verwandten ersten Grades beträgt das relative Risiko 9,2% und unter Verwandten zweiten Grades 2,9%. Monozygotische Zwillinge sind in 24-30% und dizygotische Zwillinge in 3-5% konkordant. Variationen des HLA-Gens auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 (6p21) können mit positivem und negativem Einfluss auf das Erkrankungsrisiko verbunden werden. HLA-DRB1*15.01 ist der Genlocus, der die häufigste Anfälligkeit aufweist. Es gibt keine MS-spezifische Variante. Daher sind genetische Tests für die Bestimmung eines Erkrankungsrisikos nicht sinnvoll (Kamm et al., 2014).

Pathogenese

Bei einer MS werden Entzündung und Degeneration des ZNS beobachtet. Schübe gelten als Ausdruck einer akuten, fokalen und/oder disseminierten und wiederkehrenden Entzündung im ZNS. Jeder neue Schub ist im MRT als mindestens zehn neue aktive Läsionen zu erkennen. Progression und Rezidive gehen einher mit Axonenverlust, der für den degenerativen Prozess kennzeichnend ist (Confavreux & Vukusic, 2006).

Pathophysiologie

Scharf begrenzte demyelinisierte Herde mit anliegenden Erbleichungen, Axonenunterbrechung und Neuronendestruktion in weißer und grauer Substanz sind charakteristisch für MS. Es unterscheiden sich histologisch vier MS-Plaquetypen. Im ersten Typ ist Demyelinisierung mit T-Zellen und Makrophagen assoziiert, im zweiten Typ mit Antikörpern und Komplement. Der dritte Typ ist charakterisiert durch distale Oligodendrogliopathie, der vierte durch Oligodendrogliopathie in der weißen Substanz um ein MS-Plaque (Mattle & Mumenthaler, 2013).

1.3.1.2 Diagnostik

Diagnostische Kriterien

Zur Diagnose einer MS werden die McDonald Kriterien herangezogen. Die Diagnose der MS kann entweder „possible MS“, „MS“ oder „no MS“ lauten. „Possible MS“ beschreibt eine Diagnose, die nicht alle McDonald Kriterien erfüllt, bei der jedoch ein Verdacht auf MS besteht. Wenn eine andere Diagnose aus der Krankheitsabklärung hervorgeht, dann lautet die Diagnose „no MS“. Wenn die McDonald Kriterien erfüllt sind und keine weitere Diagnose feststeht, lautet die Diagnose „MS“. Die sicherste klinische Diagnose ist gegeben, wenn zwei Schübe mit entsprechenden objektiven klinischen Symptomen vorausgehen (Polman et al., 2011). Die Diagnose stützt sich auf die klinische Präsentation von Schüben und dem Nachweis von MS-typischen örtlich und zeitliche disseminierten Läsionen im ZNS. Örtliche Dissemination („dissemination in space“, DIS) ist definiert als mindestens eine T2-hyperintense Läsion im MRT, die sich über mindestens zwei der MS-typischen Regionen erstreckt (Kamm et al., 2014). Zu den MS-typischen Läsionen zählen die periventrikuläre, juxtakortikale und infratentoriale Region und das Rückenmark (Polman et al., 2011). Für DIS ist keine Gadolinium (Gd)-Färbung notwendig. Zeitliche Dissemination („dissemination in time“, DIT) bezeichnet zu jeder Zeit simultan erscheinende, asymptomatische, Gd-anreichernde und Gd-nicht-anreichernde Läsionen oder eine neue T2 und /oder Gd-anreichernde Läsion in einem Verlaufs-MRT (Kamm et al., 2014).

J. F. Kurtzke etablierte 1983 ein Scoring-Instrument für MS-Patienten, den „Expanded Disability Status Scale-Score“ (EDSS-Score), mit dem der Schweregrad der Behinderung eines Patienten festgelegt wird und die Effektivität der applizierten Therapie beurteilt wird (Kurtzke, 1983). Der EDSS-Score verwendet eine Ordinalskala von „0“ bis „10“, die in einem 0,5-Stufenintervall hochgezählt wird, wobei „0“ einen normalen neurologischen Status und „10“ den Tod durch MS beschreibt. Die Skalen bis einschließlich „5“ messen Einschränkungen bei der Erfassung des neurologischen Status, die Skalen von „6“ bis „10“ messen die Behinderungen eines MS-Patienten. Die Skalen „4-6“ werden nach der Einschränkung der Gehfähigkeit des Patienten bewertet (Meyer-Moock, Feng, Maeurer, Dippel, & Kohlmann, 2014).

Bildgebung

Die Diagnose nach McDonald-Kriterien verlangt den Nachweis von Läsionen im MRT, die sich in Raum und Zeit ausbreiten (DIS und DIT) (Massimo Filippi et al., 2016). Die Formierung von Läsionen beginnt Wochen bevor sie im GdDTPA-anreichernden Scan sichtbar werden. Drei Wochen vor der Blut-Hirn-Schrankenstörung ist ein starker Anstieg an zerebralem Blutfluss und Blutvolumen mit deutlicher Anreicherung von Kontrastmittel zu erkennen, das für eine wichtige Rolle von Gefäßen bei der Formation von MS-Plaques in der weißen Substanz spricht. Die Nähe von MS-Plaques zu Gefäßen ist ein charakteristisches Zeichen für MS. Somit sind Veränderungen der lokalen Perfusion vor einer Plaqueformierung im MRT nachweisbar (Wuerfel et al., 2004). MRT-Läsionen haben hohe Spezifität für die Diagnose einer MS. Fokale Läsionen in der weißen Substanz im T2-gewichteten MRT sind typisch für MS. Daher sind MRT-Läsionen auch in den McDonald-Kriterien mit eingeschlossen. Eine MS-typische Läsion ist eine fokale hyperintense Läsion im T2-gewichteten MRT, die eine runde bis ovale Form aufweist und mindestens drei Millimeter in ihrer langen Achse misst. Läsionen sollten in mindestens zwei MRT-Aufnahmen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten generiert wurden, nachweisbar sein, um Artefakte auszuschließen. Die Läsionen entwickeln sich typischer Weise in beiden Hemisphären. Typische Lokalisationen für MS-Läsionen sind die periventrikuläre und juxtakortikale weiße Substanz, das Corpus Callosum, die infratentorialen Bereiche, besonders Pons und Cerebellum, und das Rückenmark, vorzugsweise im zervikalen Bereich (M. Filippi et al., 2019). Eine Opticusneuritis kann im MRT als Hyperintensität des Sehnervs im T2-gewichteten MRT, als Gd-anreichernde Läsion und Sehnervenschwellung erkannt werden (Massimo Filippi et al., 2016).

1.3.1.3 Pathologische Augenveränderungen bei Multipler Sklerose

Opticusneuritis bei Multipler sclerosis

Opticusneuritis (ON) verursacht bei einem Viertel der MS-Patienten das erste Symptom. Läsionen der Sehbahn kommen in bis zu 80% der Patienten im gesamten Krankheitsverlauf vor (Spain et al., 2018). Bis zu 25% der Patienten erleiden eine Schädigung der anterioren Sehbahn im Rahmen einer akuten Opticusneuritis als Schlüsselereignis einer Multiplen Sklerose (Bennett, 2019). Umgekehrt liegt die kumulative Wahrscheinlichkeit, eine Multiple Sklerose in 15 Jahren nach einer Opticusneuritis zu entwickeln, bei 50%. Eine Multiple Sklerose tritt bei

25% der Patienten in 15 Jahren auf, bei denen keine MRT-Läsion nachgewiesen werden konnte. Diese Zahl steigert sich auf 72% bei Patienten, bei denen eine oder mehr MRT-Läsionen festgestellt werden konnten. Nach 10 Jahren war die Wahrscheinlichkeit an einer MS zu erkranken sehr gering für Patienten ohne nachweisliche Läsion, aber blieb wesentlich erhalten für Patienten mit nachgewiesenen Läsionen (Optic Neuritis Study Group, 2008). Frauen sind zweimal häufiger betroffen als Männer, und die weiße Bevölkerung ist am anfälligsten eine Opticusneuritis zu erleiden. Im Optic Neuritis Treatment Trial war die allgemeine Sehschärfe nach Erholung auf ein 20/16 angestiegen. Die Sehschärfe stieg in 91% auf 20/40 oder mehr an, bei einem Visus zu Beginn der Erkrankung von 20/200 oder schlechter. Somit ist die Erholung des Sehvermögens nach einer Opticusneuritis bei MS allgemein prognostisch gut (Bennett, 2019).

Die Diagnose einer ON und der Verlauf nach einer ON erfolgte bisher elektrophysiologisch mittels „Visual Evoked Potentials“-Untersuchung. Bei bis zu 100% der Patienten zeigt die „Visual Evoked Potentials“-Untersuchung des betroffenen Auges eine Leitungsverzögerung und eine Amplitudenreduktion (Bowling, 2017).

Retinaler Ganglienzellenverlust und Axonenschädigung, die durch MS und ON verursacht werden, können mittels der OCT-Bildgebung dargestellt und analysiert werden (Spain et al., 2018). Eine RNFL-Reduktion bei einer Opticusneuritis konnte in der OCT nachgewiesen werden (Lamirel, Newman, & Biousse, 2010). Reduziertes RNFL-Volumen und gesteigertes INL-Volumen im OCT hängen mit einer ansteigenden Anzahl an T2-anreichernden Läsionen im MRT und somit mit der Krankheitsaktivität zusammen (Knier et al., 2016). Eine Abnahme der Dicke der Choroidea kann in MS-Augen, die sowohl eine Opticusneuritis hatten und, die auch keine Opticusneuritis hatten, aufgezeigt werden und ist mit einem längeren Krankheitsverlauf assoziiert (Esen et al., 2016). Nach Beginn einer ON treten sehr schnell retinale Axonenschäden und neuronale Läsionen auf. Sechs Monate nach einer ON konnten Gabilondo et al. in der OCT-Bildgebung eine Reduktion der peripapillären und makulären RNFL-Dicke und der gesamten Makuladicke messen. Die makuläre Atrophie ergab sich aus der reduzierten RNFL-Dicke, der Abnahme der Ganglienzellschicht und der reduzierten Dicke der inneren Plexiformen Schicht. Die OCT-Messung der Ganglienzellschichtdicke kann als Marker genommen werden, um eine permanente Einschränkung der Sehkraft zu prognostizieren (Gabilondo et al., 2015).

In Studien zeigte die Darstellung der Mikrozirkulation des Sehnervenkopfes von MS-Patienten mit vorangegangener ON in der OCT-A einen Flussindex (FI) der deutlich geringer war, als bei MS-Patienten ohne vorangegangener ON und bei einer gesunden Kontrollgruppe (Wang et al., 2014) (Spain et al., 2018).

Veränderungen der Gefäßstrukturen

Retinale Gefäße:

Mit optischer Kohärenztomographie konnte in Augen von MS-Patienten, im Vergleich zu Augen einer gesunden Kontrollgruppe, eine geringere retinale Gefäßanzahl nachgewiesen werden. Je weiter die Erkrankung fortgeschritten war, umso stärker war der Rückgang der Anzahl der retinalen Gefäße (Bhaduri et al., 2016).

Die Abnahme der retinalen Gefäßdichte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe haben Lanzillo et al. (2018) auch in optischen Kohärenztomographie Angiographie Aufnahmen bestätigen können (Lanzillo et al., 2018).

Choroidale Gefäße:

Esen et al. (2016) stellten in der optischen Kohärenztomographie dar, dass die subfoveale Dicke der gefäßreichen Choroidea in MS-Augen sowohl mit als auch ohne eine vorangegangene Opticusneuritis vermindert war, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ($310.71 \pm 61.85 \mu\text{m}$ subfoveale Choroidea-Dicke in MS-Augen gegenüber $364.85 \pm 41.81 \mu\text{m}$ in der gesunden Kontrollgruppe). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen MS mit und ohne vorangegangener Opticusneuritis ermittelt werden. Die subfoveale Dicke der Choroidea wies keine Beziehung zu der Dicke der RNFL und der EDSS-Wertung auf, jedoch konnte nachgewiesen werden, dass die Dicke der Choroidea mit der Zeitdauer der Erkrankung abnahm (Esen et al., 2016).

1.3.1.4 Therapie

Therapieziel

Das Ziel der Behandlung der MS ist einen inaktiven Status der Erkrankung („no evidence of disease activity“, NEDA) zu erreichen. Dieser inaktive Status ist definiert als Absenz radiologischer und klinischer Krankheitszeichen. Um eine NEDA 3-Bewertung zu erreichen, sollten drei Punkte nachweisbar sein: Die Abwesenheit von Schüben, kein anhaltendes

Fortschreiten der Behinderung und kein Nachweis von aktiven Läsionen im MRT. Da in der EDSS-Bewertung auch der neurodegenerative Aspekt der Erkrankung berücksichtigt wird, ist die NEDA 3-Bewertung um einen Punkt, die Hirnvolumenatrophie $>0,4\%$ pro Jahr, ergänzt und wird als NEDA-4 bezeichnet. Weitere Bewertungssysteme sind der Rio score, der modified Rio score und die DFS-Bewertung (Smith et al., 2017).

Medikamentöse Therapie

Derzeit gibt es keine Therapie, die zu einer vollständigen Heilung der MS führt. Die Therapie kann in drei Säulen unterteilt werden: Die Therapie eines Schubes, die verlaufsmodifizierte Therapie und die symptomatische Therapie. Die erste Wahl der Therapie eines Schubes ist intravenös oder oral appliziertes Methylprednisolon mit einer Dosis von jeweils 1g pro Tag oder 500 mg pro Tag für 3-5 Tage mit oder ohne Ausschleichen der Therapie. Bei ausbleibender Erholung und anhaltender starker Schubsymptomatik kann ein zweiter Zyklus mit Methylprednisolon mit einer Dosis von bis zu 2 g pro Tag für fünf Tage angewendet werden (Kamm et al., 2014). Als zweite Wahl, bei ausbleibendem Ansprechen auf die Glukokortikoidtherapie, dient die Plasmapherese. Bei sehr aktiver Krankheit ist eine Kombination aus Methylprednisolon und Mitoxantron empfohlen (Mattle, Mumenthaler, 2013, pp. 351-369). Das primäre Ziel der verlaufsmodifizierenden Therapie ist die Reduzierung von Schüben. Für eine verlaufsmodifizierende Therapie bei schubförmigem Verlauf stehen Immunomodulatoren und Immunosuppressiva zur Verfügung, die zu einem möglichst frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf als Therapie initiiert werden sollten. Generell wird die prophylaktische Therapie mit Interferon β , Glatirameracetat und Teriflunomid gestartet und solange beibehalten, bis eine klinische und/oder radiologische Krankheitsaktivität oder starke Nebenwirkungen neu auftreten. Wenn Patienten mindestens einen Schub pro Jahr zeigen, keine komplette Remission aufweisen oder eine Krankheitsprogression im MRT nachweisbar ist, ist eine Eskalationstherapie einzuleiten. Als Eskalationstherapie dienen Natalizumab, Fingolimod und Mitoxantron (Kamm et al., 2014). Die verlaufsmodifizierte Therapie der SPMS ist von großer Bedeutung, da die Prophylaxe bei SPMS wirksamer ist, als ihre Behandlung. Hierzu wird eine Therapie mit Interferon β -1b zu einem möglichst frühen Zeitpunkt gestartet (Mattle, Mumenthaler, 2013, pp. 351-369). Für PPMS ist noch kein Medikament zugelassen (Kamm et al., 2014).

MS-Patienten leiden häufig an unterschiedlichen neurologischen Symptomen, wie unter anderem Spastik und Müdigkeit, die jeweils bei bis zu 90% der MS-Patienten auftreten. Depressionen, Miktionsstörungen, Erektionsstörungen und Tremor treten mit einer Häufigkeit von bis zu 75% unter MS-Patienten auf. Diese Symptome schränken die Lebensqualität der Patienten sehr ein. Eine detaillierte Beschreibung zur Behandlung der einzelnen Symptome findet man in weiterer Literatur (de Sa et al., 2011).

1.3.2 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

1.3.2.1 Krankheitsbild und Verlauf

Bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen („Neuromyltis optica spectrum disorder“, NMOSD) handelt es sich um autoimmune, entzündliche, demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, charakterisiert durch Attacken einer Opticusneuritis und Myelitis (Mattle & Mumenthaler, 2013) (Wingerchuk et al., 2015).

Eugène Devic und Fernand Gault formulierten 1894 den Begriff „Neuromyelitis Optica“ (NMO), nachdem sie als Erste den Zusammenhang zwischen Amaurosis und Myelitis als neues Krankheitsbild erkannten (Lana-Peixoto & Talim, 2019). Eugène Devic (1858 – 1930) verwendete den Begriff „neuro-myélite optique aiguë“ erstmals in einem Fachartikel auf dem Kongress „Congrès Français de Médecine“ in Lyon im Jahr 1894. Devic beschrieb damit ein neues Syndrom, welches sich durch eine Kombination aus akuter Myelitis und Opticusneuritis auszeichnet, mit den Worten: „Ces seize cas de myélite aiguë accompagnés de névrite optique sont suffisants pour légitimer la création d’un type clinique, ou plutôt d’un syndrome auquel on pourrait donner le nom de neuro-myélite optique“. Fernand Gault (1873 – 1936) publizierte die Arbeit „De la neuromyélite optique aiguë“, in der er eine Fallanalyse über Devics Fallbericht schrieb (Jarius & Wildemann, 2013).

NMO wurde zunächst als Variante der multiplen Sklerose angesehen, doch, auf Grund der spezifischen klinischen, radiologischen, serologischen und pathologischen Charakteristiken, ist sie jetzt als eigenständige Krankheitsgruppe angesehen. Im Jahr 2007 wurde der Begriff „neuromyelitis optica spectrum disorder“ (NMOSD), auf Deutsch „Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen“, eingeführt, um auch AQP4-IgG-positive Patienten mit Ersterscheinung und hohem Risiko eines Rezidivs einzuschließen. Der Begriff NMOSD schließt zudem auch weitere ZNS-Läsionen ein, wie zerebrale und diencephale Läsionen und Hirnstammläsionen, die in einer geringen Zahl der Patienten mit typischer NMOSD zusätzlich auftreten (Wingerchuk et al., 2015).

Die für NMOSD typischen klinischen Manifestationen entstehen aufgrund der Lokalisation der Läsionen in Regionen, die reich an AQP4 sind. Zu diesen zählen das Rückenmark, der Sehnerv, die dorsale Medulla, der Gehirnstamm und der Thalamus und Hypothalamus (Huda et al., 2019).

In einer großen Studie an einer internationalen Kohorte konnten Kim et al. (2018) aufzeigen, dass die rezidivierende Form mit 85% den häufigsten Krankheitsverlauf darstellte.

Longitudinale extensive transverse Myelitis und Opticusneuritis waren die häufigsten Erstmanifestationen, gefolgt von Gehirnstamm- und Gehirnattacken. Das Area-postrema-Syndrom war in 10% der Fälle zu Beginn der Erkrankung nachweisbar und in 15% der Fälle trat es im Verlauf der Erkrankung auf (Kim et al., 2018). Das Area-postrema-Syndrom ist charakterisiert durch therapieresistente Übelkeit, Erbrechen und/oder Schluckauf, die aus der Entzündung des emetischen Reflexzentrums in der Rautengrube des vierten Ventrikels entstehen (Huda et al., 2019).

Simultan auftretende Opticusneuritis und Myelitis, als Devic-Syndrom bezeichnet, kamen in der Studie von Kim et al. (2018) in nur 4% der Fälle zu Beginn der Erkrankung vor. Nach der ersten Attacke mit Symptomen folgten meist keine schweren Behinderungen, und die ersten Attacken verliefen in 55% der Fälle nicht schwer. Der Schweregrad der Verläufe und die klinischen Merkmale hingen vom Alter der Erstmanifestation ab. Patienten mit einem späteren Ausbruch hatten häufiger eine Myelitis als Erstmanifestation und eine irreversible motorische Behinderung nach der ersten Attacke, jedoch weniger häufig eine ON als Erstmanifestation (Kim et al., 2018). Eine akute Myelitis zeigt sich meist als anfallsartige tonische Krämpfe (Wingerchuk et al., 2015).

Die Symptome eines akuten Hirnstammsyndroms überlappen oft mit denen eines Area-postrema-Syndroms und können auch Patienten mit okulomotorischen Störungen, wie Diplopie und Nystagmus, und weiteren Paresen der Hirnnerven einbeziehen. Die periventriculären Regionen im Hypothalamus sind reich an AQP4. Läsionen in diesen Regionen können die neuronale Funktion des Hypocretins beeinflussen und zu geringerer Hypocretinkonzentration im Liquor mit der Folge einer schweren Narkolepsie führen. Eine zerebrale Beteiligung kann asymptomatisch sein, aber auch zu Enzephalopathie, Anfällen und Hemiparesen führen (Huda et al., 2019).

Verlauf

Der Krankheitsverlauf der NMOSD erfolgt in zeitgleich oder rasch aufeinander folgenden Schüben einer Myelitis und uni- oder bilateraler Opticusneuritis mit ausgeprägten neurologischen Symptomen. Häufiger ist ein schubförmiger Verlauf, jedoch ist auch ein monophasischer Verlauf mit schnell aufeinanderfolgenden Rückenmark- und Sehnervenbefall möglich. Erstmanifestation ist meist eine Opticusneuritis. Mit jedem Schub können Behinderung und neurologische Symptome zunehmen. Die Erkrankung führt häufig bis zur

Erbblindung, Gehunfähigkeit und Harninkontinenz. Die Prognose ist ungünstig und fällt bei schubförmigem Verlauf schlechter aus, als bei monophasischem Verlauf. Der Nachweis von AQP4-IgG-Antikörpern birgt ein hohes Rezidivrisiko (Mattle & Mumenthaler, 2013).

Epidemiologie

Etemadifar et al. (2015) verglichen über 200 Studien, von denen nur neun die Auswahlkriterien erfüllten. Sie zeigten, dass noch weitere Studien nötig sind, um genaue epidemiologische Daten zu NMOSD zu ermitteln. Dennoch zeigten die Studien, dass es sich um eine seltene Erkrankung des ZNS mit weltweiter Verteilung handelt (Etemadifar, Nasr, Khalili, Taherioun, & Vosoughi, 2015) (Lana-Peixoto & Talim, 2019).

Hor et al. (2020) stellte in Europa, Nordamerika und Australien eine geringere Prävalenz, als in asiatischen und westindischen Ländern fest. Kaukasier sind seltener betroffen als Angehörige anderer ethnischer Gruppen. Ostasiaten (Japan, Korea, China) haben eine Prävalenz in der Bevölkerung von circa 3,5/100.000. Studien aus verschiedenen schwarzen ethnischen Gruppen haben eine höhere Prävalenz als bei Kaukasiern gezeigt, wobei noch nicht genügend Studien, vor allem in Afrika, unternommen wurden, um eindeutige Aussagen über die Prävalenz in der schwarzen ethnischen Gruppe zu treffen. Kaukasier haben eine Prävalenz von circa 1/100.000. Die jährliche Inzidenz unter Weißen ist ungefähr 0,5-0,8/1 Million. Populationen mit einer Prävalenz höher als 1/100.000 zeigen auch eine Inzidenz höher als 1/1 Million.

Das Alter der Erstmanifestation ist bei Kaukasiern mit 44 Jahren später als bei Schwarzen mit 28-33 Jahren und Asiaten mit 35-40 Jahren. Das Rezidivrisiko ist am geringsten bei Japanern im Vergleich zu Weißen und Schwarzen. Weiße entwickeln häufiger motorische Einschränkungen, Schwarze häufiger visuelle Einschränkungen. Schwere Schübe der Erkrankung wurden bei Schwarzen häufiger gezählt als bei Weißen und Asiaten, und haben ein erhöhtes Risiko für schwere Behinderung in frühem Krankheitsstadium.

Frauen sind deutlich häufiger betroffen, besonders bei der AQP4-positiven Variante der NMOSD (Hor et al., 2020).

Neuropathologie

Aquaporin-4 (AQP4):

NMOSD ist eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Die Entdeckung eines für NMOSD typischen IgG-Antikörpers (NMO-Antikörper, AQP4-Immunoglobulin G), der gegen den Wasserkanal Aquaporin-4 gerichtet ist, weist auf einen autoimmunen pathogenetischen Prozess hin (Mattle & Mumenthaler, 2013). Aquaporine sind spezialisierte Kanäle, die für einen schnellen Wassertransport in verschiedenen Geweben zuständig sind. In Säugern konnten bisher 13 Aquaporinarten identifiziert werden. In der Netzhaut ist AQP4 der vorherrschende Wasserkanal und spielt eine wichtige Rolle in der Wasserhomöostase. AQP4 ist an der Membran der Fußfortsätze von retinalen Astrozyten, der Müller-Zellen, verankert. Müller-Zellen sind wichtige Regulatoren neuronaler Aktivität, indem sie die Konzentration von Ionen, Neurotransmittern und anderen neuroaktiven Substanzen zwischen innerer und äußerer Zellgrenzmembran ändern. Sie puffern extrazelluläres Kalium über nach innen gerichtete Kaliumkanäle. AQP4 ist zuständig für den Erhalt der Blut-Hirn-Schranke (Amann et al., 2016). Eine erhöhte AQP4-Immunaktivität kann vor allem an der Plasmamembran der Astrozytenendfüßen, die an Kapillaren und Pia des Gehirns und des Rückenmarks angrenzen, nachgewiesen werden. In NMOSD-Läsionen konnte keine AQP4-Immunreaktivität in allen Stadien der Demyelinisierung nachgewiesen werden. Der Verlust von AQP4 in NMOSD-Läsionen tritt im Nervus opticus, im Rückenmark und Hirnstammregionen auf, unabhängig von dem Stadium der Demyelinisierung, der Nekrotisierung oder der involvierten ZNS-Region. Zudem zeigt sich ein AQP4-Verlust in den Regionen der Ig-Ablagerung und Komplementaktivierung um Gefäße, die keine Demyelinisierung aufweisen. Die fehlende Immunaktivität von AQP4 in entzündlichen, nicht-demyelinisierten Läsionen, jedoch der Nachweis von GFAP-positiven Astrozyten in diesen Läsionen, deutet darauf hin, dass AQP4-Verlust nicht sekundär zu Astrozytenverlust auftritt (Roemer et al., 2007).

Unterscheidung der NMOSD von MOGAD:

NMOSD ist assoziiert mit Antikörpern, die gegen das Aquaporin-4 gerichtet sind, im Gegensatz zu Anti-MOG-Syndromen („myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease“, MOGAD), bei denen eine immunvermittelte entzündliche Reaktion zur Schädigung des Myelin-Oligodendrozyten-Glykoproteins („myelin oligodendrocyte glycoprotein“, MOG) führt. Beide Erkrankungen teilen klinische Krankheitszeichen, sind jedoch als eigenständige Erkrankungen zu sehen (Lana-Peixoto & Talim, 2019).

Läsionen:

AQP4-IgG aktiviert die klassische Komplement-Kaskade, indem es an das Komplementprotein C1q bindet und somit zu der Bildung eines Membranangriffskomplexes und einer Zelllyse führt. Zudem bindet AQP4-IgG über Fc-Rezeptoren an Immunzellen, das zu einer Aktivierung einer antikörperabhängigen zellenvermittelten Zytotoxizität führt. Beide Mechanismen bewirken einen Astrozytenverlust in NMOSD-Läsionen (Kowarik, Soltys, & Bennett, 2014). Lucchinetti et al. fanden eine typische pathologische Anordnung in den NMOSD-Läsionen ihrer Probanden. In aktiven NMOSD-Läsionen sind Ig, C9neo-Antigen und aktivierte Makrophagen in der perivaskulären Region mit prominenter Gefäßhyalinisierung gekoppelt. Dies ließ sie darauf schließen, dass das ZNS-Gefäßsystem schon sehr früh in den Krankheitsprozess involviert ist. Die Aktivierung des Komplementsystems führt zur Rekrutierung aktivierter Makrophagen zu diesen perivaskulären Regionen. Aktivierte Makrophagen zerstören, zusammen mit Zytokinen, Immunzellen, Proteasen und freien Radikalen, das Parenchym und Gefäße, und führen zu einer nicht-selektiven Zerstörung von weißer und grauer Substanz (Lucchinetti et al., 2002).

Aktive Läsionen weisen eine perivaskuläre Ansammlung von IgG, IgM und C9neo auf, Gefäße sind verdickt und hyalinisiert, und es zeigen sich Infiltrate von neutrophilen und eosinophilen Immunzellen und Makrophagen (Kowarik et al., 2014). Läsionen im Rückenmark zeigen neben einer starken Demyelinisierung auch teilweise nekrotisierte Stellen in grauer und weißer Substanz. Diese Rückenmarksläsionen können sich über mehrere Rückenmarkssegmente erstrecken (Roemer et al., 2007).

Misu, T. et al. (2007) teilten NMOSD-Läsionen nach immunohistochemischem Muster in vier Stadien ein. Das erste Stadium, „acute inflammatory lesions“, zeigt perivaskuläre Läsionen in der weißen Substanz mit AQP4-Verlust, die von C9neo-gefärbten Gefäßen umgeben sind, perivaskuläre Läsionen mit GFAP-Verlust, die von diffusen Regionen mit erhöhter GFAP-Immunoreaktivität umgeben sind, und MBP-gefärbte myelinisierte Fasern. Im zweiten Stadium, „acute demyelinating lesions“, ist die Expression von GFAP und MBP variiert, und AQP4 ist nicht nachweisbar. Das dritte Stadium, „chronic active lesions“, zeigt zystische AQP4-negative Läsionen mit geringer Makrophageninfiltration, die von Astrozyten und zahlreichen Makrophagen umgeben sind. Als viertes Stadium, „chronic inactive lesions“, werden zellarme, häufig nekrotisierte und zystische AQP4- und MBP-negative Läsionen mit

teilweise erhaltener GFAP-Immunoreaktivität beschrieben, mit Ausnahme von einigen AQP4- und GFAP-positiven Läsionen.

Misu et al. (2007) fanden in dieser Studie einzigartige immunohistochemische Merkmale für NMOSD-Läsionen, die sie von MS-Läsionen unterscheiden. Diese waren zum Ersten eine fehlende oder verminderte AQP4- und GFAP-Immunofärbung von dem ersten NMOSD-Läsionsstadium, „acute inflammatory lesions“, an. Zum Zweiten waren in NMOSD-Läsionen die MBP-gefärbten Fasern in dem ersten und zweiten Läsionsstadium meist erhalten, in denen jedoch immunozytochemische Veränderungen von AQP4 und GFAP nachgewiesen wurden. Zum Dritten war in MS-Läsionen weder AQP4-, noch GFAP-Immunoreaktivität verloren gegangen, sondern, im Vergleich zu normaler weißer Kontroll-Substanz, erhöht (Misu et al., 2007).

1.3.2.2 Diagnostik

Diagnostische Kriterien

Wingerchuk D.M., et al. (2015) entwickelten einen internationalen Konsens für diagnostische Kriterien einer NMOSD. Zunächst werden klinische Kernmerkmale beschrieben. Jedes Kardinalsymptom bezieht sich auf die Involvierung einer der folgenden sechs ZNS-Regionen: Sehnerv, Rückenmark, Area postrema der dorsalen Medulla, Hirnstamm, Zwischenhirn oder Zerebrum.

Die diagnostischen Kriterien werden aufgeteilt in eine AQP4-positive NMOSD und in AQP4-negative NMOSD. Die drei diagnostischen Kriterien für AQP4-positive NMOSD umfassen mindestens eins der positiven Kernmerkmale, ein positiver AQP4-Test und der Ausschluss einer alternativen Diagnose. Bei einer NMOSD mit negativem oder unbekanntem AQP4-Nachweis sind folgende drei Kriterien beschrieben. Erstes Kriterium ist der Nachweis von mindestens zwei der klinischen Kernmerkmale nach einer oder mehreren klinischen Attacken und die Erfüllung zusätzlicher Anforderungen. Diese Anforderungen sind eine Sehnervenentzündung, eine akute Myelitis mit LETM oder ein Area-postrema-Syndrom als eines der zwei Kernmerkmale, das Auftreten von mindestens zwei verschiedenen Kernmerkmalen und die Erfüllung bestimmter MRT-Anforderungen. Diese MRT-Anforderungen sind Läsionen einer akuten Sehnervenentzündung, Läsionen einer akuten Myelitis, Läsionen in der dorsalen Medulla oder in der Area postrema bei Area-postrema-Syndrom und periependymale Hirnstammläsionen bei akutem Hirnstammsyndrom. Bei akuter

Sehnervenentzündung sollte das zerebrale MRT entweder ein Normalbefund oder nicht-spezifische Läsionen in der weißen Substanz aufzeigen, oder das MRT des Sehnervs entweder T2-hyperintense Läsionen oder T1-gewichtete, Gadolinium-aufnehmende Läsionen, die sich über eine Länge von über einem halben Sehnerv oder über das Chiasma opticum erstrecken, aufzeigen. Läsionen einer akuten Myelitis sollten für eine Diagnose im MRT intramedulläre Läsionen über drei oder mehr aneinandergrenzende Segmente (LETM) sein, oder drei oder mehr aneinandergrenzende Segmente mit Rückenmarksatrophie bei Patienten mit passender Anamnese einer akuten Myelitis zeigen. Zweites Kriterium ist ein AQP4-negatives Testergebnis. Das dritte Kriterium ist der Ausschluss alternativer Diagnosen.

Bildgebung

Magnetresonanztomographie:

MRT ist ein wichtiges Verfahren zur Diagnosestellung einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS (Wingerchuk et al., 2015).

Rückenmark: Ein charakteristisches Merkmal für eine NMOSD im spinalen MRT bei einer Myelitis ist eine zentral gelegene longitudinale Läsion über drei oder mehr aneinander liegenden Rückenmarkssegmenten. Diese Läsionen involvieren meistens die graue Substanz und sind mit Rückenmarksschwellung, zentraler Hypointensität in T1-gewichteten Sequenzen und Anreicherung von Gadolinium, nach intravenöser Gabe, assoziiert. Ein Übergang von einer zervikalen Läsion in den Hirnstamm ist häufig zu beobachten. Dieser Befund, in Kombination mit zerebralem MRT bei Krankheitsbeginn, hat eine 90 prozentige Spezifität für NMOSD. Chronische Rückenmarksläsionen sind als longitudinale scharf abgegrenzte atrophe Areale über drei oder mehr aneinander liegende Rückenmarkssegmente zu erkennen (Wingerchuk et al., 2015) (Pfueller & Paul, 2011).

Zerebrum: Gehirnläsionen können zu Beginn oder im Verlauf der Erkrankung auftreten. 10 Prozent der Patienten entwickeln Läsionen in periependymalen Regionen, die reich an AQP4 sind (Pfueller & Paul, 2011). 60 Prozent der Patienten entwickeln asymptomatische Läsionen in der weißen Substanz, die mit MS Kriterien übereinstimmen können, aber die Diagnose einer NMOSD nicht ausschließen. Bestätigende Tests, die AQP4-Ig nachweisen, sind empfohlen, besonders zellbasierte Assays (Wingerchuk et al., 2015). Typische Muster von zerebralen NMOSD-Läsionen im T2-gewichteten MRT sind Läsionen der dorsalen Medulla, die oft in der

Area postrema und bilateral liegen, oder in die zervikale Region übergehen, Läsionen in periependymaler Oberfläche des vierten Ventrikels im Hirnstamm und Cerebellum, Läsionen im Hypothalamus, Thalamus oder in periependymaler Oberfläche des dritten Ventrikels, große, konfluierende, uni- oder bilaterale, subcorticale oder tief in weißer Substanz liegende Läsionen, lange, diffuse, heterogene oder ödematöse Corpus callosum Läsionen, lange Pyramidenbahnläsionen, die uni- oder bilateral sind und die innere Kapsel und die Hirnstiele einschließen, und große periependymale Gehirnläsionen, die intravenös appliziertes Gadolinium anreichern (Wingerchuk et al., 2015).

Sehnerv und Sehstrahlung: Im Vergleich zu einer MS kommen Opticusneuritisattacken bei einer NMOSD häufiger bilateral vor. Nach 7,7 Jahren sind die meisten Patienten nach Rezidiven an mindestens einem Auge funktionell erblindet (Pfueller & Paul, 2011). Während Attacken optischer Neuritis kann ein erhöhtes Signal im T2-gewichteten orbitalen MRT und vermehrte Anreicherung von intravenös appliziertem Gadolinium im T1-gewichteten orbitalen MRT festgestellt werden. Läsionen am Sehnerven, die bilateral, länger als der halbe Sehnerv und vor allem im posterioren Sehnervenanteil sind, sprechen für die Diagnose einer NMOSD (Wingerchuk et al., 2015).

OCT:

Optische Kohärenztomographie wird verwendet, um die Dicke der retinalen Nervenfaserschicht, das Makulavolumen und die Dicke der Ganglienzellschicht zu messen (Schneider et al., 2013). Einige Studien haben eine Ausdünnung der RNFL und eine Reduktion des Makulavolumens nach einer Opticusneuritis bei NMOSD-Patienten gezeigt, die ausgeprägter als bei MS-Patienten nach einer Opticusneuritis sind. Dies deutet auf einen stärker ausgeprägten axonalen Schaden bei NMOSD, als bei MS, hin (Pfueller & Paul, 2011). Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe sind die mRNFL, die GCL und die IPL in NMOSD-ON Augen signifikant reduziert. In MS-ON Augen ist die Ausdünnung der pRNFL mehr temporal ausgeprägt, in NMOSD-ON Augen ist die Ausdünnung auf alle Netzhautquadranten verteilt (Schneider et al., 2013).

OCT-A:

Huang, et al. (2018) konnten in der OCT-A eine erhebliche Reduktion der peripapillären und parafovealen Gefäßdichte in NMOSD-Augen mit ON, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und einer NMOSD-Gruppe ohne ON, messen. Die peripapilläre und

parafoveale Gefäßdichte der NMOSD-Gruppe ohne ON war jedoch auch deutlich reduziert im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (Y. Huang et al., 2019).

Diagnostische Kriterien für NMOSD mit AQP4-IgG:

1. Mindestens 1 Kardinalsymptom
2. Nachweis von AQP4-IgG
3. Ausschluss von Differentialdiagnosen

Diagnostische Kriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG / mit unbekanntem AQP4-IgG-Status:

1. Mindestens 2 Kardinalsymptome, die aus einem oder mehreren Schüben hervorgehen und folgende Kriterien erfüllen:
 - a. Mindestens 1 Kardinalsymptom ist
 - Eine Opticusneuritis
 - Eine akute Myelitis mit LETM
 - Ein Area-postrema-Syndrom
 - b. Dissemination in space (mindestens 2 Kardinalsymptome)
 - c. Erfüllung zusätzlicher MRT-Nachweise
2. Kein Nachweis von AQP4-IgG oder keine Testmöglichkeit
3. Ausschluss von Differentialdiagnosen

Kardinalsymptome:

1. Opticusneuritis
2. Akute Myelitis
3. Area-postrema-Syndrom
4. Akutes Hirnstammsyndrom
5. Symptomatische Narkolepsie oder akutes Zwischenhirnsyndrom mit typischen diencephalen MRT-Läsionen
6. Symptomatisches Zerebralsyndrom mit NMOSD-typischen MRT-Gehirnläsionen

Zusätzliche MRT-Anforderungen ohne AQP4-IgG und NMOSD mit unbekanntem AQP4-IgG-Status:

1. Akute Opticusneuritis: Erfordert ein Gehirn-MRT mit entweder
 - a. Einem Normalbefund oder nur unspezifischen Läsionen in weißer Substanz, oder
 - b. Ein Sehnerv-MRT mit T2-hyperintenser Läsion oder T1-gewichteten Gadolinium-angereicherten Läsion, die über die Hälfte der Sehnervenlänge reicht, oder das optische Chiasma involviert
2. Akute Myelitis: Erfordert eine intramedulläre MRT-Läsion, die über 3 oder mehr Segmente (LETM) reicht oder eine fokale Rückenmarksatrophie, die 3 oder mehr Rückenmarkssegmente involviert, vereinbar mit einer Vorgeschichte einer akuten Myelitis
3. Area-postrema-Syndrom: Erfordert assoziierte MRT-Läsionen in der dorsalen Medulla/Area postrema
4. Akutes Hirnstammsyndrom: Erfordert assoziierte MRT-Läsionen im periependymalen Hirnstamm

Tabelle 1: 2015 Internationale Diagnosekriterien für NMOSD (Wingerchuk et al., 2015).

1.3.2.3 *Opticusneuritis in NMOSD*

Opticusneuritis in NMOSD weist im MRT eine longitudinale Läsion meistens im hinteren Abschnitt des Sehnervs, insbesondere im optischen Chiasma, auf. Ein Hinweis auf die Diagnose ist oft eine bilaterale simultane Beteiligung und schmerzhafte, starke Sehminderung mit geringer Erholungsrate (Huda et al., 2019).

Ratchford et al. (2019) verglichen in OCT-Scans die Dicke des RNFL nach ON-Attacken in NMO- und MS-Patienten. Es zeigte sich, dass in NMOSD Patienten die Dickeabnahme nach einer ON gravierender ausfiel, als in MS-Patienten. Sie konnten aufzeigen, dass bei einer NMOSD-ON die Abnahme von 31µm, bei MS-ON eine Abnahme von 10µm des RNFL nachweisbar war. Jede weitere ON-Episode in NMOSD-Patienten führte zu einer weiteren Abnahme von 10µm der RNFL-Dicke, während es bei weiteren Episoden in MS-Patienten zu keiner weiteren signifikanten Veränderung der RNFL-Schicht kam. Zudem formulierten sie, dass bei einer Abnahme von mehr als 15 µm der RNFL-Schicht, nach einer ON eines MS-Patienten, eine Erkrankung an NMOSD mit entsprechenden Untersuchungen in Erwägung gezogen werden sollte. Bei 75% der NMOSD-Patienten wurde der Dickeunterschied zwischen dem ON-Auge und dem gesunden Auge größer als 15µm gemessen. Ein ON-Patient, bei dem noch keine MS- oder NMOSD-Erkrankung nachgewiesen werden konnte, dessen unilaterale ON mehr als drei Monate andauerte, und, dessen RNFL-Dickenunterschied zu dem gesunden Auge größer als 15µm war, sollte auf NMOSD-Erkrankungen untersucht werden (Ratchford et al., 2009).

Anhand von OCT-Scans und Fundusfotografie fanden Green et al. in ON-Augen von NMOSD-Patienten, im Vergleich zu MS-Patienten, Gefäßveränderungen der inneren Retinaschicht, einen größeren axonalen Verlust und ein vielfältigeres topographisches Muster des axonalen Schadens. Zu den Gefäßveränderungen zählten vor allem die Ausdünnung der peripapillären Arteriolen (Green & Cree, 2009).

1.3.2.4 *Therapie*

Gegenwärtig existiert noch keine kurative Therapie der NMOSD. Akute Schübe einer Opticusneuritis, einer transversen Myelitis oder eines ZNS-Syndroms werden mit einer intravenösen Methylprednisolon Therapie von 1.000 Milligramm (mg) pro Tag über drei bis fünf Tage behandelt. Diese Therapie sollte rasch und kontinuierlich erfolgen. Bei ausbleibender

Besserung sollte eine Plasmaseparation in insgesamt fünf Zyklen erfolgen. Im Vergleich zu ON bei MS-Patienten, reagiert eine ON bei NMOSD-Patienten weniger auf eine hochdosierte Kortikosteroidtherapie. Ein Plasmaaustausch in einem kurzen Intervall von bis zu fünf Tagen nach Beginn einer NMOSD-ON ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer kompletten Visuserholung assoziiert (Bennett, 2019).

Therapie der zweiten Wahl ist Cyclophosphamid oder intravenöses Immunglobulin.

Zur ersten Wahl einer präventiven Therapie der NMOSD zählen Azathioprin (2 – 3 mg pro Kilogramm pro Tag), Mycophentolat Mofetil (1000 – 3000 mg pro Tag) und Rituximab (Induktionstherapie mit 375 mg pro Quadratmeter der Körperoberfläche, wenn CD27+ Speicherzellen wieder vermehrt auftreten) (Kowarik et al., 2014) (Fujihara, 2019).

Eine symptomatische Therapie der Schmerzen und schmerzhaften Spasmen mit Carbamazepin, 200 – 400 mg pro Tag in aufgeteilter Dosis, und anderer Symptome, wird zusätzlich angewandt (Fujihara, 2019).

1.4 RELEVANZ UND ZIEL DER ARBEIT

Es wurde begonnen mit der OCT-A verschiedene Allgemeinerkrankungen zu untersuchen. Neurodegenerative Erkrankungen sind die führende Ursache für Behinderung weltweit und ihre Häufigkeit steigt mit dem Alter. Anatomische und funktionelle Veränderungen der zerebralen Gefäße nehmen mit dem Alter zu und können die neuronale Funktion, wie zum Beispiel durch Hypoperfusion, gestörte Blut-Hirn-Schranke und einen gestörten Stoffwechsel, beeinträchtigen und das Risiko für Neurodegeneration erhöhen. Neurodegeneration spielt in ophthalmologischen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Die OCT-A ist ein Bildgebungsverfahren, das die Veränderungen der Gefäßstrukturen detailliert darstellen kann, und somit neue Erkenntnisse über neurodegenerative Erkrankungen und deren Pathophysiologie gewonnen werden können (Pellegrini et al., 2020).

Der Fundus des Auges besitzt in manchen Regionen eine höhere oder geringere Gefäßdichte, die einen wichtigen biomedizinische Parameter darstellt, da die Gefäße von vielen vaskulären Pathologien, wie diabetischer Retinopathie, betroffen sind und die Präsenz oder Abwesenheit von Gefäßen ein signifikanter Prognosefaktor ist (Diaz et al., 2019). Die FAZ ist eine gefäßfreie Zone im Zentrum der Makula, umgeben von miteinander verbundenen Kapillaren, die zu einem Kapillarring aus dem superfiziellen und tiefen retinalen Gefäßplexus zusammenführen. Mehrere Studien haben eine Variation der Größe und Form der FAZ in der normalen Bevölkerung nachweisen können (Samara et al., 2015).

Die Analyse der FAZ ist ein zentraler Forschungsaspekt, da sie in Zusammenhang mit der Sehschärfe von, zum Beispiel, Patienten mit diabetischer Retinopathie oder retinaler Venenthrombose steht (Diaz et al., 2019). Erkrankungen, die mit einer Ischämie der Netzhaut einhergehen, wie diabetische Retinopathie (Ciloglu et al., 2019), retinale Gefäßverschlüsse, Zustand nach pars plana Vitrektomie bei Netzhautablösungen, Morbus Stargardt, Retinopathia pigmentosa, nicht-infektiöser Uveitis und Morbus Alzheimer (Mihailovic et al., 2019), führen zu einer Vergrößerung der FAZ-Fläche, da diese sensitiv auf Ischämie reagiert (Samara et al., 2015).

Bisher gibt es wenige Studien, die eine Veränderung der Fläche der FAZ bei NMOSD-Patienten mittels OCT-A untersucht haben (Yilmaz, Ersoy, & Icel, 2020) (Y. Huang et al., 2019) (Kleerekooper et al., 2020).

Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Auswertung von OCT-A-Patientendaten der neurologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar in München, um zu untersuchen, ob bei NMOSD und RRMS eine signifikante Vergrößerung der FAZ, im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe, nachweisbar ist.

Diese Arbeit ist Teil eines Gemeinschaftsprojektes der ophthalmologischen und neurologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar in München. Die Teile dieses Projektes sind im Multiple Sclerosis Journal im Juli 2021 veröffentlicht worden (Aly et al., 2021).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 PROBANDENKOLLEKTIV

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung und der Vergleich der FAZ von an NMOSD und RRMS erkrankten Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe. Für die Untersuchung wurden OCT-A Bilder der zentralen Netzhaut von geschulten Mitarbeitern der neurologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar generiert. Die Probanden für diese Studie wurden von der neurologischen Abteilung des MRI des Klinikums rechts der Isar in München ausgewählt.

NMOSD und MS wurden von der neurologischen Abteilung nach den 2015 Internationalen Konsensus Kriterien, beziehungsweise nach den 2017 McDonald Kriterien, definiert.

Die neurologische Abteilung schloss Patienten aus, die an Augenerkrankungen litten, die die Netzhautgefäße und -struktur verändern könnten, die Refraktionsfehler mit einem sphärischen Äquivalent von über sechs Dioptrien, oder ein Rezidiv der Erkrankung innerhalb der letzten 90 Tage vor Beginn der Gemeinschaftsstudie der neurologischen und ophthalmologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar hatten. Zuvor wurden in der NMOSD-Gruppe Patienten von der neurologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar Patienten ausgeschlossen, bei denen anti-MOG-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Für die NMOSD-Gruppe gab es keine weiteren Einschluss- oder Ausschlusskriterien. Bei beiden Gruppen wurde von der neurologischen Abteilung eine detaillierte Anamnese erhoben, ob eine Vorgeschichte einer ON vorlag. In der RRMS-Gruppe wurden Augen, die zuvor einen subklinischen Verlauf einer ON aufwiesen, in die Gruppe der ON-Augen eingeteilt (Aly et al., 2021).

Aus dem vorhandenen Bildmaterial wurde die FAZ und zusätzliche FAZ-Parameter vermessen. Insgesamt wurden 113 Augen in die Studie eingeschlossen. Für die Studie wurden die Probanden in drei Gruppen eingeteilt, eine Gruppe mit NMOSD-Erkrankung mit 16 Teilnehmern, eine Gruppe mit MS-Erkrankung mit 21 Teilnehmern und eine gesunde Kontrollgruppe mit 21 Teilnehmern und 42 Augen.

2.2 OCT-A BILDERFASSUNG

Die OCT-A-Messungen erfolgten jeweils in einem abgedunkelten Raum, von geschulten Mitarbeitern der neurologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, in Miosis und am gleichen Gerät mit gleicher Software. Für die Messungen wurde ein RTVue XR Avanti spectral-domain OCT-Gerät (OptoVue, Inc., Fremont, California, USA) verwendet (Aly et al., 2021). Dieses Gerät machte 70,000 A-Scans pro Sekunde bei einer Wellenlänge von 840 Nanometern und erfasste somit einen Volumen-A-Scan von 304 x 304 A-scans über eine Fläche von 3 x 3 mm².

Als obere Grenze der Messungen war die innere Grenzmembran (ILM) von der Software festgelegt und als untere Grenze waren 9 µm über der äußeren plexiformen Schicht (OPL) festgelegt. Die Software unterscheidet nicht zwischen oberflächlichem und tiefem Plexus. Ein en face Slab der FAZ wurde so generiert.

Die im Gerät mit inbegriffene Software AngioAnalytics Beta Version 2017.1.0.151 wurde für die Messungen der fovealen und makulären Fläche verwendet. Diese Softwareversion beinhaltet einen PAR-Algorithmus und verbesserte FAZ-Parameter. Der PAR-Algorithmus beseitigt Projektionsartefakte vom OCT-A-Volumen auf einer per-Voxel-Basis, indem er Informationen der OCT- und OCT-A-Bilder auswertet und OCT-A-Signale in situ von Projektionsartefakten unterscheidet.

Um die FAZ-Fläche und -Parameter zu ermitteln, wurde unter dem Punkt „measure“ die FAZ ausgewählt und die Schaltflächen „Auto“ auf dem Bildschirm angeklickt, um zu dem OCT-A-Bild mit gemessener FAZ in der Software zu gelangen. Zur Auswertung der FAZ wurde ausschließlich eine automatische Segmentierung, keine manuelle Korrektur gewählt. Die FAZ wurde als die Fläche, die keine Gefäße beinhaltet, ausgewählt. Das Gerät markierte die am zentralsten gelegenen Kapillaren und kalkulierte so die Fläche und den Perimeter der FAZ. Der Perimeter der FAZ wurde in einer Millimeteereinheit angegeben. Zusätzlich gab das Gerät noch die Parameter „Acircularity Index“ (AI) und die „Foveal Vessel Density“ (FD) heraus. Der AI ist beschrieben als der kalkulierte Perimeter dividiert durch einen standard-zirkulären Perimeter einer Fläche mit gleicher Größe. Je kleiner der AI ist, umso runder und glatter ist die Form der FAZ. Die FD gibt die Gefäßdichte der gesamten Netzhautschichten des Bereichs vom FAZ-Perimeter bis zu einem Durchmesser von 300 µm vom FAZ-Perimeter an (Liu et al., 2018). Die Definitionen der Parameter wurden von der Firma OptoVue per E-Mail bestätigt. Die oben

genannten Parameter wurden verwendet, um die Größe der FAZ bei NMOSD- und MS-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu ermitteln.

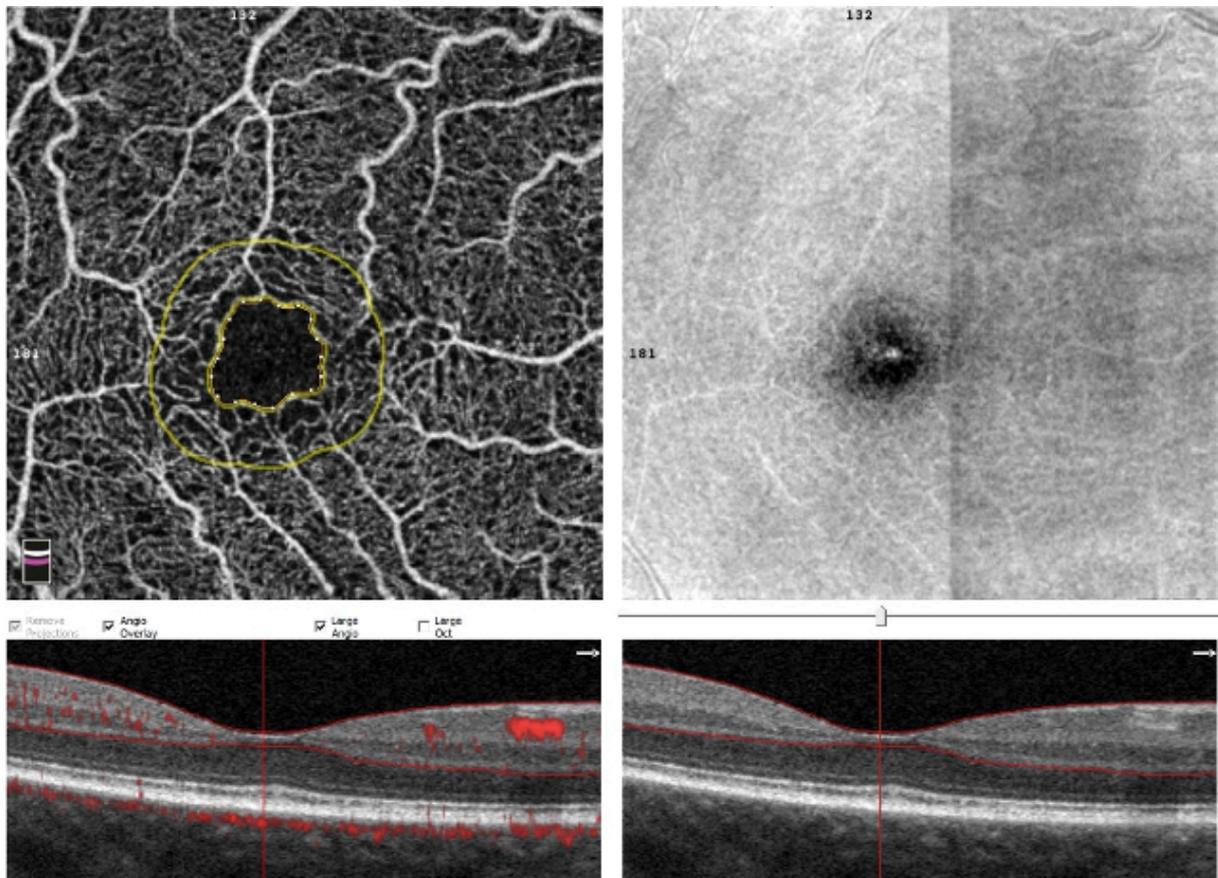


Abbildung 2: Bildschirmfoto einer FAZ-Flächenmessung eines rechten Auges. Die linke obere Ablichtung zeigt das OCT-A Bild mit FAZ-Fläche (zentrale gelbe Umrandung) und die äußere gelbe Umrandung um die FAZ-Fläche ist ein 300 µm weiter Ring, für den die Software die Gefäßdichte berechnet und in Prozent angibt (Liu et al., 2018). Die zwei unteren Ablichtungen zeigen horizontale OCT-B-Scans der gemessenen Netzhautregion, links mit Angiogramm Überlagerung und rechts ohne. Die obere und untere horizontale rote Linie geben die obere und untere Messgrenze an. Die obere rechte Ablichtung zeigt das OCT en face Bild.

2.3 DATENMANAGEMENT UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Daten wurden als Screenshot auf einem Rechner des Klinikums rechts der Isar gespeichert. Die Probanden wurden pseudonymisiert.

Für die statistische Auswertung wurde ein „paired-eye design“ ausgewählt. Beide Augen eines Probanden wurden als abgeglichene Fall-Kontrolldaten betrachtet. Falls beide Augen verfügbar waren und beide Augen entweder eine ON-Vorgeschichte beziehungsweise keine ON-

Vorgeschichte hatten, wurde für die Auswertung der Mittelwert beider Augen verwendet und der jeweiligen Gruppe (ON, NON) zugeteilt. Wenn ein Auge keine ON-Vorgeschichte besaß, jedoch das andere Auge des selben Patienten eine ON-Vorgeschichte aufwies, wurde kein Mittelwert berechnet, und beide Augen fließen einzeln in die Auswertung mit ein. Wenn ein Auge eines Patienten ausgeschlossen wurde, wurden die Daten des anderen Auges verwendet (Fan, Teo, & Saw, 2011).

Zur statistischen Auswertung wurde GraphPad Prism Version 9.0.2 (134) für macOS, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com verwendet. Die ausgewerteten Parameter der Probanden der NMOSD-ON, NMOSD-NON, MS-ON und MS-NON wurden jeweils mit den ausgewerteten Parametern der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Für die Varianzanalyse wurde ein One-way ANOVA mit Tukey's multiple comparison test oder ein non-parametric Kruskal Wallis test mit Dunn's multiple comparisons test durchgeführt.

Um quantitative Unterschiede zu bestimmen, wurden die Daten zunächst auf Normalität mit dem D'Agostino und Pearson Normalitätstest geprüft. Nach bestandenem Normalitätstest mit dem Unpaired T-Test bzw. bei nicht-bestandenem Normalitätstest mit dem Mann-Whitney-Test verglichen. Das statistische Signifikanzniveau war $p < 0,05$.

3 ERGEBNISSE

3.1 AUFTEILUNG DER PROBANDEN

Insgesamt wurden 113 Augen in die Studie eingeschlossen. Für die Studie wurden die Probanden in drei Gruppen eingeteilt, eine Gruppe mit NMOSD-Patienten mit 16 Teilnehmern, von denen 31 Augen in die Studie eingeschlossen wurden, eine Gruppe mit MS-Patienten mit 21 Teilnehmern, von denen 40 Augen eingeschlossen wurden, und eine gesunde Kontrollgruppe („healthy controls“, HC) mit 21 Teilnehmern, von denen 42 Augen eingeschlossen wurden. Die NMOSD- und RRMS-Gruppe wurden weiter aufgeteilt in jeweils eine Untergruppe mit Augen, die eine ON erlitten hatten, und eine Untergruppe mit Augen, die noch keine ON erlitten hatten. Die NMOSD-Gruppe zählte 10 Augen, die eine ON zuvor erlitten hatten, und die Gruppe der MS-Patienten zählte 15 Augen, die zuvor eine ON erlitten hatten (Aly et al., 2021).

In der NMOSD-Gruppe war Bildmaterial eines Auges nicht vorhanden, in der RRMS-Gruppe war Bildmaterial von zwei Augen nicht vorhanden.

Die Altersverteilung der Probanden war von der neurologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar angepasst. Der Altersdurchschnitt der gesunden Kontrollgruppe lag bei 44 Jahren, der Altersdurchschnitt der NMOSD-Gruppe lag bei 49 Jahren und der Altersdurchschnitt der RRMS-Gruppe lag bei 40 Jahren.

Parameter	HC	NMOSD	RRMS
Probanden (n)	21	16	21
Augen (n)	42	31	40
		NMOSD+ON: 10	
		NMOSD-ON: 21	RRMS-ON: 25
Patienten mit ON an beiden Augen (n)	-	1	2
Patienten mit ON an einem Auge (n)	-	8	11
Patienten ohne ON (n)	-	7	7
Alter in Jahren (Median; SD)	44,1 (43; 9,6)	49,1 (48; 10,5)	40 (39; 11,3)
Geschlecht, weiblich:männlich	16:5	13:3	16:5

Tabelle 2: Demographische Daten der Probandengruppen.

3.2 OCT-A ERGEBNISSE

3.2.1 OCT-A Ergebnisse der NMOSD-Patientengruppe

Die FAZ-Fläche in NMOSD-Patienten war signifikant größer als die, der gesunden Kontrollgruppe. Sowohl in Augen mit einer ON-Vorgeschichte (NMOSD + ON: $0.3451 \pm 0.09602 \text{ mm}^2$) und Augen ohne eine ON-Vorgeschichte (NMOSD – ON: $0.2915 \pm 0.1047 \text{ mm}^2$) zeigte sich eine signifikante Vergrößerung ihrer FAZ-Fläche (p-value NMOSD-ON = 0,0001; p-value NMOSD-NON = 0,0070) im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ($0,2085 \pm 0,0689 \text{ mm}^2$). Der Vergleich zwischen den Gruppen der NMOSD-Patienten mit und ohne ON-Vorgeschichte zeigte keinen signifikanten Größenunterschied der FAZ-Fläche (Abbildung1).

Der gemessene Perimeter (PERIM) der FAZ zeigte sich in NMOSD-Augen mit (NMOSD + ON: $2182 \pm 0.4479 \text{ mm}^2$) und ohne (NMOSD – ON: $2.430 \pm 0.4228 \text{ mm}^2$) einer ON-Vorgeschichte auch signifikant (p-value NMOSD-ON = 0,0001; p-value NMOSD-NON = 0,0082) vergrößert im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($1.834 \pm 0.2964 \text{ mm}^2$). Der

Vergleich zwischen den Gruppen der NMOSD-Patienten mit und ohne ON-Vorgeschichte zeigte auch hier keinen signifikanten Größenunterschied des FAZ-Perimeters (Abbildung 2). Der Acircularity Index (AI) zeigte in keinem Vergleich der jeweiligen Gruppen mit der gesunden Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied (Abbildung 3).

OCT-A Parameter	HC (SD)	NMOSD-NON (SD)	NMOSD-ON (SD)	p-Value
FAZ, mm ²	0,2085 (0,0689)	0.2915 (0.1047)	0.3451 (0.09602)	$P \leq 0,05$
PERIM, mm	1.834 (0.2964)	2182 (0.4479)	2.430 (0.4228)	$P \leq 0,05$
AI	1.151 (0.04036)	1.155 (0.05359)	1.173 (0.08139)	$P \leq 0,05$

Tabelle 3: Ergebnisse der OCT-A-Analyse der NMOSD-Gruppe.

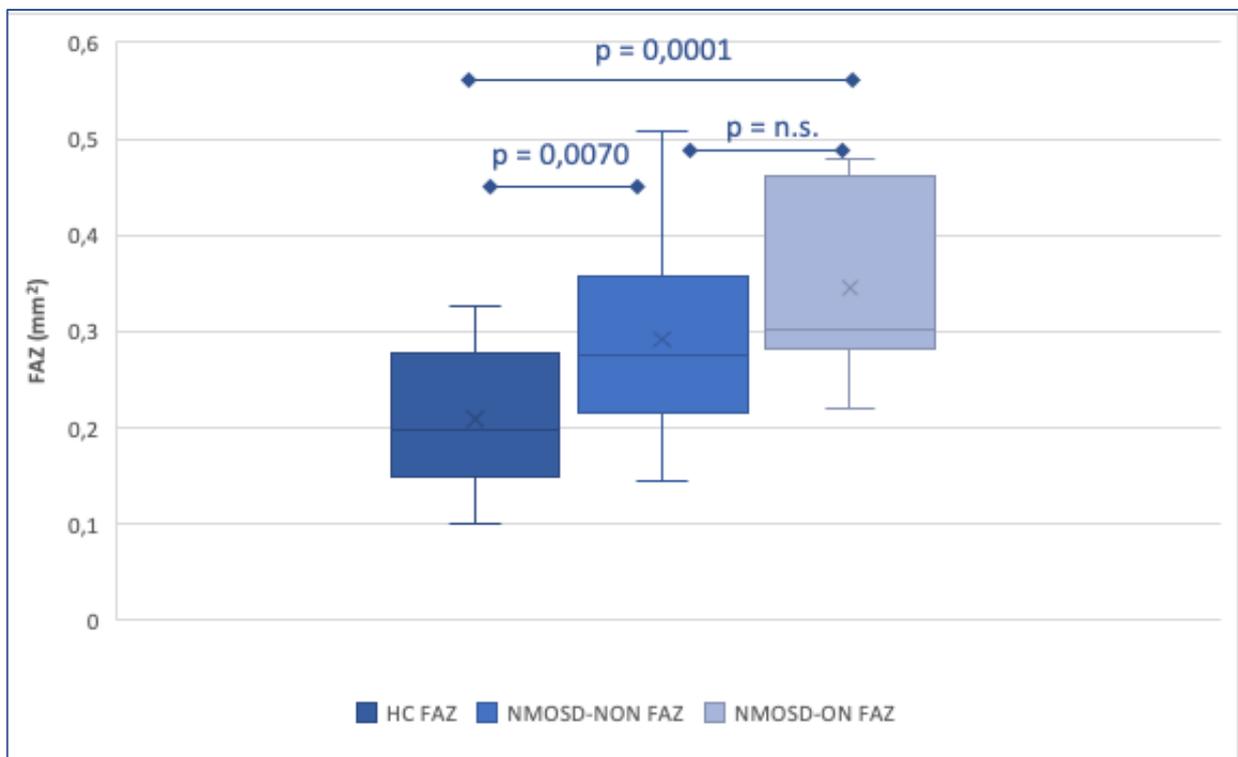


Abbildung 3: Vergleich der FAZ-Fläche der NMOSD-NON mit NMOSD-ON und mit HC.

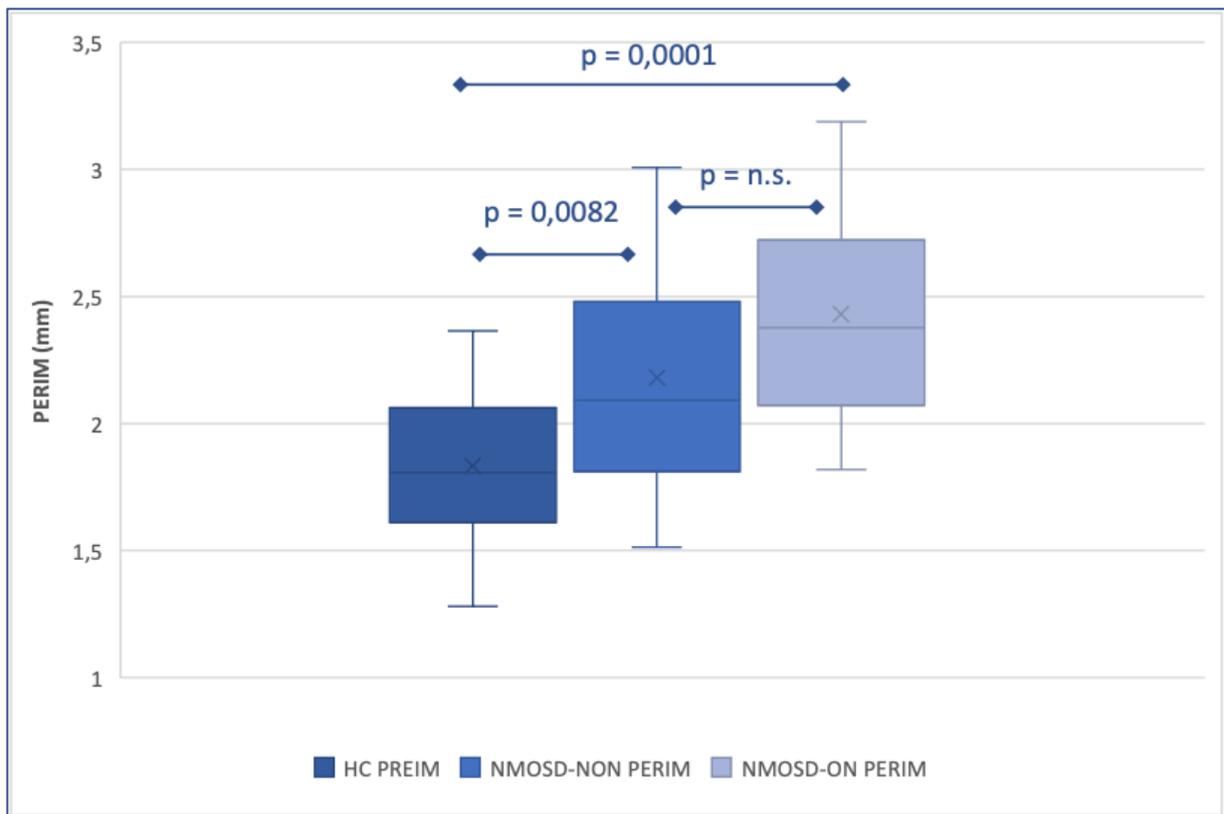


Abbildung 4: Vergleich des PERIM der NMOSD-NON mit NMOSD-ON und mit HC.

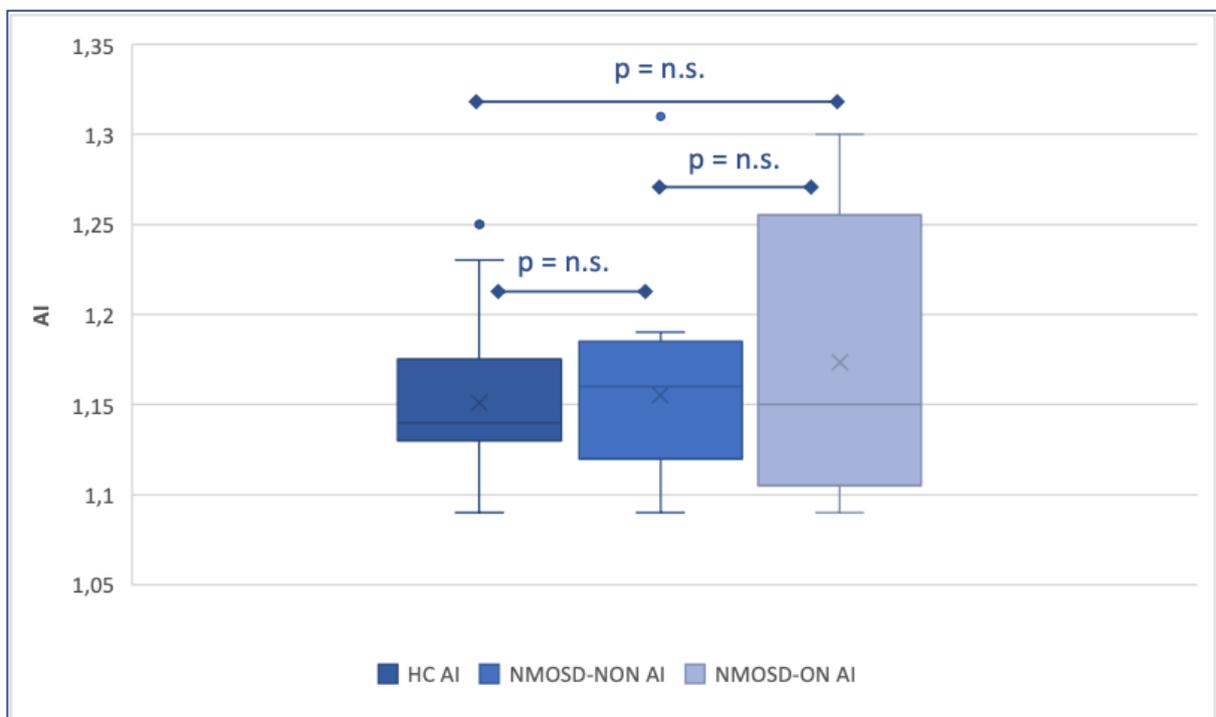


Abbildung 5: Vergleich des AI der NMOSD-ON mit NMOSD-NON und mit HC.

3.2.2 OCT-A Ergebnisse der MS-Patientengruppe

Die OCT-A Auswertung der RRMS-Patienten zeigte eine signifikante Vergrößerung der FAZ-Fläche nur bei Augen mit einer ON-Vorgeschichte ($0.2965 \pm 0.1679 \text{ mm}^2$) im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ($p\text{-value} = 0,0434$), während die FAZ-Fläche der Augen ohne ON-Vorgeschichte ($0.2344 \pm 0.1445 \text{ mm}^2$) nicht signifikant größer gemessen wurde (Abbildung 4). Ein signifikanter Unterschied blieb auch im Vergleich des PERIM der FAZ und des AI aus (Abbildung 5, Abbildung 6).

OCT-A Parameter	HC (SD)	RRMS-NON (SD)	RRMS-ON (SD)	p-Value
FAZ, mm^2	0,2085 (0,0689)	0.2344 (0.1445)	0.2965 (0.1679)	$P \leq 0,05$
PERIM, mm	1.834 (0.2964)	1.877 (0.5745)	2.125 (0.6165)	$P \leq 0,05$
AI	1.151 (0.04036)	1.151 (0.05047)	1.156 (0.05005)	$P \leq 0,05$

Tabelle 4: Ergebnisse der OCT-A-Analyse der RRMS-Gruppe.

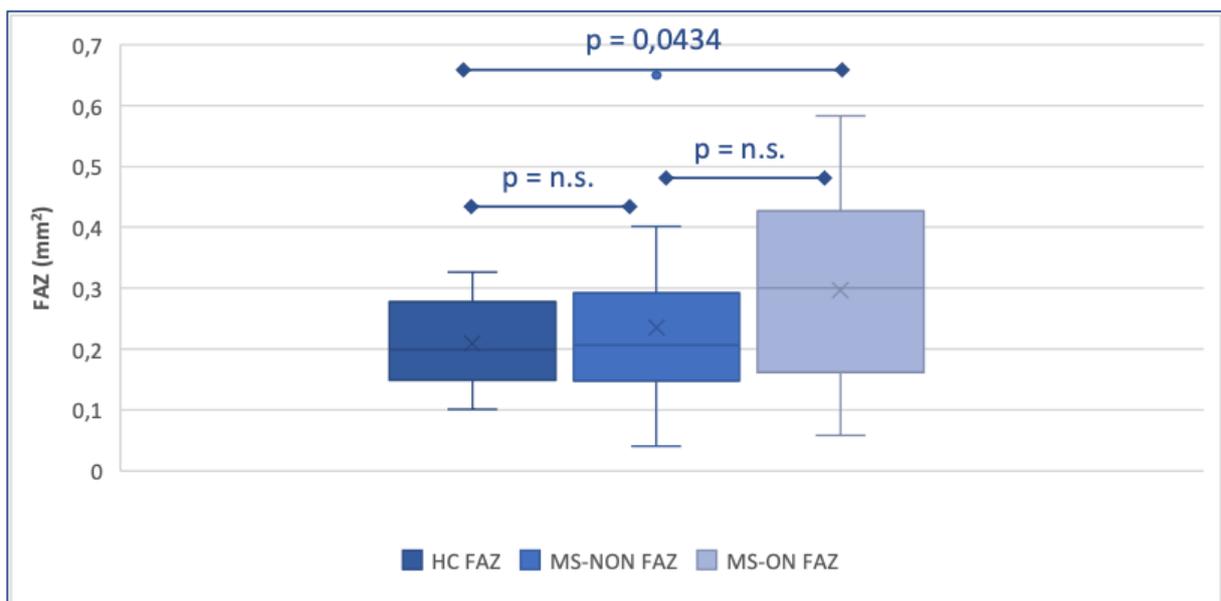


Abbildung 6: Vergleich der FAZ-Fläche (mm^2) der MS-NON mit MS-ON und mit HC.

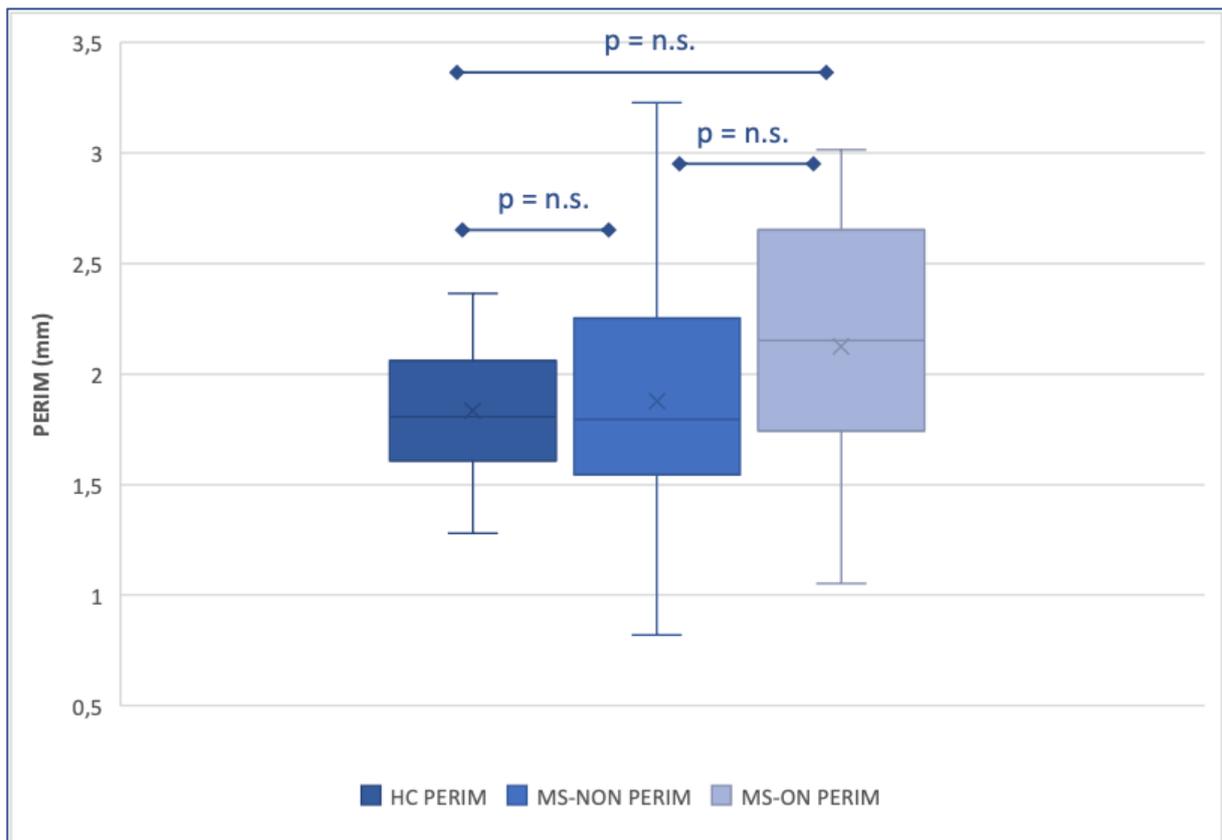


Abbildung 7: Vergleich des PERIM (mm) der MS-NON mit MS-ON und mit HC.

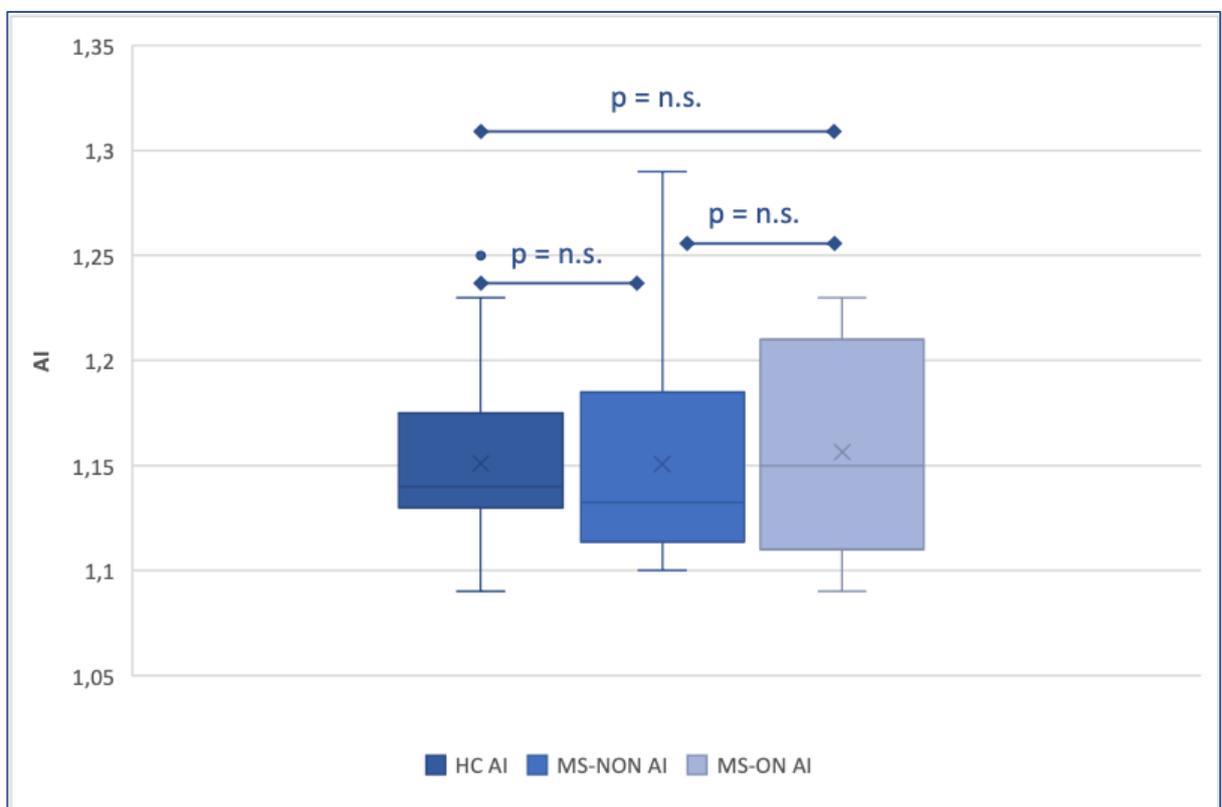
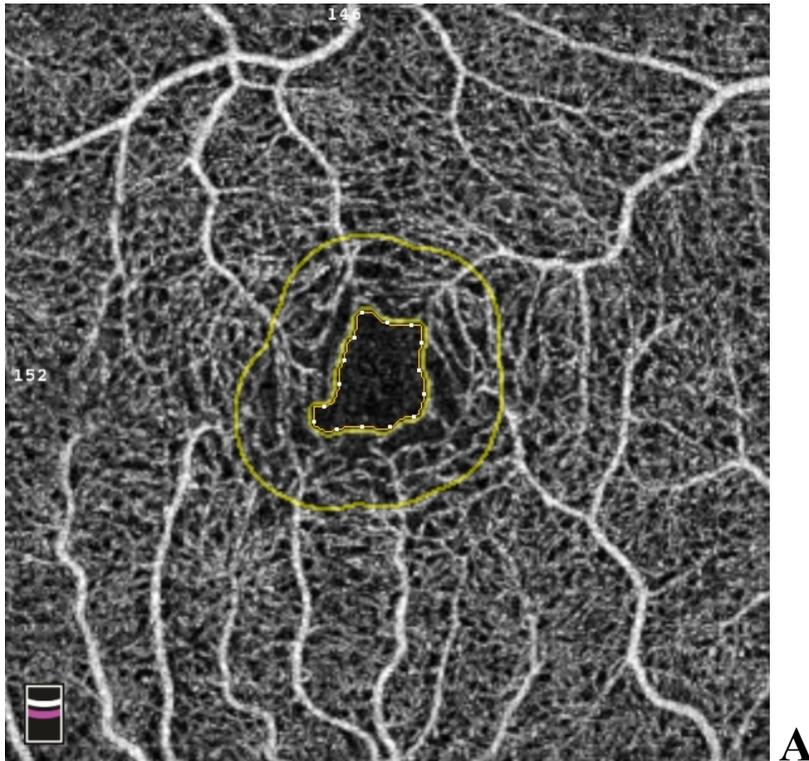
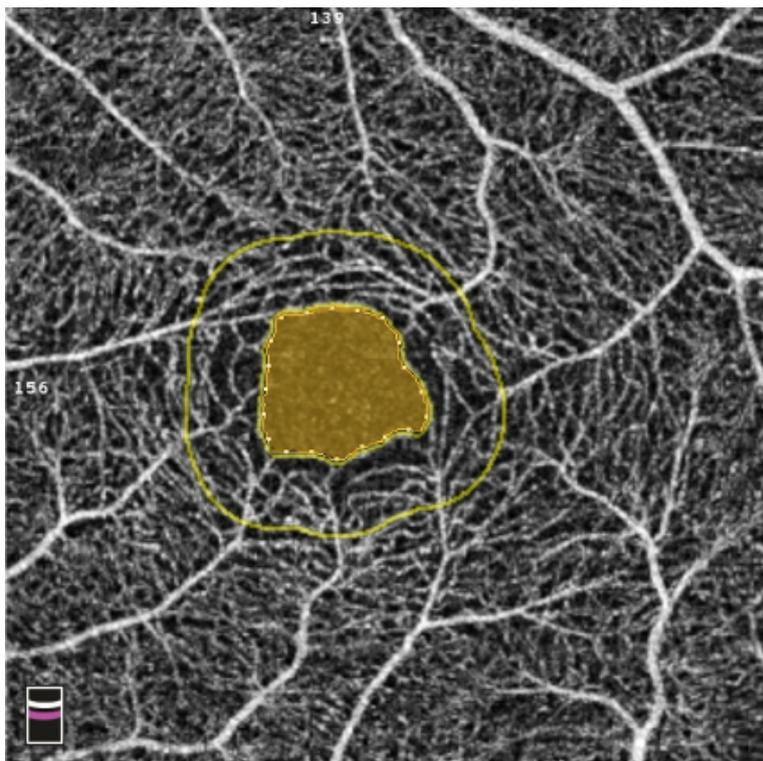


Abbildung 8: Vergleich des AI der MS-NON mit MS-ON und mit HC.



A



B

Abbildung 9: (A) OCT-A Bild der FAZ eines gesunden Probanden (zentrale gelb umrandete Fläche = FAZ-Fläche = $0,143 \text{ mm}^2$). (B) OCT-A Bild der FAZ eines NMOSD-Patienten mit ON-Vorgeschichte (orange ausgefüllte zentrale Fläche = FAZ-Fläche = $0,306 \text{ mm}^2$). (A + B) Der äußere gelbe Kreis um die FAZ-Fläche ist ein $300 \mu\text{m}$ weiter Ring, für den die Software die Gefäßdichte berechnet und in Prozent angibt (Liu et al., 2018).

4 DISKUSSION

4.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

In dieser Studie wurde mittels der optischen Kohärenztomographie Angiographie (OCT-A) untersucht, ob die Fläche, der Perimeter und der Acircularity Index der fovealen avaskulären Zone (FAZ) in Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und in schubförmiger Multipler Sklerose (RRMS) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikante Veränderungen aufzeigen. Die zentralen Erkenntnisse dieser Studie sind die signifikant vergrößerte Fläche der FAZ in NMOSD-Augen mit und ohne einer Opticusneuritis (ON)-Vorgeschichte und der MS-Augen, die zuvor eine ON erlitten hatten. Dies lässt annehmen, dass schon vor der Entwicklung einer ON Gefäßveränderungen in NMOSD in der Retina stattfinden.

Zudem konnte festgestellt werden, dass auch der Perimeter der FAZ in NMOSD-Augen mit und ohne ON-Vorgeschichte signifikant vergrößert war, während sich in der RRMS-Gruppe keine Vergrößerung der Perimeters fand. Eine Veränderung des AI hat sich sowohl in der NMOSD-Gruppe, als auch in der RRMS-Gruppe, nicht ergeben.

Die Vergrößerung der FAZ in NMOSD-Augen vor einer ON lässt eventuell eine diagnostische Abgrenzung von einer RRMS zu. Die Ergebnisse dieser Studie deuten zudem auf subklinische und rezidiv-unabhängige Veränderungen der fovealen Gefäßstruktur in NMOSD, jedoch nicht in RRMS, hin (Aly et al., 2021).

Die Erhebung der Daten dieser Studie sind Teil einer Gemeinschaftsstudie der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Klinikums rechts der Isar und der neurologischen Abteilung des MRI des Klinikums rechts der Isar.

Die Ergebnisse der Gemeinschaftsstudie sind unter dem Titel „Optical coherence tomography angiography indicates subclinical retinal disease in neuromyelitis optica spectrum disorders“ im Multiple sclerosis Journal vorab veröffentlicht worden (Aly et al., 2021). Frau Eva-Maria Strauß hatte die Gefäßdichte in dieser Probanden Gruppe im Rahmen des Gemeinschaftsprojektes verglichen und ON-unabhängigen Gefäßverlust im SVC in der parafovealen Region feststellen können. Aus ihren Daten ist eine eigenständige Doktorarbeit hervorgegangen. Zudem fanden Aly et al. (2021) einen Zusammenhang zwischen retinalem Gefäßverlust und schlechterer Sehleistung in NMOSD, jedoch nicht in RRMS. Sie

schlussfolgerten, dass rezidiv-unabhängiger Gefäßverlust und Vergrößerung der FAZ einen klinisch relevanten Einfluss auf die Verschlechterung der Sehleistung haben (Aly et al., 2021).

Diese Studie beinhaltet ein kleines Probandenkollektiv und es ist noch keine nachfolgende Studie veranlasst, die diese Ergebnisse bestätigen könnte. Zudem ist diese Studie eine Querschnittsanalyse. Um die Veränderungen der FAZ-Parameter im Verlauf der Erkrankung zu sehen sind Längsschnittstudien nötig. Unilaterale ON in NMOSD kann auch das optische Chiasma involvieren, daher ist eine pathologische Veränderung des kontralateralen Auges nicht ausgeschlossen (Aly et al., 2021). Mit OCT-A wurden in dieser Studie nur retrospektive Veränderungen ausgewertet, aber keine aktiven prospektiven Krankheitsveränderungen untersucht. Daher ist der diagnostische Nutzen der Ergebnisse noch unklar. Weitere OCT-A-Studien werden nötig sein, zumal die OCT-A auch ein relativ neues Bildgebungsverfahren zur Darstellung von mikrovaskulären Strukturen ist (Feucht et al., 2019).

4.2 DISKUSSION DER METHODEN

Die Bilderfassung mit OCT-A wurde gewählt, da sie für die quantitative Messung der FAZ-Parameter geeignet ist. Ihr Vorteil liegt darin, Mikroaneurysmen, fehlende Perfusion oder Ischämie und Neovaskularisation in den einzelnen Kapillarschichten darzustellen und Gefäßdichte der mikrovaskulären Strukturen zu messen (Falavarjani & Sarraf, 2017).

Die OCT-A ist zudem, im Vergleich zu der Fluoreszenzangiographie (FA), eine schnelle, nicht-invasive Methode zur verbesserten Darstellung der retinalen Gefäße und deren mikrovaskulären Veränderungen, da Leckage und Gewebefärbung das Bild nicht verdecken. OCT-A-Bilder können nur einen kleinen Bereich der Netzhaut darstellen. Somit können Defekte, die weiter peripher liegen, mit der OCT-A nicht erkannt werden. Für diese Studie war die Darstellung der zentralen Netzhaut ausreichend. Die beste Bildqualität wird zudem mit der Standardeinstellung 3 x 3 Millimeter erzielt, welche daher auch in dieser Studie verwendet wurde. Bei einer größeren Messfläche gehen Details des Blutflusses verloren. Eine Alternative für diese Studie wäre die 6 x 6 Millimeter Einstellung gewesen (Tsai et al., 2018).

Insbesondere die Darstellung der Kapillaren, die die FAZ umgeben, können in der OCT-A detailliert dargestellt werden, im Vergleich zu einem FA-Bild. Die OCT-A benötigt eine kurze

Sitzungsdauer. Dies ist ein Vorteil gegenüber der FA, die länger dauert und nur ein bestimmtes Zeitfenster für die Bildaufnahme zu Verfügung hat, bevor der Farbstoff wieder vergeht. Zusätzlich ist es schwieriger für Patienten, die ein schlechtes Sehvermögen besitzen, über eine längere Zeitdauer den Fokus zu halten. Aus diesen Gründen ist es schwieriger detaillierte Bilder in der FA zu erzeugen (Tsai et al., 2018).

FA kann nicht superfiziellen und tiefen Plexus separat darstellen und kann somit nicht Defekte, insbesondere des tiefen Plexus, erkennen. Dies ist mit der OCT-A möglich. Adhi et al. (2016) fanden mit der OCT-A-Analyse heraus, dass eine verminderte Durchblutung bei retinalen Venenverschlüssen im tiefen Plexus häufiger und ausgeprägter vorkommt. Als Grund wird eine empfindlichere Reaktion auf höheren venösen Druck vermutet, da der tiefe Plexus primär aus venösen Sammelgefäßen gebildet wird, und die Sauerstoffversorgung geringer ist als im superfiziellen Plexus (Adhi et al., 2016). Mit der Software, die in dieser Studie verwendet wurde, war keine Unterscheidung zwischen den Plexus möglich. In zukünftigen Studien könnten die FAZ-Flächen in NMOSD-Augen mit/ohne ON und MS-Augen mit ON der beiden Plexus des selben Auges verglichen, und eine Flächenvergrößerung in beiden oder in nur einem Plexus ermittelt werden.

Die OCT-A hat auch einige Beschränkungen. In der OCT-A können Segmentationsfehler wegen unterschiedlicher Makulaanatomie auftreten (Tsai et al., 2018).

Verschiedene Studien zeigten, dass mindestens eine Form eines Artefaktes in einem OCT-A-Bild in 73 – 89,4% zu finden ist. Je weiter die Erkrankung und die Sehminderung ausgeprägt ist, umso häufiger waren Artefakte zu sehen (Falavarjani & Sarraf, 2017). Die Erkennung dieser Artefakte hilft die Interpretation des Bildes zu verbessern (Say et al., 2017). Falsch-positive Fehler können nicht ausgeschlossen werden, da der Einfluss von Umweltfaktoren und anderen Störungen bei der Bilderfassung noch unklar ist. Der Vorteil der OCT-A ist jedoch ihre gute Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit (Lei et al., 2017) bei geringem Kosten- und Zeitaufwand (Chalam & Sambhav, 2016).

Eine weitere Beschränkung ist, dass die OCT-A nur die Messung der Gefäßdicke und des Gefäßverlustes erlaubt, jedoch gibt sie keine Information über Blutflussgeschwindigkeit (D. Huang et al., 2016). Zudem kann die OCT-A keine Leckage erkennen.

Da die OCT-A noch eine neuere Methode zur Darstellung der Mikrozirkulation ist, fehlen den Software-Plattformen normalisierte Daten, um zu bestimmen, ob die Gefäße abnorm oder normal sind (Tsai et al., 2018). Die Verfügbarkeit von bisher wenigen Daten aus sorgfältig

ausgelegten Studien ist wahrscheinlich die größte Einschränkung der OCT-A, um sie in der klinischen Routine einsetzen zu können (Falavarjani & Sarraf, 2017). In Zukunft werden mehr Daten für Vergleiche verfügbar und eine genauere Datenanalyse möglich sein.

Für die Datenanalyse in der Statistik wurden die Messergebnisse eines Auges oft als Mittelwert und Standardabweichung bei einer bestimmten Anzahl (m) an Patienten und (n) Augen formuliert. Dabei ist n größer als m . Diese Herangehensweise würde zu ungünstigen t-Test-Ergebnissen führen, da die Messungen an beiden Augen eines Probanden nicht unabhängig voneinander sind, sondern in Beziehung zueinander stehen. Daher ist ein Vergleich des Mittelwertes die bevorzugte Methode, da die Mittelwertbildung zu einer präziseren und höheren Erkennungsrate für Unterschiede einer bestimmten Anzahl führt (Newcombe & Duff, 1987). Unter der Behauptung, dass beide Augen eines Probanden derselben Belichtung ausgesetzt sind, wurde in dieser Studie ein „paired eye design“ verwendet, in dem beide Augen eines Probanden als abgeglichene Fall-Kontrolldaten betrachtet werden. Hierbei wird das Partnerauge als „Kontrolle“ verwendet. Dies ist ein besonders überzeugender Ansatz, um beispielsweise Daten einer bilateralen Augenerkrankung zu vergleichen (Murdoch, Morris, & Cousens, 1998).

4.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In bisherigen Studien konnten vor allem zwei eindeutige Charakteristiken in der OCT-A bei NMOsD und MS festgestellt werden: Die Abnahme der Gefäßdicke in der Fovea und die Reduktion der fovealen Netzhautdicke.

Bei einer MS konnten Feucht et al. eine Abnahme der Gefäßdicke nur bei Augen messen, die zuvor an einer ON erkrankt waren. Bei Augen von MS-Patienten, die noch keine ON erlitten hatten, wurde kein signifikanter Unterschied in der fovealen Gefäßdicke nachgewiesen (Feucht et al., 2019). Dies würde einen Zusammenhang mit dieser Studie ergeben, da auch nur bei Augen der MS-Patienten, die zuvor eine ON erlitten, eine Vergrößerung der FAZ-Fläche gemessen wurde. Einige Studien wiesen die Reduktion der Gefäßdicke in MS nach (Yilmaz et al., 2020) (Lanzillo et al., 2018) (Spain et al., 2018) (Wang et al., 2014). Murphy et al. fanden eine größere Reduktion der Gefäßdicke im SVP als im DVP in ihren OCT-A Analysen, und eine geringere Gefäßdicke stand im Zusammenhang mit einem höheren EDSS Grad (Murphy

et al., 2020). Im Unterschied zu dieser Studie, in der die FAZ-Fläche der MS-Augen mit ON-Vorgeschichte signifikant größer ausfiel als in der gesunden Kontrollgruppe, konnten Yilmaz et al. (2020) keine signifikanten Unterschiede in der FAZ-Fläche, dem FAZ-Perimeter und der FAZ-Circularity im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe finden, auch wenn die FAZ-Fläche im negativen Verhältnis zu der Gefäßdicke stand (Yilmaz et al., 2020). Verschiedene Studien schlagen die Hypothese vor, dass der Rückgang der Gefäßdicke in MS auf einen reduzierten Stoffwechsel der inneren retinalen Schichten und somit zu weniger Sauerstoffbedarf mit Rückgang der Gefäße führt (Feucht et al., 2019) und, dass in MS eine allgemeine Hypoperfusion des Gehirns zu einer geringeren Sauerstoffzufuhr und somit zu einem veränderten Energieverbrauch führt (D'Haeseleer et al., 2015) (Kleerekooper et al., 2020) (Feucht et al., 2019). Verschiedene Studien fanden einen reduzierten zerebralen Blutfluss in MS-Patienten schon zu Beginn der Erkrankung, auch wenn noch kein struktureller Schaden nachweisbar war (Kleerekooper et al., 2020). In einer Fallstudie von Haufschild et al. (2003) konnte eine vorübergehende Blutflussreduktion im Sehnerv während einer akuten, MS-assoziierten Opticusneuritis nachgewiesen werden (Haufschild, Shaw, Kaiser, & Flammer, 2003). Jiang et al. (2016) zeigten, dass mikrovaskuläre Veränderungen in der Netzhaut in RRMS stattfinden, da eine geringere Blutflussgeschwindigkeit und geringeres Blutvolumen vorhanden sind. Diese Veränderungen könnten eine Folge der retinalen Strukturveränderung, wie RNFL-Axonverlust, RNFL-Ausdünnung und GCL-Ganglienverlust, durch den neurodegenerativen Prozess sein (Jiang et al., 2016). Zudem wird vermutet, dass eine gestörte Kaliumaufnahme der Astrozyten, und eine damit verbundene, gestörte arterielle Vasodilatation zu der MS-assoziierten zerebralen Hypoperfusion führt (Feucht et al., 2019).

Sauerstoffmangel und Hypoperfusion führen wahrscheinlich dazu, dass Nervenzellen nicht mehr durch Depolarisierung erregt werden können, wodurch die körperliche Behinderung in der akuten Phase entsteht, und, dass Oligodendrozyten einen Schaden nehmen, der eine Demyelinisierung nach sich zieht (Kleerekooper et al., 2020).

In diesem Zusammenhang fügten Feucht et al. (2019) hinzu, dass nach einer ON der Schaden des Sehnervs, der zu einer Atrophie der GCL und der RNFL führt, auch zu einer veränderten metabolischen Aktivität der Netzhautschichten mit daraus folgendem niedrigerem Sauerstoffbedarf und Rückgang der Gefäße beitragen kann. Alternativ könnte der Rückgang der Gefäße auch eine direkte Folge des entzündlichen Prozesses während einer Opticusneuritis sein (Feucht et al., 2019).

Die Vergrößerung der FAZ-Fläche in Augen mit MS-assoziiertes ON-Vorgeschichte kann somit verschiedene pathophysiologische Ursachen haben, wie, die Abnahme der Gefäßdichte durch Hypoperfusion mit Sauerstoffmangel der Netzhaut, die retinalen Strukturveränderungen durch den neurodegenerativen Prozess, eine gestörte Kaliumaufnahme der Astrozyten mit folgender Vasodilatation und Hypoperfusion der Netzhaut und ein Gefäßrückgang als direkte Folge des entzündlichen Prozesses während einer ON.

Feucht et al. (2019) fanden bei MS-Patienten Veränderungen der Gefäßplexus nur in Augen mit Opticusneuritis-Vorgeschichte. Es konnten keine Zeichen einer subklinischen, ON-unabhängigen Veränderung der Netzhautgefäße gefunden werden (Feucht et al., 2019). Diese Studie kam zu dem gleichen Ergebnis in Bezug auf die FAZ-Fläche. Eine Vergrößerung der der FAZ-Fläche konnte nur in MS-Augen mit einer ON-Vorgeschichte nachgewiesen werden, jedoch nicht in MS-Augen ohne ON-Vorgeschichte.

Huang et al. (2019) fanden in ihrer Studie in OCT-A-Messungen, dass die peripapilläre und parafoveale Gefäßdichte in NMO/D-Augen schon vor Beginn einer ON deutlich verringert war. Sie beschrieben, dass die Abnahme an Gefäßdichte nicht durch eine Opticusneuritis und Atrophie der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) verursacht werden, sondern das Ergebnis einer mikrovaskulären Dysfunktion sein könnte. Sie schlussfolgerten, dass peripapilläre Gefäßdichte ein sensitiver Prädiktor für die Visusentwicklung in NMO/D-Patienten sein könnte (Y. Huang et al., 2019). Green et al. (2009) sehen den selben Ansatz in ihrer Studie, dass die funduskopisch ermittelten Gefäßveränderungen und die Reduktion der RNFL-Dicke in NMO/D vaskulär vermittelt sind (Green & Cree, 2009). Kleerekooper et al. (2020) schlugen vor, dass die von Green et al. gemessenen Veränderungen mit OCT-A-Analysen einfacher und systematischer untersucht werden könnten (Kleerekooper et al., 2020). Die Abnahme der Gefäßdichte spiegelt die Vergrößerung der FAZ-Fläche in dieser Studie wieder.

Motamedi et al. (2020) konnten mit fovealer Morphometrie aus SD-OCT-generierten Bildern eine Veränderung der Größe und Fläche der FAZ nachweisen. Die Messung der fovealen Morphometrie beschrieb eine flachere und weitere Fovea in AQP4-IgG-seropositiver NMO/D im Vergleich zu MS und einer gesunden Kontrollgruppe. Diese Veränderungen sind beschrieben mit einer vergrößerten Fläche der fovealen Einsenkung, vergrößertem Durchmesser der fovealen Einsenkung und einem reduzierten inneren Randvolumen (Motamedi et al., 2020).

Weitere Studien konnten die Reduktion der Dicke der Fovea in NMOSD mit und ohne ON nachweisen (Roca-Fernández et al., 2021) (Oertel et al., 2017) (Jeong, Kim, Kim, Jeong, & Park, 2016). Roca-Fernández et al. (2021) weisen auf einen eventuellen unabhängigen axonalen Schaden durch subklinische ON hin (Roca-Fernández et al., 2021). Es wird vermutet, dass dieser Prozess eine Folge der Pathologie der AQP4-Antikörper-positiven NMOSD ist. Dies stimmt mit den Ergebnissen dieser Studie überein, da die Fovea reich an astrozytären Müller-Zellen ist, die AQP4 an ihren Fußfortsätzen exprimieren und eventuell ein Ziel der anti-AQP4-Antikörper sind (Oertel et al., 2017).

Da die Veränderungen in der FAZ unabhängig von einer ON sind, liegt ein subklinischer Prozess in NMOSD nahe, der zu einem Voranschreiten der Erkrankung, auch ohne Schübe, führt. Die Vergrößerung der FAZ in NMOSD steht eventuell im Zusammenhang mit Krankheitsaktivität und Verlust von Astrozyten (Aly et al., 2021).

Saidha et al. (2015) fanden auch in MS eine Reduktion der Dicke der Ganglienzellschicht und der inneren Nervenfaserschicht in OCT (Saidha et al., 2015).

In einer Studie von Zhang et al. (2021) wurde auch die FAZ-Fläche bei NMOSD mit OCT-A vermessen. Sie fanden, im Gegenteil zu dieser Studie, und, trotz zu erwartender hämodynamischer Veränderungen, eine signifikante Verkleinerung der FAZ-Fläche im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und einer Gruppe mit primärem Offenwinkelglaukom (Zhang et al., 2021).

Die Messung der FAZ-Fläche in der OCT-A könnte als weiteres diagnostisches Mittel zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in NMOSD verwendet werden. In verschiedenen Studien mit anderen Krankheitsbildern, wie der retinale Venenverschluss, konnte die Vergrößerung der FAZ durch makuläre Ischämie mit der Sehminderung in Verbindung gebracht werden (Adhi et al., 2016) (Parodi, Visintin, Della Rupe, & Ravalico, 1995). Gefäßverlust und die Vergrößerung der FAZ haben eventuell eine wichtige klinische Bedeutung, da beide Parameter mit einer Visusminderung in Verbindung stehen, und eine Sehminderung erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hat. Derzeit wird die Therapiewahl nach Häufigkeit und Schweregrad der Rezidive entschieden. In Zukunft könnte die Beurteilung subklinischer Krankheitsaktivität und die damit verbundene Visusminderung in die Wahl der Therapie mit einfließen (Aly et al., 2021).

Der nächste Schritt in dieser Studie wäre, mit einer geeigneten Software zu untersuchen, ob Größenunterschiede der FAZ zwischen oberflächlichem und tiefem Plexus zu finden sind.

Ein weiterer Schritt wäre die Ausmessung der Daten der Probanden dieser Studie im Rahmen einer Langzeitstudie und die Beobachtung der Vergrößerung der FAZ-Fläche im Krankheitsverlauf. Dabei könnten weitere Fragestellungen beantwortet werden: Wie hoch ist der Einfluss einer Therapie auf die FAZ-Fläche, inwiefern hängt die Vergrößerung der FAZ-Fläche mit der Sehminderung und dem klinischen Bild des Patienten zusammen, und, ob nach einer Therapie ein Rückgang der Größe der FAZ-Fläche und somit auch eine Verbesserung der Sehkraft zu erwarten wäre?

Die OCT-A kann mit der genaueren Untersuchung der Gefäßstrukturen dabei helfen, die Pathophysiologie der FAZ-Flächenvergrößerung in NMOSD zu verstehen und zu zukünftigen Erkenntnissen beizutragen.

Weit über diesen inhaltlichen Rahmen hinaus wurde begonnen mit der OCT-A verschiedene Allgemeinerkrankungen, wie Diabetes mellitus und retinaler Gefäßverschluss, zu untersuchen. Die OCT-A kann dazu verwendet werden die FAZ in weiteren neurodegenerativen Erkrankungen zu messen und die pathophysiologischen Ursachen zu ergründen. Es wurden bereits verschiedene Studien zur OCT-Analyse neurodegenerativer Erkrankungen begonnen. So steht, zum Beispiel, Morbus Alzheimer in Verbindung mit kardiovaskulären Risikofaktoren und reduziertem Blutfluss im Gehirnparenchym. Mit der OCT-A-Bildgebung konnte in dieser Erkrankung ein reduzierter Blutfluss der Netzhaut (Tsokolas, Tsaousis, Diakonis, Matsou, & Tyradellis, 2020), sowohl im superfiziellen Plexus, als auch im tiefen Plexus (Pellegrini et al., 2020), und eine Vergrößerung der FAZ im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Hui et al., 2021). In Morbus Parkinson beschrieben Shi et al. in ihrer OCT-A-Studie eine geringere Gefäßkomplexität und geringere Durchblutung im superfiziellen und im tiefen Plexus in der gesamten annularen Netzhautzone und allen Netzhautquadranten (Shi et al., 2020).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die OCT-A ist ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren zur Darstellung von mikrovaskulären Netzwerken (Kashani et al., 2017). OCT-A stellt die Netzhautgefäße dar, indem sie den Bewegungskontrast von Erythrozyten ermittelt (Spaide et al., 2018) und einen dreidimensionalen Würfel-Scan der Netzhautgefäße generiert (Chow & Oliveira, 2018).

Die foveale avaskuläre Zone (FAZ) ist eine anatomische Region in der zentralen Fovea, die keine Kapillarstrukturen besitzt, jedoch von einem kontinuierlichen Netzwerk aus Kapillaren umgeben ist (Mihailovic et al., 2019). Es wird angenommen, dass die Sehschärfe von der FAZ und der Kapillardichte abhängt, und diese somit Indikatoren für retinale Krankheitsaktivität sein können (Falavarjani et al., 2018). Die OCT-A erlaubt eine präzise Evaluierung und Quantifizierung der fovealen Gefäßstrukturen und der FAZ (Falavarjani & Sarraf, 2017).

Zur Beurteilung krankheitsspezifischer Veränderungen der FAZ in NMOSD- und schubförmiger MS-Patienten, die eine Krankheitsaktivität widerspiegeln, wurde in dieser Studie die Fläche, der Perimeter und der „Acircularity Indexes“ (AI) der fovealen avaskulären Zone (FAZ) von Patienten mit NMOSD und schubförmiger MS (RRMS) mit einer gesunden Kontrollgruppe mittels optischer Kohärenztomographie Angiographie (OCT-A) verglichen. In dieser retrospektiven Querschnittsanalyse wurden 16 NMOSD-Patienten mit/ohne einer Vorgeschichte einer Opticusneuritis (ON) (NMOSD+ON: 10 Augen; NMOSD-ON: 21 Augen), 21 Patienten mit RRMS mit/ohne Vorgeschichte einer ON (RRMS+ON: 15 Augen; RRMS-ON: 25 Augen) und 21 Probanden einer gesunden Kontrollgruppe eingeschlossen. Die NMOSD- und RRMS-Patientengruppen wurden jeweils weiter in Patienten mit und Patienten ohne Vorgeschichte einer Opticusneuritis (ON) aufgeteilt.

Die FAZ-Fläche (p-value NMOSD-ON = 0,0001; p-value NMOSD-NON = 0,0070) und der FAZ-Perimeter von NMOSD-Patienten mit und ohne einer ON-Vorgeschichte zeigten sich signifikant vergrößert im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe (p-value NMOSD-ON = 0,0001; p-value NMOSD-NON = 0,0082). Patienten mit einer RRMS zeigten nur in der Gruppe mit ON-Vorgeschichte eine signifikante Vergrößerung der FAZ-Fläche (p-value = 0,0434) im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe.

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich durch Demyelinisierung, Gliose und Axonenverlust auszeichnet (Mattle & Mumenthaler, 2013). ON ist bei einem Viertel der MS-Patienten das erste Symptom (Spain et al., 2018). Eine Abnahme der retinalen Gefäßdichte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe haben Lanzillo et al. (2018) in optischen Kohärenztomographie Angiographie Aufnahmen nachweisen können (Lanzillo et al., 2018).

Bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen („Neuromyltis optica spectrum disorder“, NMOSD) handelt es sich um autoimmune, entzündliche, demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, charakterisiert durch Attacken einer Opticusneuritis und Myelitis (Mattle & Mumenthaler, 2013) (Wingerchuk et al., 2015). Im Vergleich zu einer MS kommen Opticusneuritisattacken bei einer NMOSD häufiger bilateral vor. Nach 7,7 Jahren sind die meisten Patienten nach Rezidiven an mindestens einem Auge funktionell erblindet (Pfueller & Paul, 2011). Huang, et al. (2018) konnten in der OCT-A eine erhebliche Reduktion der peripapillären und parafovealen Gefäßdichte in NMOSD-Augen mit ON und ohne ON, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und einer NMOSD-Gruppe ohne ON, messen (Y. Huang et al., 2019).

Abschließend lässt sich sagen, dass in NMOSD vermutlich eine subklinische foveale Vaskulopathie vor Beginn einer ON eintritt, da schon vor Beginn einer ON eine Vergrößerung der FAZ-Fläche nachweisbar ist. Die Vermessung der FAZ in OCT-A könnte als sensitiver Biomarker zur Untersuchung subklinischer Krankheitsaktivität in NMOSD dienen.

6 DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Mathias Maier und meinem Betreuer Herrn Privatdozent Dr. med. Nikolaus Feucht gilt mein großer Dank. Bei allen medizinischen und organisatorischen Fragen konnte ich auf ihre freundliche Hilfe und Unterstützung zurückgreifen. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe.

Ich möchte mich ausdrücklich bei Frau Dr. med. Lilian Aly, Herrn Privatdozent Dr. med. Benjamin Knier und Frau Eva-Maria Strauß für die wissenschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

Herrn Dr. med. Moritz Pettenkofer möchte ich für die tatkräftige Unterstützung danken.

Meiner Mutter und meiner Schwester möchte ich für die aufmerksame und vielseitige Unterstützung und Motivation sowohl während dem Verfassen dieser Arbeit, als auch während meines gesamten Studiums, danken.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: (A) OCT-A Bild im 3x3mm-Format der Makula eines gesunden linken Auges. Die zentrale, gelb umrandete Zone stellt die FAZ dar. Die hellen Strukturen im Bild zeigen die Mikrozirkulation. Es wird in dieser Software nicht zwischen superfiziellem und tiefen Plexus unterschieden, daher überlappen sich die Plexus in der Aufnahme. (B) OCT-A Bild des gleichen Auges mit gelb hervorgehobener FAZ-Fläche im Zentrum des Bildes. (A + B) Der äußere gelbe Kreis um die FAZ-Fläche ist ein 300 µm weiter Ring, für den die Software die Gefäßdichte berechnet und in Prozent angibt (Liu et al., 2018).....	15
Abbildung 2: Bildschirmfoto einer FAZ-Flächenmessung eines rechten Auges. Die linke obere Ablichtung zeigt das OCT-A Bild mit FAZ-Fläche (zentrale gelbe Umrandung) und die äußere gelbe Umrandung um die FAZ-Fläche ist ein 300 µm weiter Ring, für den die Software die Gefäßdichte berechnet und in Prozent angibt (Liu et al., 2018). Die zwei unteren Ablichtungen zeigen horizontale OCT-B-Scans der gemessenen Netzhautregion, links mit Angiogramm Überlagerung und rechts ohne. Die obere und untere horizontale rote Linie geben die obere und untere Messgrenze an. Die obere rechte Ablichtung zeigt das OCT en face Bild.	41
Abbildung 3: Vergleich der FAZ-Fläche der NMOSD-NON mit NMOSD-ON und mit HC.....	45
Abbildung 4: Vergleich des PERIM der NMOSD-NON mit NMOSD-ON und mit HC.	46
Abbildung 5: Vergleich des AI der NMOSD-ON mit NMOSD-NON und mit HC.	46
Abbildung 6: Vergleich der FAZ-Fläche (mm²) der MS-NON mit MS-ON und mit HC.	47
Abbildung 7: Vergleich des PERIM (mm) der MS-NON mit MS-ON und mit HC.....	48
Abbildung 8: Vergleich des AI der MS-NON mit MS-ON und mit HC.....	48
Abbildung 9: (A) OCT-A Bild der FAZ eines gesunden Probanden (zentrale gelb umrandete Fläche = FAZ-Fläche = 0,143 mm²). (B) OCT-A Bild der FAZ eines NMOSD-Patienten mit ON-Vorgeschichte (orange ausgefüllte zentrale Fläche = FAZ-Fläche = 0,306 mm²). (A + B) Der äußere gelbe Kreis um die FAZ-Fläche ist ein 300 µm weiter Ring, für den die Software die Gefäßdichte berechnet und in Prozent angibt (Liu et al., 2018).....	49

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: 2015 Internationale Diagnosekriterien für NMOSD (Wingerchuk et al., 2015).	34
Tabelle 2: Demographische Daten der Probandengruppen.....	44
Tabelle 3: Ergebnisse der OCT-A-Analyse der NMOSD-Gruppe.....	45
Tabelle 4: Ergebnisse der OCT-A-Analyse der RRMS-Gruppe.....	47

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Adhi, M., Filho, M. A., Louzada, R. N., Kuehlewein, L., de Carlo, T. E., Baumal, C. R., Witkin, A. J., Sadda, S. R., Sarraf, D., Reichel, E., Duker, J. S., & Waheed, N. K. (2016). Retinal Capillary Network and Foveal Avascular Zone in Eyes with Vein Occlusion and Fellow Eyes Analyzed With Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57(9), Oct486-494. doi:10.1167/iovs.15-18907
- Alonso, A., & Hernán, M. A. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*, 71(2), 129-135. doi:10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34
- Aly, L., Strauß, E. M., Feucht, N., Weiß, I., Berthele, A., Mitsdoerffer, M., Haass, C., Hemmer, B., Maier, M., Korn, T., & Knier, B. (2021). Optical coherence tomography angiography indicates subclinical retinal disease in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 13524585211028831. doi:10.1177/13524585211028831
- Amann, B., Kleinwort, K. J., Hirmer, S., Sekundo, W., Kremmer, E., Hauck, S. M., & Deeg, C. A. (2016). Expression and Distribution Pattern of Aquaporin 4, 5 and 11 in Retinas of 15 Different Species. *Int J Mol Sci*, 17(7). doi:10.3390/ijms17071145
- American Academy of Ophthalmology, T. E. M. D. A. (2014a). Retina and Vitreous, Basic and Clinical Science Course. In (pp. 8-12). Section 12. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology.
- American Academy of Ophthalmology, T. E. M. D. A. (2014b). Retina and Vitreous, Basic and Clinical Science Course. In (pp. 14-16). Section 12. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology.
- Bennett, J. L. (2019). Optic Neuritis. *Continuum (Minneapolis)*, 25(5), 1236-1264. doi:10.1212/con.0000000000000768
- Bhaduri, B., Nolan, R. M., Shelton, R. L., Pilutti, L. A., Motl, R. W., Moss, H. E., Pula, J. H., & Boppart, S. A. (2016). Detection of retinal blood vessel changes in multiple sclerosis with optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*, 7(6), 2321-2330. doi:10.1364/BOE.7.002321
- Bowling, B. (2017). *KANSKIs Klinische Ophthalmologie. Ein systematischer Ansatz*. (München, Deutschland: Elsevier GmbH Deutschland.
- Campbell, J. P., Zhang, M., Hwang, T. S., Bailey, S. T., Wilson, D. J., Jia, Y., & Huang, D. (2017). Detailed Vascular Anatomy of the Human Retina by Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography. *Sci Rep*, 7, 42201. doi:10.1038/srep42201
- Chalam, K. V., & Sambhav, K. (2016). Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases. *J Ophthalmic Vis Res*, 11(1), 84-92. doi:10.4103/2008-322X.180709
- Choi, J., Kwon, J., Shin, J. W., Lee, J., Lee, S., & Kook, M. S. (2017). Quantitative optical coherence tomography angiography of macular vascular structure and foveal avascular zone in glaucoma. *PLoS One*, 12(9), e0184948. doi:10.1371/journal.pone.0184948
- Chow, D. R., & Oliveira, P. R. C. (2018). *OCT Angiography (9-12)*. New York, NY: Thieme Medical Publishers, Inc.
- Chui, T. Y., Zhong, Z., Song, H., & Burns, S. A. (2012). Foveal avascular zone and its relationship to foveal pit shape. *Optom Vis Sci*, 89(5), 602-610. doi:10.1097/OPX.0b013e3182504227

- Ciloglu, E., Unal, F., Sukgen, E. A., & Kocluk, Y. (2019). Evaluation of Foveal Avascular Zone and Capillary Plexuses in Diabetic Patients by Optical Coherence Tomography Angiography. *Korean J Ophthalmol*, 33(4), 359-365. doi:10.3341/kjo.2018.0025
- Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, 129(Pt 3), 606-616. doi:10.1093/brain/awl007
- Conrath, J., Giorgi, R., Raccach, D., & Ridings, B. (2005). Foveal avascular zone in diabetic retinopathy: quantitative vs qualitative assessment. *Eye (Lond)*, 19(3), 322-326. doi:10.1038/sj.eye.6701456
- D'Haeseleer, M., Hostenbach, S., Peeters, I., Sankari, S. E., Nagels, G., De Keyser, J., & D'Hooghe M, B. (2015). Cerebral hypoperfusion: a new pathophysiologic concept in multiple sclerosis? *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(9), 1406-1410. doi:10.1038/jcbfm.2015.131
- de Carlo, T. E., Romano, A., Waheed, N. K., & Duker, J. S. (2015). A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous*, 1, 5. doi:10.1186/s40942-015-0005-8
- de Sa, J. C., Airas, L., Bartholome, E., Grigoriadis, N., Mattle, H., Oreja-Guevara, C., O'Riordan, J., Sellebjerg, F., Stankoff, B., Vass, K., Walczak, A., Wiendl, H., & Kieseier, B. C. (2011). Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*, 4(3), 139-168. doi:10.1177/1756285611403646
- Diaz, M., Novo, J., Cutrin, P., Gomez-Ulla, F., Penedo, M. G., & Ortega, M. (2019). Automatic segmentation of the foveal avascular zone in ophthalmological OCT-A images. *PLoS One*, 14(2), e0212364. doi:10.1371/journal.pone.0212364
- Esen, E., Sizmaz, S., Demir, T., Demirkiran, M., Unal, I., & Demircan, N. (2016). Evaluation of Choroidal Vascular Changes in Patients with Multiple Sclerosis Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Ophthalmologica*, 235(2), 65-71. doi:10.1159/000441152
- Etemadifar, M., Nasr, Z., Khalili, B., Taherioun, M., & Vosoughi, R. (2015). Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Int*, 2015, 174720. doi:10.1155/2015/174720
- Falavarjani, K. G., & Sarraf, D. (2017). Optical coherence tomography angiography of the retina and choroid; current applications and future directions. *J Curr Ophthalmol*, 29(1), 1-4. doi:10.1016/j.joco.2017.02.005
- Falavarjani, K. G., Shenazandi, H., Naseri, D., Anvari, P., Kazemi, P., Aghamohammadi, F., Alissmail, F., & Alemzadeh, S. A. (2018). Foveal Avascular Zone and Vessel Density in Healthy Subjects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Ophthalmic Vis Res*, 13(3), 260-265. doi:10.4103/jovr.jovr_173_17
- Fan, Q., Teo, Y. Y., & Saw, S. M. (2011). Application of advanced statistics in ophthalmology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(9), 6059-6065. doi:10.1167/iovs.10-7108
- Feucht, N., Maier, M., Lepennetier, G., Pettenkofer, M., Wetzlmair, C., Daltrozzo, T., Scherm, P., Zimmer, C., Hoshi, M. M., Hemmer, B., Korn, T., & Knier, B. (2019). Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 25(2), 224-234. doi:10.1177/1352458517750009
- Filippi, M., Preziosa, P., Banwell, B. L., Barkhof, F., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Geurts, J. J. G., Paul, F., Reich, D. S., Toosy, A. T., Traboulsee, A., Wattjes, M. P., Yousry, T. A., Gass, A., Lubetzki, C., Weinshenker, B. G., & Rocca, M. A. (2019). Assessment of

- lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*, 142(7), 1858-1875. doi:10.1093/brain/awz144
- Filippi, M., Rocca, M. A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L., Rovira, A., Sastre-Garriga, J., Tintorè, M., Frederiksen, J. L., Gasperini, C., Palace, J., Reich, D. S., Banwell, B., Montalban, X., & Barkhof, F. (2016). MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*, 15(3), 292-303. doi:10.1016/s1474-4422(15)00393-2
- Freiberg, F. J., Pfau, M., Wons, J., Wirth, M. A., Becker, M. D., & Michels, S. (2016). Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 254(6), 1051-1058. doi:10.1007/s00417-015-3148-2
- Fujihara, K. (2019). Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol*, 32(3), 385-394. doi:10.1097/wco.0000000000000694
- Fujiwara, A., Morizane, Y., Hosokawa, M., Kimura, S., Shiode, Y., Hirano, M., Doi, S., Toshima, S., Takahashi, K., Hosogi, M., & Shiraga, F. (2017). Factors affecting foveal avascular zone in healthy eyes: An examination using swept-source optical coherence tomography angiography. *PLoS One*, 12(11), e0188572. doi:10.1371/journal.pone.0188572
- Gabilondo, I., Martinez-Lapiscina, E. H., Fraga-Pumar, E., Ortiz-Perez, S., Torres-Torres, R., Andorra, M., Llufrú, S., Zubizarreta, I., Saiz, A., Sanchez-Dalmau, B., & Villoslada, P. (2015). Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Ann Neurol*, 77(3), 517-528. doi:10.1002/ana.24351
- Giarratano, Y., Bianchi, E., Gray, C., Morris, A., MacGillivray, T., Dhillon, B., & Bernabeu, M. O. (2020). Automated Segmentation of Optical Coherence Tomography Angiography Images: Benchmark Data and Clinically Relevant Metrics. *Transl Vis Sci Technol*, 9(13), 5. doi:10.1167/tvst.9.13.5
- Green, A. J., & Cree, B. A. (2009). Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(9), 1002-1005. doi:10.1136/jnnp.2008.166207
- Haufschild, T., Shaw, S. G., Kaiser, H. J., & Flammer, J. (2003). Transient raise of endothelin-1 plasma level and reduction of ocular blood flow in a patient with optic neuritis. *Ophthalmologica*, 217(6), 451-453. doi:10.1159/000073079
- Hor, J. Y., Asgari, N., Nakashima, I., Broadley, S. A., Leite, M. I., Kissani, N., Jacob, A., Marignier, R., Weinshenker, B. G., Paul, F., Pittock, S. J., Palace, J., Wingerchuk, D. M., Behne, J. M., Yeaman, M. R., & Fujihara, K. (2020). Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*, 11, 501. doi:10.3389/fneur.2020.00501
- Huang, D., Jia, Y., Gao, S. S., Lumbroso, B., & Rispoli, M. (2016). Optical Coherence Tomography Angiography Using the Optovue Device. *Dev Ophthalmol*, 56, 6-12. doi:10.1159/000442770
- Huang, Y., Zhou, L., Zhang Bao, J., Cai, T., Wang, B., Li, X., Wang, L., Lu, C., Zhao, C., Lu, J., Quan, C., & Wang, M. (2019). Peripapillary and parafoveal vascular network assessment by optical coherence tomography angiography in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Br J Ophthalmol*, 103(6), 789-796. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312231
- Huda, S., Whittam, D., Bhojak, M., Chamberlain, J., Noonan, C., & Jacob, A. (2019). Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*, 19(2), 169-176. doi:10.7861/clinmedicine.19-2-169

- Hui, J., Zhao, Y., Yu, S., Liu, J., Chiu, K., & Wang, Y. (2021). Detection of retinal changes with optical coherence tomography angiography in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients: A meta-analysis. *PLoS One*, *16*(8), e0255362. doi:10.1371/journal.pone.0255362
- Jarius, S., & Wildemann, B. (2013). The history of neuromyelitis optica. *Journal of Neuroinflammation*, *10*(1), 797. doi:10.1186/1742-2094-10-8
- Jeong, I. H., Kim, H. J., Kim, N. H., Jeong, K. S., & Park, C. Y. (2016). Subclinical primary retinal pathology in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol*, *263*(7), 1343-1348. doi:10.1007/s00415-016-8138-8
- Jiang, H., Delgado, S., Tan, J., Liu, C., Rammohan, K. W., DeBuc, D. C., Lam, B. L., Feuer, W. J., & Wang, J. (2016). Impaired retinal microcirculation in multiple sclerosis. *Mult Scler*, *22*(14), 1812-1820. doi:10.1177/1352458516631035
- Kamm, C. P., Uitdehaag, B. M., & Polman, C. H. (2014). Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol*, *72*(3-4), 132-141. doi:10.1159/000360528
- Kashani, A. H., Chen, C. L., Gahm, J. K., Zheng, F., Richter, G. M., Rosenfeld, P. J., Shi, Y., & Wang, R. K. (2017). Optical coherence tomography angiography: A comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*, *60*, 66-100. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.07.002
- Kim, S. H., Mealy, M. A., Levy, M., Schmidt, F., Ruprecht, K., Paul, F., Ringelstein, M., Aktas, O., Hartung, H. P., Asgari, N., Tsz-Ching, J. L., Siritho, S., Prayoonwiwat, N., Shin, H. J., Hyun, J. W., Han, M., Leite, M. I., Palace, J., & Kim, H. J. (2018). Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*, *91*(22), e2089-e2099. doi:10.1212/wnl.00000000000006574
- Kleerekooper, I., Houston, S., Dubis, A. M., Trip, S. A., & Petzold, A. (2020). Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol*, *11*, 604049. doi:10.3389/fneur.2020.604049
- Knier, B., Berthele, A., Buck, D., Schmidt, P., Zimmer, C., Muhlau, M., Hemmer, B., & Korn, T. (2016). Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Mult Scler*, *22*(7), 893-900. doi:10.1177/1352458515604496
- Kowarik, M. C., Soltys, J., & Bennett, J. L. (2014). The treatment of neuromyelitis optica. *J Neuroophthalmol*, *34*(1), 70-82. doi:10.1097/WNO.0000000000000102
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, *33*(11), 1444-1452. doi:10.1212/wnl.33.11.1444
- Lamirel, C., Newman, N. J., & Biousse, V. (2010). Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*, *166*(12), 978-986. doi:10.1016/j.neurol.2010.03.024
- Lana-Peixoto, M. A., & Talim, N. (2019). Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines*, *7*(2). doi:10.3390/biomedicines7020042
- Lanzillo, R., Cennamo, G., Criscuolo, C., Carotenuto, A., Velotti, N., Sparnelli, F., Cianflone, A., Moccia, M., & Brescia Morra, V. (2018). Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. *Mult Scler*, *24*(13), 1706-1714. doi:10.1177/1352458517729463
- Lei, J., Durbin, M. K., Shi, Y., Uji, A., Balasubramanian, S., Baghdasaryan, E., Al-Sheikh, M., & Sadda, S. R. (2017). Repeatability and Reproducibility of Superficial Macular Retinal Vessel Density Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography En

- Face Images. *JAMA Ophthalmol*, 135(10), 1092-1098.
doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.3431
- Linderman, R., Salmon, A. E., Strampe, M., Russillo, M., Khan, J., & Carroll, J. (2017). Assessing the Accuracy of Foveal Avascular Zone Measurements Using Optical Coherence Tomography Angiography: Segmentation and Scaling. *Transl Vis Sci Technol*, 6(3), 16. doi:10.1167/tvst.6.3.16
- Linderman, R. E., Muthiah, M. N., Omoba, S. B., Litts, K., Tarima, S., Visotcky, A., Kim, J. E., & Carroll, J. (2018). Variability of Foveal Avascular Zone Metrics Derived From Optical Coherence Tomography Angiography Images. *Transl Vis Sci Technol*, 7(5), 20. doi:10.1167/tvst.7.5.20
- Liu, L., Jian, G., Bao, W., Hu, C., Xu, Y., Zhao, B., Zheng, J., Fan, L., & Sun, Y. (2018). Analysis of Foveal Microvascular Abnormalities in Diabetic Retinopathy Using Optical Coherence Tomography Angiography with Projection Artifact Removal. *J Ophthalmol*, 2018, 3926745. doi:10.1155/2018/3926745
- Lucchinetti, C. F., Mandler, R. N., McGavern, D., Bruck, W., Gleich, G., Ransohoff, R. M., Trebst, C., Weinshenker, B., Wingerchuk, D., Parisi, J. E., & Lassmann, H. (2002). A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*, 125(Pt 7), 1450-1461. doi:10.1093/brain/awf151
- Mattle, H., & Mumenthaler, M. (2013). *Neurologie* (370). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Meyer-Moock, S., Feng, Y. S., Maeurer, M., Dippel, F. W., & Kohlmann, T. (2014). Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 14, 58. doi:10.1186/1471-2377-14-58
- Mihailovic, N., Eter, N., & Alnawaiseh, M. (2019). [Foveal avascular zone and OCT angiography. An overview of current knowledge]. *Ophthalmologe*, 116(7), 610-616. doi:10.1007/s00347-018-0838-2
- Misu, T., Fujihara, K., Kakita, A., Konno, H., Nakamura, M., Watanabe, S., Takahashi, T., Nakashima, I., Takahashi, H., & Itoyama, Y. (2007). Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*, 130(Pt 5), 1224-1234. doi:10.1093/brain/awm047
- Mo, S., Krawitz, B., Efstathiadis, E., Geyman, L., Weitz, R., Chui, T. Y., Carroll, J., Dubra, A., & Rosen, R. B. (2016). Imaging Foveal Microvasculature: Optical Coherence Tomography Angiography Versus Adaptive Optics Scanning Light Ophthalmoscope Fluorescein Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 57(9), OCT130-140. doi:10.1167/iovs.15-18932
- Motamedi, S., Oertel, F. C., Yadav, S. K., Kadas, E. M., Weise, M., Havla, J., Ringelstein, M., Aktas, O., Albrecht, P., Ruprecht, K., Bellmann-Strobl, J., Zimmermann, H. G., Paul, F., & Brandt, A. U. (2020). Altered fovea in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 7(5). doi:10.1212/NXI.0000000000000805
- Murdoch, I. E., Morris, S. S., & Cousens, S. N. (1998). People and eyes: statistical approaches in ophthalmology. *Br J Ophthalmol*, 82(8), 971-973. doi:10.1136/bjo.82.8.971
- Murphy, O. C., Kwakyi, O., Iftikhar, M., Zafar, S., Lambe, J., Pellegrini, N., Sotirchos, E. S., Gonzalez-Caldito, N., Ogbuokiri, E., Filippatou, A., Risher, H., Cowley, N., Feldman, S., Fioravante, N., Frohman, E. M., Frohman, T. C., Balcer, L. J., Prince, J. L., Channa, R., Calabresi, P. A., & Saidha, S. (2020). Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures. *Mult Scler*, 26(7), 815-828. doi:10.1177/1352458519845116

- Newcombe, R. G., & Duff, G. R. (1987). Eyes or patients? Traps for the unwary in the statistical analysis of ophthalmological studies. *Br J Ophthalmol*, *71*(9), 645-646. doi:10.1136/bjo.71.9.645
- Niestrata-Ortiz, M., Fichna, P., Stankiewicz, W., & Stopa, M. (2019). Enlargement of the foveal avascular zone detected by optical coherence tomography angiography in diabetic children without diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, *257*(4), 689-697. doi:10.1007/s00417-019-04264-8
- Nikolopoulou, E., Lorusso, M., Micelli Ferrari, L., Cicinelli, M. V., Bandello, F., Querques, G., & Micelli Ferrari, T. (2018). Optical Coherence Tomography Angiography versus Dye Angiography in Age-Related Macular Degeneration: Sensitivity and Specificity Analysis. *Biomed Res Int*, *2018*, 6724818. doi:10.1155/2018/6724818
- Oertel, F. C., Kuchling, J., Zimmermann, H., Chien, C., Schmidt, F., Knier, B., Bellmann-Strobl, J., Korn, T., Scheel, M., Klistorner, A., Ruprecht, K., Paul, F., & Brandt, A. U. (2017). Microstructural visual system changes in AQP4-antibody-seropositive NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, *4*(3), e334. doi:10.1212/nxi.0000000000000334
- Onishi, A. C., & Fawzi, A. A. (2019). An overview of optical coherence tomography angiography and the posterior pole. *Ther Adv Ophthalmol*, *11*, 2515841419840249. doi:10.1177/2515841419840249
- Optic Neuritis Study Group. (2008). Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol*, *65*(6), 727-732. doi:10.1001/archneur.65.6.727
- Parodi, M. B., Visintin, F., Della Rupe, P., & Ravalico, G. (1995). Foveal avascular zone in macular branch retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol*, *19*(1), 25-28. doi:10.1007/bf00156415
- Pellegrini, M., Vagge, A., Ferro Desideri, L. F., Bernabei, F., Triolo, G., Mastropasqua, R., Del Noce, C. D., Borrelli, E., Sacconi, R., Iovino, C., Di Zazzo, A. D., Forlini, M., & Giannaccare, G. (2020). Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Disorders. *J Clin Med*, *9*(6). doi:10.3390/jcm9061706
- Pfueller, C. F., & Paul, F. (2011). Imaging the visual pathway in neuromyelitis optica. *Mult Scler Int*, *2011*, 869814. doi:10.1155/2011/869814
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F. D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A. J., Waubant, E., Weinshenker, B., & Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, *69*(2), 292-302. doi:10.1002/ana.22366
- Ratchford, J. N., Quigg, M. E., Conger, A., Frohman, T., Frohman, E., Balcer, L. J., Calabresi, P. A., & Kerr, D. A. (2009). Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology*, *73*(4), 302-308. doi:10.1212/WNL.0b013e3181af78b8
- Roca-Fernández, A., Oertel, F. C., Yeo, T., Motamedi, S., Probert, F., Craner, M. J., Sastre-Garriga, J., Zimmermann, H. G., Assemer, S., Kuchling, J., Bellmann-Strobl, J., Ruprecht, K., Leite, M. I., Paul, F., Brandt, A. U., & Palace, J. (2021). Foveal changes in aquaporin-4 antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder are independent of optic neuritis and not overtly progressive. *Eur J Neurol*, *28*(7), 2280-2293. doi:10.1111/ene.14766
- Roemer, S. F., Parisi, J. E., Lennon, V. A., Benarroch, E. E., Lassmann, H., Bruck, W., Mandler, R. N., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J., Wingerchuk, D. M., & Lucchinetti, C. F. (2007).

- Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*, 130(Pt 5), 1194-1205. doi:10.1093/brain/awl371
- Saidha, S., Al-Louzi, O., Ratchford, J. N., Bhargava, P., Oh, J., Newsome, S. D., Prince, J. L., Pham, D., Roy, S., van Zijl, P., Balcer, L. J., Frohman, E. M., Reich, D. S., Crainiceanu, C., & Calabresi, P. A. (2015). Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol*, 78(5), 801-813. doi:10.1002/ana.24487
- Samara, W. A., Say, E. A., Khoo, C. T., Higgins, T. P., Magrath, G., Ferenczy, S., & Shields, C. L. (2015). CORRELATION OF FOVEAL AVASCULAR ZONE SIZE WITH FOVEAL MORPHOLOGY IN NORMAL EYES USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. *Retina*, 35(11), 2188-2195. doi:10.1097/iae.0000000000000847
- Say, E. A. T., Ferenczy, S., Magrath, G. N., Samara, W. A., Khoo, C. T. L., & Shields, C. L. (2017). IMAGE QUALITY AND ARTIFACTS ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY: Comparison of Pathologic and Paired Fellow Eyes in 65 Patients With Unilateral Choroidal Melanoma Treated With Plaque Radiotherapy. *Retina*, 37(9), 1660-1673. doi:10.1097/iae.0000000000001414
- Schneider, E., Zimmermann, H., Oberwahrenbrock, T., Kaufhold, F., Kadas, E. M., Petzold, A., Bilger, F., Borisow, N., Jarius, S., Wildemann, B., Ruprecht, K., Brandt, A. U., & Paul, F. (2013). Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *PLoS One*, 8(6), e66151. doi:10.1371/journal.pone.0066151
- Selvam, S., Kumar, T., & Fruttiger, M. (2018). Retinal vasculature development in health and disease. *Prog Retin Eye Res*, 63, 1-19. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.001
- Shahlaee, A., Pefkianaki, M., Hsu, J., & Ho, A. C. (2016). Measurement of Foveal Avascular Zone Dimensions and its Reliability in Healthy Eyes Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am J Ophthalmol*, 161, 50-55 e51. doi:10.1016/j.ajo.2015.09.026
- Shi, C., Chen, Y., Kwapong, W. R., Tong, Q., Wu, S., Zhou, Y., Miao, H., Shen, M., & Ye, H. (2020). CHARACTERIZATION BY FRACTAL DIMENSION ANALYSIS OF THE RETINAL CAPILLARY NETWORK IN PARKINSON DISEASE. *Retina*, 40(8), 1483-1491. doi:10.1097/iae.0000000000002641
- Smith, A. L., Cohen, J. A., & Hua, L. H. (2017). Therapeutic Targets for Multiple Sclerosis: Current Treatment Goals and Future Directions. *Neurotherapeutics*, 14(4), 952-960. doi:10.1007/s13311-017-0548-5
- Spaide, R. F., Fujimoto, J. G., Waheed, N. K., Sadda, S. R., & Staurenghi, G. (2018). Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*, 64, 1-55. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.003
- Spaide, R. F., Klancnik, J. M., Jr., & Cooney, M. J. (2015). Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*, 133(1), 45-50. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.3616
- Spain, R. I., Liu, L., Zhang, X., Jia, Y., Tan, O., Bourdette, D., & Huang, D. (2018). Optical coherence tomography angiography enhances the detection of optic nerve damage in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*, 102(4), 520-524. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310477
- Standring, S., Borley, N. R., & Gray, H. (2008a). *Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (40th ed., anniversary ed., p. 680). Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier.

- Standring, S., Borley, N. R., & Gray, H. (2008b). *Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice* (40th ed., anniversary ed., p. 688-694). Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier.
- Tsai, G., Banaee, T., Conti, F. F., & Singh, R. P. (2018). Optical Coherence Tomography Angiography in Eyes with Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmic Vis Res*, *13*(3), 315-332. doi:10.4103/jovr.jovr_264_17
- Tsokolas, G., Tsaousis, K. T., Diakonis, V. F., Matsou, A., & Tyradellis, S. (2020). Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Diseases: A Review. *Eye Brain*, *12*, 73-87. doi:10.2147/eb.S193026
- Wang, X., Jia, Y., Spain, R., Potsaid, B., Liu, J. J., Baumann, B., Hornegger, J., Fujimoto, J. G., Wu, Q., & Huang, D. (2014). Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*, *98*(10), 1368-1373. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304547
- Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., de Seze, J., Fujihara, K., Greenberg, B., Jacob, A., Jarius, S., Lana-Peixoto, M., Levy, M., Simon, J. H., Tenenbaum, S., Traboulsee, A. L., Waters, P., Wellik, K. E., & Weinschenker, B. G. (2015). International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, *85*(2), 177-189. doi:10.1212/wnl.0000000000001729
- Wuerfel, J., Bellmann-Strobl, J., Brunecker, P., Aktas, O., McFarland, H., Villringer, A., & Zipp, F. (2004). Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain*, *127*(Pt 1), 111-119. doi:10.1093/brain/awh007
- Yilmaz, H., Ersoy, A., & Icel, E. (2020). Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: an optical coherence tomography angiography study. *Eye (Lond)*, *34*(4), 771-778. doi:10.1038/s41433-019-0746-y
- Zhang, X., Xiao, H., Liu, C., Zhao, L., Wang, J., Li, H., Wang, R., Zhu, Y., Chen, C., Wu, X., Lin, D., Wang, J., Liu, X., Qiu, W., Yu-Wai-Man, P., Ting, D. S., & Lin, H. (2021). Comparison of macular structural and vascular changes in neuromyelitis optica spectrum disorder and primary open angle glaucoma: a cross-sectional study. *Br J Ophthalmol*, *105*(3), 354-360. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-315842