

DISSERTATION

Strukturkorrelate visueller Funktionsverluste in Erkrankungen
des Neuromyelitis-optica-Formenkreises
Structural correlates of visual loss of function in neuromyelitis
optica spectrum disorders

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Norman Kenneth Gigengack

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Friedemann Paul

Datum der Promotion: 29.11.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Tabellenverzeichnis	ii
Abbildungsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	iv
Zusammenfassung	5
1 Einleitung	8
2 Methodik	11
3. Ergebnisse	17
4. Diskussion	28
5. Schlussfolgerung	37
Literaturverzeichnis	38
Eidesstattliche Versicherung	45
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	46
Druckexemplar der Publikation	47
Lebenslauf	59
Komplette Publikationsliste	60
Danksagung	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppenvergleich visueller und struktureller Parameter	18
Tabelle 2: Struktur-Funktions-Assoziation	22
Tabelle 3: Fovea-Funktions-Assoziation.....	24

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Illustration foveamorphometrischer Parameter	13
Abbildung 2: Struktur-Funktions-Modelle.....	21
Abbildung 3: Fovea-Funktions-Modelle	26

Abkürzungsverzeichnis

AQP4 Aquaporin 4

AQP4-IgG Aquaporin-4 Immunglobulin G

GCIP *ganglion cell and inner plexiform layer* Kombinierte Ganglienzell- und innere plexiforme Schicht

HCVA *High contrast visual acuity*, Hochkontrastvisus

IRV *Inner rim volume*

LCVA *Low contrast visual acuity*, Niedrigkontrastvisus

MD *Mean deviation*, Mittlere Abweichung der visuellen Felder

MOGAD *MOG-IgG associated disease* MOG-IgG assoziierte Erkrankung

MOG-IgG Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein Immunglobulin G

MS Multiple Sklerose

NMOSD *Neuromyelitis optica spectrum diseases* Erkrankungen der Neuromyelitis optica Spektrums

OCT *Optical coherence tomography* Optische Kohärenztomographie

ON *optic neuritis* Neuritis nervi optici

PDA *Pit fast disk area*

pRNFL *peripapillary retinal nerve fibre layer* peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

SDL *Major slope disk length*

VEP *visually evoked potentials* Visuell evozierte Potentiale

Zusammenfassung

Unter den chronisch entzündlichen, immun-vermittelten Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind eine Reihe Erkrankungen mit ähnlicher klinischer Ausprägung aber teils unterschiedlicher Pathophysiologie zusammengefasst. Sowohl die multiple Sklerose als auch die selteneren Erkrankungen des Neuromyelitis optica-Spektrums (NMOSD) oder, wenn auch in geringerem Maße, die MOG-IgG assoziierte Erkrankung (MOGAD) präsentieren überwiegend einen schubförmigen Krankheitsverlauf. Eine klassische Schubmanifestation stellen in allen drei Krankheitsentitäten die Neuritiden des Nervus opticus (ON) dar, welche letztlich mit teils schwerwiegenden visuellen Funktionsverlusten einhergehen.

Auch wenn a priori zu vermuten wäre, dass sich die entsprechenden Endorganschäden unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose an der Schichtdicke der Retina messen lassen, zeigen sich insbesondere zwischen MOGAD und AQP4-IgG positiver NMOSD ausgeprägte Diskrepanzen im visuellen Outcome trotz vergleichbaren Verlusts retinaler Schichten. Hier stellt sich insbesondere die Frage, inwiefern Schäden an AQP4-tragenden fovealen Müllerzellen an dem schlechteren Outcome der NMOSD-Patienten beteiligt sein könnten. In dieser Arbeit nutzten wir eine Reihe visueller Funktionsparameter und retinaler Strukturmarker, darunter auch bisher wenig angewandte foveamorphometrische Parameter, um Unterschiede im Zusammenhang von visuellem Outcome und strukturellen Schäden der verschiedenen Erkrankungen zu untersuchen. Wir konnten zeigen, dass es unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose erst nach Verlust eines Großteils retinaler Schichten, gemessen an peripapillärer retinaler Nervenfaserschicht (pRNFL) und kombinierter Ganglionzell und innerer plexiformer Schicht (GCIP), zu signifikanten Einbußen visueller Funktion gemessen an high contrast visual acuity (HCVA), low contrast visual acuity (LCVA) und mean deviation der retinalen Lichtsensitivität (MD) kommt. Im Fall der NMOSD-Gruppe konnte ein ähnliches Verhalten auch für das *inner rim volume* (IRV) gezeigt werden, nicht aber für die *major slope disk length* (SDL) oder *pit disk area* (PDA) als andere foveamorphometrische Parameter. Ebenso zeigte sich in den Augen der NMOSD-Gruppe, insbesondere unter denen, welche bereits eine ON durchgemacht hatten, ein signifikanter Zusammenhang zwischen pRNFL und IRV. Zusammengefasst implizieren unsere Ergebnisse die Relevanz nicht-neuroaxonaler Deter

minanten des visuellen Outcomes chronisch entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Im Fall der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD könnten fovale Müllerzellen als Teilaspekt die schlechtere visuelle Leistungsfähigkeit erklären.

Abstract

Chronic inflammatory, immune-mediated diseases of the central nervous system, among them most prominently multiple sclerosis (MS) but also the quite rarer AQP4-IgG-seropositive diseases of the neuromyelitis optica spectrum (NMOSD) and MOG-IgG associated disease (MOGAD), result in a wide variety of neurological symptoms. Among the most debilitating consequences for patients is loss of visual function associated with optic neuritis (ON), a classical clinical manifestation in each of the aforementioned diseases. While one might assume that the structure-function-relationship is the same regardless of the underlying disease, it was repeatedly shown that NMOSD-patients tend to have a worse visual outcome than MOGAD-patients even with comparable loss of retinal layers. In our case NMOSD-eyes had worse high contrast visual acuity (HCVA) than the MOGAD and MS groups while low contrast visual acuity (LCVA) and mean deviation of visual fields (MD) were comparable as was the thickness of retinal layers. A possible explanation might lie in AQP4-expressing Müller-cells that are found in and around the fovea. Thus, we used a number of parameters of visual function and retinal structure as well as novel foveamorphometric parameters to investigate the association between retinal structure and visual outcome in NMOSD, MOGAD and MS. We were able to show that loss of visual function, measured as high contrast visual acuity (HCVA), low contrast visual acuity (LCVA) and mean deviation of visual fields (MD), only occurred after a significant portion of retinal layer thickness, in this case peripapillary nerve fibre layer (pRNFL) and combined ganglion-cell and inner plexiform layer (GCIP), had been lost. While this was not unique to any of the diseases, the NMOSD-patients showed a similar behaviour when using inner rim volume (IRV) as the structural parameter. Interestingly however this was not the case if the other foveamorphometric parameter, pit disk area (PDA) or major slope disk length (SDL), were used as the structural parameter. In a next step we found that especially the eyes of the NMOSD-group with history of ON showed a significant association between inner rim volume and pRNFL. Taken together these results imply the relevance of non-neuroaxonal structures as determinants of visual function in chronic inflammatory diseases of the central nervous system. For NMOSD AQP4-IgG derived damage

to foveal Müller-cells might in part explain worse visual outcome when compared to MOGAD.

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Chronisch entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind eine Gruppe in der Regel schubförmig verlaufender neurologischer Erkrankungen, welche ihre Erstmanifestation meist im relativ frühen bis mittleren Erwachsenenalter zeigen. Prinzipiell sind klinisch ein weites Spektrum fokalneurologischer Ausfälle möglich, welche häufig im Laufe der Erkrankung zunehmend kumulieren. Sensomotorische, vegetative und Fatigue-Syndrome sind hier unter anderem als behindernd anzusehen. Nicht zuletzt kann aber auch das visuelle System von Patient*innen schwer betroffen sein. Häufig erfolgt die klinische Erstmanifestation der Erkrankung sogar im Rahmen einer Neuritis des Nervus opticus (ON).

Als wichtige Vertreter dieser Gruppe von Erkrankungen sind vor allem die Multiple Sklerose (MS), die Erkrankungen des Neuromyelitis optica Spektrums (NMOSD) und die MOG-IgG assoziierte Erkrankung (MOGAD) zu nennen[1–3]. Die Diagnose der verschiedenen chronisch entzündlichen ZNS-Erkrankungen fußt sowohl auf klinischen (anhand individueller Schubereignisse), bildmorphologischen (anhand typischer cerebraler und spinaler Läsionen) und letztlich auch laborchemischen Parametern[4–6]. Während die MS hierfür vorwiegend unspezifische neuroimmunologische Parameter bietet, unterscheiden sich NMOSD und MOGAD an dieser Stelle dahingehend, dass für diese Autoantikörper definiert sind: MOG-IgG für MOGAD und AQP4-IgG für NMOSD. Insbesondere zur Abgrenzung dieser beiden Krankheitsentitäten, welche ein überlappendes klinisches Bild präsentieren, sind die jeweiligen Antikörper von großer diagnostischer Bedeutung. Hier ist jedoch zu beachten, dass, während die MOGAD quasi über einen auffälligen MOG-IgG-Titer definiert ist, auch AQP4-IgG negative Patient*innen in den aktuellen Diagnosekriterien der NMOSD ihren Platz finden[4,5].

Nicht nur zur Differentialdiagnose auch bei pathophysiologischen Überlegungen ist die Kenntnis des Zielantigens hilfreich.

Das Myelin-Oligodendrozyten-Glycoprotein als Zielantigen für MOG-IgG ist ein oligodendrozytäres Protein, welches auf der Außenmembran von Myelinscheiden im zentralen Nervensystem inklusive des Nervus opticus gefunden werden kann[3]. Bei Aquaporin-4 handelt es sich hingegen um ein astrozytär exprimiertes Wasserkanalprotein, welches jedoch auch in den meisten anderen Organsystemen zu finden ist. Der klinische

und auch morphologische Verlauf dieser Erkrankungen lässt sich mit einer Reihe an Methoden verfolgen, welche klassischerweise in der Ophthalmologie Anwendung finden. Die Messung des Hochkontrastvisus (HCVA) ist vergleichsweise aufwandsarm und generell niedrigschwellig verfügbar, stellt aber insbesondere in Kombination mit der Messung des Niedrigkontrastvisus (LCVA) eine gute Approximation der Sehleistung in zahlreichen Alltagssituationen dar. Während der Visus die Auflösung des zentralen Sehens repräsentiert, kann mithilfe einer Perimetrie die Lichtsensitivität der gesamten Retina und damit im gesamten Sehfeld des Auges beurteilt werden. Die Quantifizierung erfolgt anhand einer gesunden Referenzpopulation und sowohl eher generalisierte als auch streng regionale Sensitivitätseinbußen sind als typische Befunde zu nennen. Insbesondere im neurologischen Routinebetrieb finden visuell evozierte Potentiale (VEP) häufig ebenfalls Anwendung. Es wird die elektrische Reizleitung entlang der Sehbahn gemessen, die vorrangig genutzte P100-Latenz stellt hier die Latenz bis zum visuellen Kortex dar. Sowohl hinsichtlich der VEPs als auch der Perimetrie ist zu beachten, dass beide Verfahren auch durch Aufmerksamkeit, Mitarbeit und Tagesform des Probanden beeinflusst werden.

Eine morphologische Beurteilung des visuellen Systems wird durch die optische Kohärenztomographie (OCT) möglich gemacht[7]. Die OCT ist dem Prinzip der Sonographie weitgehend analog, die Verwendung von Licht statt Schall erlaubt jedoch drastisch höhere Auflösungen zur Darstellung mikroskopischer, beispielsweise retinaler, Strukturen. Im Kontext chronisch-entzündlicher ZNS-Erkrankungen sind vor allem die peripapilläre retinale Nervenfaserschicht (pRNFL) und die kombinierte Ganglienzell- und innere plexiforme Schicht als Marker neuroaxonaler Schäden von Interesse. Die Fovea hat als Ort des schärfsten Sehens eine besondere Relevanz. Anhand mathematischer Modellierung lässt sich die Form der Fovea aus OCT-Datensätzen rekonstruieren und bietet so eine Reihe potentiell nützlicher Parameter[8].

Insbesondere im Hinblick auf die Unterschiede in der Pathophysiologie und den klinischen Verlauf der chronisch entzündlichen Erkrankungen sind Erkenntnisse über den genauen Aufbau der Retina von Bedeutung. Müllerzellen sind retinale Astrozyten mit regulatorischen Funktionen im Bereich des Glukose-, Wasser- und Elektrolythaushalts. Es ist also wenig verwunderlich, dass in diesem Zelltyp das Wasserkanalprotein AQP4 reichlich exprimiert ist[9]. Innerhalb der Retina sind diese Müllerzellen insbesondere im Bereich der Fovea centralis nachzuweisen, was a priori die Möglichkeit einer fovealen Dysfunktion impliziert. Diese AQP4-IgG vermittelte Astrozytopathie steht im klaren Kontrast

zu MOGAD, welches, anhand des Zielantigens verständlich, primär zu einer Demyelinisierung führt, nicht unähnlich der MS[10].

Auch wenn sich die chronisch entzündlichen Erkrankungen vom prinzipiellen klinischen Bild sehr ähneln und alle letztendlich in der Kumulation neuroaxonaler Schäden in der Retina resultieren, ergeben sich doch deutliche Unterschiede insbesondere im langfristigen visuellen Outcome. Im Vergleich mit MOGAD und MS führen ON im Rahmen einer NMOSD nämlich insgesamt zu schwerwiegenderen visuellen Funktionseinschränkungen[11]. Gleichzeitig ließ sich aber kein signifikantes Mehr hinsichtlich des Ausmaßes neuroaxonaler Schäden in NMOSD finden, welche eine solche Diskrepanz erklären könnte. Inwiefern AQP4-IgG vermittelte Schäden und Funktionsverluste von Müllerzellen in und um die Fovea centralis dies erklären können, ist bis dato unklar.

Die vorliegende Arbeit zielte darauf ab, die Zusammenhänge zwischen visueller Funktionseinschränkung und neuroaxonalen Schäden und fovealer Strukturveränderungen in AQP4-IgG positiver NMOSD zu untersuchen und mit MOGAD und MS zu vergleichen.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Wir führten eine monozentrische Querschnittsstudie durch: Hierfür analysierten wir retrospektiv Daten aus laufenden Kohortenstudien von Patient*innen mit chronisch entzündlichen ZNS-Erkrankungen, aktuell zusammengeführt im „Berlin registry of neuroimmunological entities“ (BERLImmun)[12]. Einschlusskriterien waren AQP4-IgG oder MOG-IgG-Seropositivität in einem zellbasierten Assay (CBA) (AQP4-IgG: CBA, Euroimmun, Lübeck, Deutschland; MOG-IgG: MOG IFT, Euroimmun, Laboratory Stöcker, Deutschland; Molecular Neuroimmunology Group, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland)[13–15] oder die Diagnose einer schubförmig remittierenden multiplen Sklerose, außerdem wurden gesunde Kontrollen miteingeschlossen. Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 18 beziehungsweise über 70 Jahren, die Diagnose einer anderen relevanten ophthalmologischen Pathologie wie beispielsweise makulärer Löcher, Amblyopie, Glaukom, Hyperopie oder Myopie von mehr als 5 dpt sowie eine ON in den letzten 3 Monaten. Das Screening auf relevante ophthalmologische Pathologien erfolgte über Selbstauskunft der Teilnehmenden, Vorbefunde sowie Evaluierung der visuellen Studienuntersuchungen durch erfahrene Optometrist*innen. Zum Ausschluss von Glaukom erfolgte die Messung des Augeninnendrucks. Bei unklaren Befunden erfolgte eine Spaltlampenuntersuchung und ein ophthalmologisches Konsil. 28 AQP4-IgG positive NMOSD Patient*innen, 14 MOGAD-Patient*innen, 29 MS-Patient*innen und 14 gesunde Kontrollen wurden eingeschlossen. Alle NMOSD- und MS-Patient*innen erfüllten zum Zeitpunkt des Einschlusses die Diagnosekriterien für NMOSD respektive MS[4,6]. Von den 14 MOGAD-Patient*innen erfüllten 5 die Kriterien für eine AQP4-IgG-negative NMOSD[4]. Von jeder Patient*in oder Kontrolle wurden jeweils beide Augen eingeschlossen, unabhängig ob in dem Auge bereits eine ON vorangegangen war oder nicht, mit Ausnahme von je zwei Augen der NMOSD- und MOGAD-Gruppe, welche aufgrund anderer okulärer Pathologien ausgeschlossen wurden. In der MS-Gruppe erfolgte keine systematische Testung auf das Vorhandensein von AQP4- oder MOG-IgG. Alle Patient*innen wurden anhand der expanded disability status scale (EDSS) evaluiert.

2.2 Datenerfassung

Alle Patient*innen und Kontrollen wurden einer optischen Kohärenztomographie mit dem Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) mit automatischem Positionierungssystem unterzogen. Die Dicke der pRNFL wurde in einem 3,5 mm Ring-scan um die Papille entsprechend der automatischen Positionierung durch das Gerät gemessen. Die Dicke der GCIP wurde anhand des Makulavolumens in einem 6 mm durchmessenden Zylinders mit Zentrum auf der Fovea bestimmt. Die Segmentierung der pRNFL erfolgte bei den Ringscans automatisch durch die geräteeigene Software (Heidelberg Eye Explorer Version 6.3). Die automatische Segmentierung der Makulavolumina erfolgte mit der SAMIRIX-pipeline[16] basierend auf OCTLayerSegmentation[17], Teil von AURA Tools auf NITRC (https://www.nitrc.org/projects/aura_tools/). Die Scanqualität und automatische Segmentierung wurde durch zwei Bewerter überprüft[18,19] und wenn nötig die Segmentierung korrigiert. Die Bewerter waren zum Zeitpunkt der Überprüfung hinsichtlich klinischer Daten und visueller Funktionsparameter verblindet. Auf Basis der korrigierten Makulavolumina wurden mittels Foveamorphometrie[8] foveale Formparameter modelliert. Zur weiteren Analyse nutzten wir eine Reihe an Parametern, welche in einer vorangegangenen Arbeit zur fovealen Parametern in NMOSD und MS eine Unterscheidung zwischen MS und NMOSD ermöglicht hatten: das inner rim volume (IRV), die major slope disk length (SDL) und die pit flat disk area (PDA)[20]. Das IRV ist als das Volumen zwischen innerer Grenzmembran und Bruchschens Membran in einem 1mm durchmessenden Ring um das Zentrum der Fovea definiert. Bildet man aus den Punkten mit der jeweils höchsten Steigung entlang der fovealen Grube eine gedachte Fläche, so stellt die SDL die längere der beiden Achsen dieser gedachten Struktur dar. Die PDA stellt die Oberfläche der Fovea dar, welche jeweils durch Punkte begrenzt wird, an denen die „Foveawände“ eine bestimmte, willkürlich mit 8 μm festgelegte Höhe nicht überschreiten (also retinale Dicke – zentrale foveale Dicke < 8 μm). Somit lässt sich vorstellen, dass diese Fläche bei einer „flacheren“ Fovea mit langsameren Anstieg der Wände größer ausfällt.

Wir verzichteten aufgrund der zu erwartenden mathematischen Abhängigkeit von der PDA darauf, den Durchmesser der pit flat disk, welcher in der genannten Arbeit ebenfalls als zwischen NMOSD und MS diskriminierender Parameter genannt wurde, separat in

den Analysen zu verwenden. Zu beachten ist zudem, dass die PDA und SDL im Gegensatz zu den anderen retinalen Strukturparametern inklusive des IRV in pathologischen Fällen größer als in den gesunden Probanden ausfällt[20].

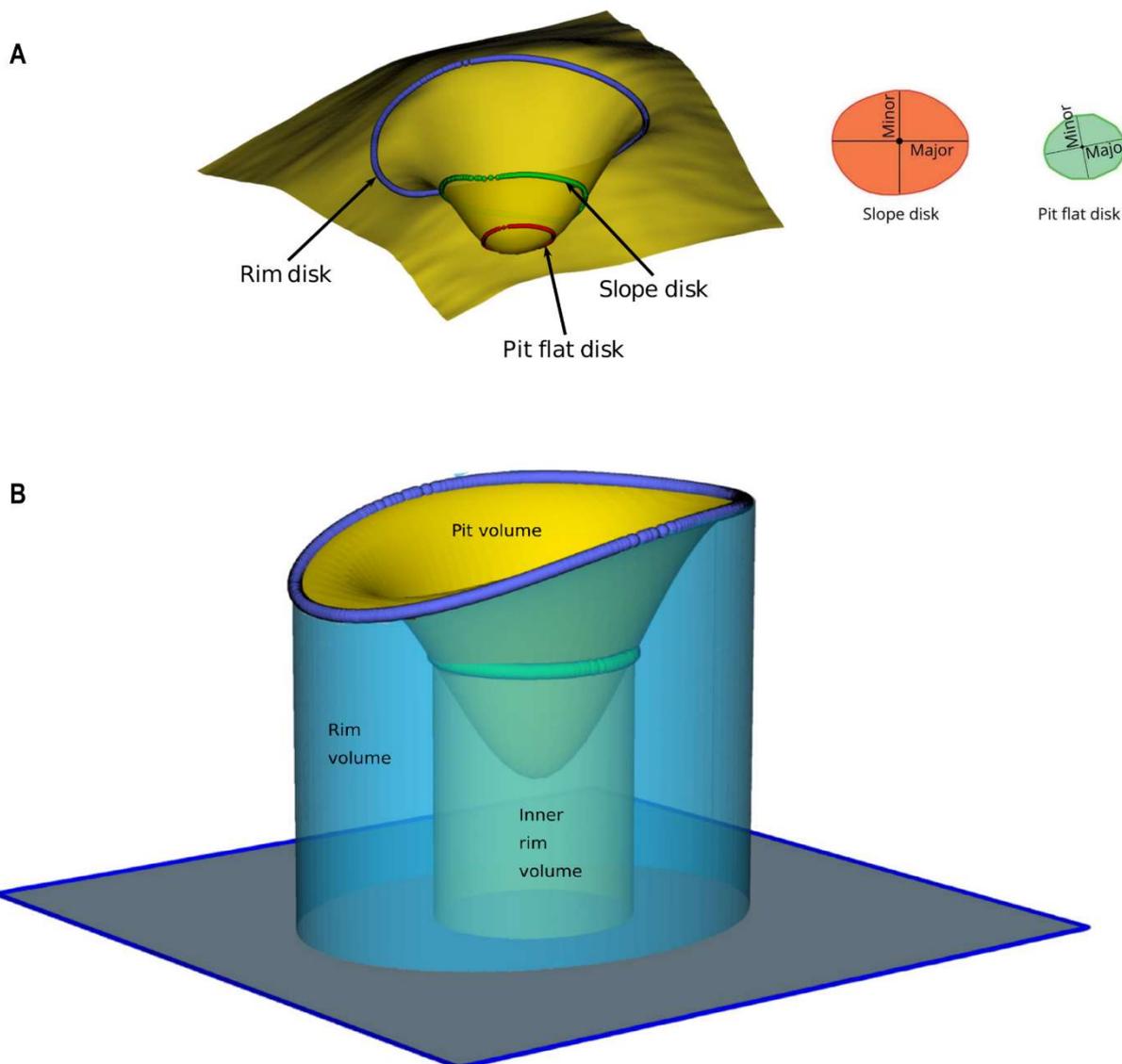


Abbildung 1: Illustration foveamorphometrischer Parameter

Legende: 3D-Modell der Fovea mit Markierung relevanter fovealer Landmarken zur Definierung foveamorphometrischer Parameter. Adaptiert nach Lin et al. 2022 mit freundlicher Genehmigung vom Elsevier-Verlag und Motamedi et al. 2020[20,21]

Alle Patient*innen und Kontrollen wurden monokulären Sehtests für jeweils beide Augen unterzogen. Der korrigierte Visus wurde mit hintergrundbeleuchteten Early Treatment Di-

abetic Retinopathy Study (ETDRS) Tafeln auf eine Entfernung von 4 m für den Hochkontrastvisus (HCVA) und mit Sloan 2,5% Kontrasttafeln auf eine Entfernung von 2 m für Niedrigkontrastvisus (LCVA) (Precision Vision, La Salle, IL, USA) gemessen. Für den HCVA wurde die Entfernung schrittweise auf bis zu 0,5 m reduziert, falls ein Patient nicht in der Lage war, die Buchstaben auf 4 m Entfernung zu erkennen; für den LCVA wurde die Entfernung von 2 m nicht verändert. Die Messung des Visus erfolgte als Dezimalvisus, welcher dann zum Logarithmus des minimum angle of resolution (logMAR) umgerechnet wurde. Der schlechtestmögliche logMAR war 1,9, Augen, die diesen Wert nicht erreichen konnten, wurde kein Ersatzwert zugeordnet und die Augen für die jeweilige Untersuchung ausgeschlossen. Die Gesichtsfeldperimetrie erfolgte unter Visuskorrektur in einem 30-2 Feld mit einem Heidelberg Edge Perimeter (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) in einem abgedunkelten Raum mit dem SAP-III 30-2 ASTA Protokoll. Die Auswertung der Perimetrie erfolgte als mittlerer Defekt (MD). VEPs wurden mithilfe eines RETI-port/scan 21-Geräts (Roland Consult GmbH, Brandenburg) gemäß dem 10-20-System unter standardisierten Lichtverhältnissen und optimal korrigiertem Visus abgeleitet.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse und graphische Darstellung erfolgte mit R Version 3.5.3[22] mithilfe der Pakete ggplot2[23], lme4[24] und MuMIn[25]. Ein Wert von $p < 0,05$ wurde als Signifikanzlevel festgelegt. Die initialen Gruppenvergleiche erfolgten für die kategorialen Variablen mit dem exakten Test nach Fisher. Für die kontinuierlichen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

In einem ersten Schritt untersuchten wir den Zusammenhang zwischen unseren visuellen Funktionsparametern und der RNFL und GCIP als klassischen retinalen Strukturparametern. Da zwischen den beiden Augen eines Probanden stets eine Korrelation anzunehmen ist, nutzten wir hier und in den weiteren Analysen linear gemischte Modelle, da dieser Korrelation auf diese Weise als Zufallseffekt in den Modellen Rechnung getragen werden konnte. Die initiale Inspektion der korrespondierenden Diagramme zeigte, dass aber am ehesten nicht von einem linearen Abfall entlang des Spektrums retinaler Schichtdicken auszugehen war; viel mehr schienen HCVA, LCVA und MD zunächst über weite Strecken konstant zu bleiben und erst nach Erreichen einer kritischen Mindestschichtdicke rapide schlechter zu werden. Um die Modelle diesem Umstand anzupassen, bedien-

ten wir uns linearer splines. Spline-Modelle ermöglichen, einen „Knotenpunkt“ festzusetzen, sodass Veränderungen des Modells in einzelnen Intervallen modelliert werden. Auch in anderen Studien, welche den Zusammenhang zwischen retinalen Strukturen und visueller Leistungsfähigkeiten untersucht hatten, war dieses Phänomen beschrieben worden. In diesen Fällen war der Umschlagpunkt jeweils im Bereich zwischen 50 μm und 75 μm identifiziert worden[26–30]. Gemäß subjektiv visueller Einschätzung unserer Diagramme erschien am ehesten ein Festsetzen des Knotenpunkts bei 60 μm RNFL beziehungsweise GCIP angebracht. Um ein mögliches Bias durch die weitgehend willkürliche Platzierung des Knotens zu minimieren, führten wir eine Sensitivitätsanalyse für eine Platzierung des Knotens bei 75 μm durch, welche jedoch bis auf geringe Änderungen der Effektgrößen keinen Effekt auf die Ergebnisse ergab, sodass wir uns entschieden mit dem Knoten bei 60 μm fortzufahren. Hier ergab sich jedoch das Problem, dass in unseren Daten lediglich 3 Augen der MS-Gruppe eine RNFL unterhalb dieses Niveaus aufwiesen. Wir entschlossen uns daher die MS-Augen in diesem Bereich für die Untersuchung auszuschließen. Der oben genannte Effekt schien sich nicht im Verhältnis zwischen P100-Latenz und retinaler Schichtdicke zu zeigen, sodass wir in diesem Fall reguläre lineare gemischte Modelle ohne spline anwandten. Um direkt einzuschätzen, inwiefern zwischen den einzelnen Krankheitsgruppen ein signifikanter Unterschied im Abfall visueller Funktion vorlag, ergänzten wir die Modelle außerdem um die Diagnose als Interaktionseffekt. In einem nächsten Schritt wandten wir uns den fovealen Strukturparametern zu und untersuchten die Assoziation mit unseren visuellen Parametern. Hierfür wurden ebenfalls linear gemischte Modelle genutzt. Im Hinblick auf das IRV wurde analog vorgegangen und lineare Splines angewendet. Der Knoten wurde, ebenfalls auf Basis visueller Einschätzung, bei 0,1 mm^3 platziert. Die PDA und SDL hingegen zeigten kein Verhalten, welches ein spline-Modell nötig machen würde. Im Gegenteil schienen insbesondere bei der NMOSD-Gruppe die Assoziation dieser beiden Parameter ungeachtet mathematisch signifikanter Zusammenhänge weitgehend abhängig von einzelnen Augen, welche über die gesamte Streuweite von PDA und SDL jeweils schlechte visuelle Funktion aufwiesen. Wir identifizierten daher das IRV als insgesamt vielversprechendsten Parameter: In einem letzten Schritt analysierten wir die Assoziation des IRV mit der pRNFL zunächst jeweils in allen Augen der einzelnen Gruppen gemeinsam. Bei näherer Inspektion der korrespondierenden Streudiagramme präsentierten jedoch die Augen mit Zustand nach ON ein

deutlich unterschiedliches Verhalten von den Augen ohne Zustand nach ON, sodass wir eine getrennte Analyse ergänzten.

Da eine signifikante Geschlechterdifferenz insbesondere zwischen der NMOSD und MOGAD-Gruppe bestand und geschlechterspezifische Unterschiede in fovealer Dicke beschrieben sind[31], wurden IRV-abhängige Analysen auch für lediglich die Augen von Probandinnen durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Kohortencharakteristika

Wir untersuchten im Zuge dieser Studie 54 Augen von AQP4-IgG seropositiven NMOSD-Patient*innen, 26 Augen von 14 MOGAD-Patient*innen, 58 Augen von 29 MS-Patient*innen und 28 Augen von 14 gesunden Kontrollen. Die Kohortencharakteristika lassen sich aus Tabelle 1 der Publikation[32] entnehmen. Zusammenfassend zeigten sich Unterschiede insbesondere zwischen der NMOSD- und MS-Gruppe: Die MS-Gruppe war signifikant jünger, gemessen am EDSS und VFS geringer betroffen und hatte je Auge weniger ON erlitten. Der Hauptunterschied zwischen der NMOSD- und MOGAD-Gruppe bestand im signifikant geringeren Anteil von Frauen in letzterer, außerdem zeigten sich auch EDSS und VSF der MOGAD-Patient*innen tendenziell etwas besser.

3.2 Gruppenvergleiche

Kurz zusammengefasst zeigten die initialen Gruppenvergleiche hinsichtlich der „regulären Parameter“, dass sich die Augen der NMOSD-Gruppe, welche keine ON erlitten hatten, weitestgehend nicht von den entsprechenden Augen der MOGAD- oder MS-Gruppe unterschieden. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollen unterschieden sich diese NMOSD-Augen lediglich bei der GCIP signifikant. Ein Trend zu schlechterer HCVA im Vergleich zur MS-Gruppe bestand ebenfalls.

Die Augen der NMOSD-Gruppe mit Zustand nach ON hingegen präsentierten sich erwartungsgemäß durchweg signifikant schlechter als die Kontrollgruppe. Im Vergleich zur MOGAD- und MS-Gruppe war die HCVA der NMOSD-Augen reduziert, während aber insbesondere zwischen MOGAD und NMOSD kein Unterschied hinsichtlich LCVA, MD und P100-Latenz bestand. Auch präsentierten sich zwischen der NMOSD- und MOGAD-Gruppe keine Unterschiede hinsichtlich der pRNFL und GCIP.

Die einzelnen fovealen Parameter zeigten ein weitgehend einheitliches Bild mit signifikanten Unterschieden zwischen NMOSD und MOGAD beziehungsweise MS auch ohne ON, welche sich in den ON-Gruppen hauptsächlich beim IRV zumindest im Trend fortsetzten. Zu beachten ist, dass sich die NMOSD-Augen weder mit noch ohne Zustand nach ON signifikant unterschiedlich von der Kontrollgruppe zeigten.

Ergebnisse

	AQP4-IgG+		MOG-IgG+		MS		HC	AQP4-IgG+-nON vs. MOG-IgG+-nON	AQP4-IgG+-nON vs. MS-nON	AQP4-IgG+-nON vs. HC	AQP4-IgG+-ON vs. MOG-IgG+-ON	AQP4-ON vs. MS-ON	AQP4-IgG+-ON vs. HC	
	nON	ON	nON	ON	nON	ON	-							
	Mittelwert (SD)							p-Wert						
HCVA [log-MAR]	-0,09 (0,11)	0,33 (0,59)	-0,11 (0,15)	-0,10 (0,13)	-0,13 (0,11)	-0,004 (0,36)	-0,13 (0,09)	0,46	0,07	0,21	0,004	0,013	<0,001	
LCVA [log-MAR]	0,29 (0,17)	0,85 (0,68)	0,25 (0,19)	0,65 (0,70)	0,31 (0,23)	0,48 (0,34)	0,26 (0,14)	0,59	0,69	0,36	0,15	0,07	<0,001	
MD [dB]	-0,95 (2,36)	-9,76 (10,60)	-0,27 (0,85)	-6,10 (5,83)	-1,05 (1,41)	-2,78 (5,63)	-0,30 (1,05)	0,26	0,30	0,24	0,59	0,08	<0,001	
P100-Latenz [ms]	110 (7,23)	119 (14,10)	112 (6,25)	132 (24,8)	114 (12,4)	120 (12,8)	111 (5,04)	0,31	0,23	0,37	0,17	0,73	0,04	
pRNFL [µm]	94,9 (11,5)	59,5 (23,4)	98,5 (13,0)	51,7 (13,5)	91,1 (11,9)	74,4 (15,6)	96,4 (10,1)	0,49	0,11	0,57	0,39	0,01	<0,001	
GCIP [µm]	65,6 (7,15)	51,7 (9,95)	69,2 (4,63)	50,6 (7,84)	66,6 (7,44)	56,0 (7,22)	68,7 (4,83)	0,11	0,72	0,03	0,61	0,13	<0,001	
Inner rim volume [mm³]	0,090 (0,015)	0,090 (0,022)	0,107 (0,024)	0,096 (0,012)	0,111 (0,018)	0,098 (0,016)	0,096 (0,021)	0,06	<0,001	0,25	0,051	0,02	0,19	
Pit disk area [mm²]	0,050 (0,048)	0,059 (0,046)	0,036 (0,013)	0,043 (0,022)	0,035 (0,018)	0,040 (0,012)	0,043 (0,014)	0,006	<0,001	0,13	0,11	0,13	0,37	
Major slope disk length [µm]	89,5 (31,2)	84,9 (31,6)	67,6 (29,1)	67,7 (20,7)	58,0 (22,9)	72,7 (27,4)	82,7 (38,3)	0,08	<0,001	0,33	0,10	0,12	0,70	

Tabelle 1: Gruppenvergleich visueller und struktureller Parameter

Legende: AQP4-IgG+: Aquaporin4-IgG seropositive Patient*innen; MOG-IgG+: Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein-IgG seropositive Patient*innen; MS: Multiple Sklerose; HC: Gesunde Kontrollen; nON: Augen ohne Z.n. Optikusneuritis; ON: Augen mit Z.n. Optikusneuritis; SD: Standardabweichung; HCVA: Hochkontrastvisus; LCVA: Niedrigkontrastvisus; MD: Mittlerer Defekt retinaler Lichtempfindlichkeit; pRNFL: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; GCIP: Ganglionzell und innere plexiforme Schicht. Teststatistiken mithilfe Mann-Whitney-U-Test ermittelt; signifikante Ergebnisse sind **fett** gedruckt. Modifiziert nach Gigengack et al.[32]

Wurden nur Augen von Patientinnen in Betracht gezogen, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im IRV von NMOSD-ON-Augen und MOGAD-ON-Augen ($p = 0,28$).

Weitere Details können Tabelle 1 entnommen werden.

3.3 Assoziation von visuellen und strukturellen Parametern

In den linearen spline-Modellen, welche HCVA, LCVA und MD mit der pRNFL und GCIP in Beziehung setzten, zeigte sich über dem Knoten bei 60 μm ein weitgehend einheitliches Bild ohne eine signifikante Assoziation zwischen den Funktions- und Strukturparametern bis auf eine Korrelation von LCVA und pRNFL in MS-Augen mit sehr geringer Effektgröße. Ab 60 μm Schichtdicke von pRNFL beziehungsweise GCIP kam es jedoch in allen Krankheitsgruppen zu einem raschen und signifikanten Verfall der jeweiligen visuellen Funktionsparameter. Eine Ausnahme bildet hier die MS-Gruppe hinsichtlich der pRNFL, da sie, wie weiter oben erläutert, aufgrund mangelnder Fallzahl nicht in diese Analyse miteinbezogen wurde.

Die HCVA der NMOSD-Gruppe zeigte einen besonders steilen Abfall in Bezug auf den Verlust von pRNFL und GCIP, welcher auch signifikant stärker war als in der MOGAD-Gruppe. Dieser Unterschied zeigte sich, wenn auch in geringerer Effektstärke, ebenso für die Verschlechterung der MD nach Verlust von pRNFL von NMOSD- und MOGAD-Augen, während die LCVA der beiden Gruppen mit derselben Geschwindigkeit abzunehmen schien. Im Gegensatz zur MOGAD schien ein Verlust von GCIP-Schichtdicke den gleichen Effekt auf visuelle Funktionsparameter in NMOSD und MS zu haben. Hier ist jedoch zu beachten, dass die Assoziation zwischen GCIP und visuellen Funktionsparametern in der MS-Gruppe durch ein einziges Auge beeinflusst wird, welches im Vergleich zu den anderen MS-Augen in den visuellen Tests außergewöhnlich schlecht abschnitt. Dieses Auge gehört zu einer Patient*in, welche eine einzelne klinisch abgrenzbare ON in

diesem Auge erlitt, die aber zu massiven visuellen Einbußen dessen führte. Würde man dieses Auge aus der Analyse ausschließen, läge ein Trend zu einem stärkeren Verlust an HCVA in NMOSD verglichen mit MS-Augen vor (Beta = 0,022 SE = 0,012; p = 0,07). Die Assoziation der retinalen Strukturparameter mit der P100-Latenz wurde ohne Zuhilfenahme von Splines modelliert. Hier zeigte sich eine signifikante Assoziation mit pRNFL beziehungsweise GCIP für alle Krankheitsgruppen. Auch wenn die Effektgröße bei den MOGAD-Augen deutlich größer schien, unterschied sie sich nicht signifikant von den NMOSD-Augen. Auch gab es keinen Unterschied zwischen NMOSD und MS hinsichtlich der Assoziation von P100-Latenz und pRNFL beziehungsweise GCIP.

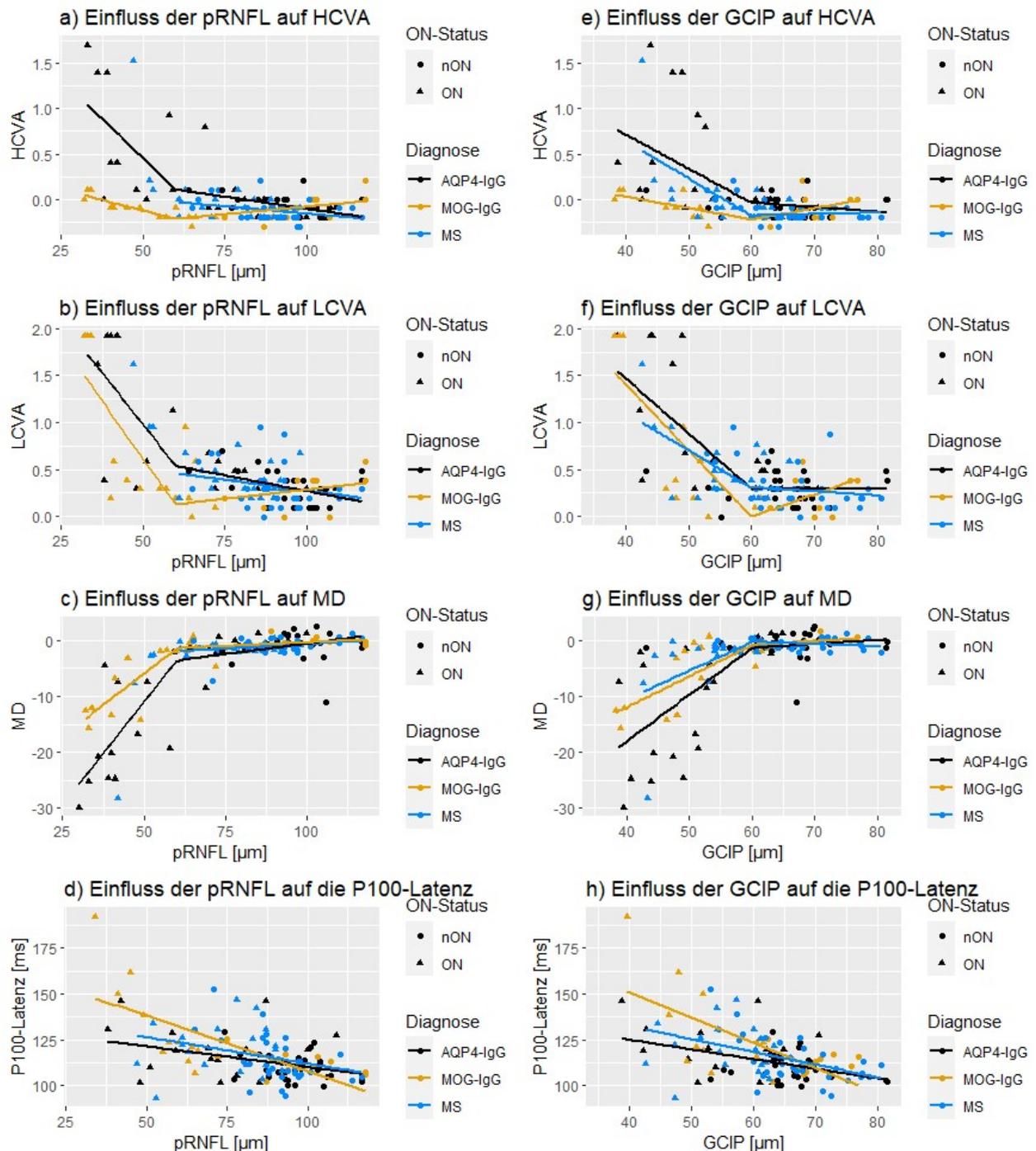


Abbildung 2: Struktur-Funktions-Modelle

Legende: Assoziation zwischen visuellen Funktionsparametern und pRNFL bzw. GCIP in linearen gemischten spline-Modellen. Knoten nach visueller Einschätzung bei 60 μm . MS-Augen für pRNFL < 60 μm aufgrund geringer Fallzahl nicht in Modelle aufgenommen. AQP4-IgG+: Augen Aquaporin4-IgG seropositiver Patient*innen; MOG-IgG+: Augen Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein-IgG seropositiver Patient*innen; MS: Augen der multiple Sklerose-Patient*innen; nON: Augen ohne Z.n. Optikusneuritis; ON: Augen mit Z.n. Optikusneuritis; HCVA: Hochkontrastvisus; LCVA: Niedrigkontrastvisus; MD: Mittlerer Defekt retinaler Lichtempfindlichkeit; pRNFL: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; GCIP: Ganglionzell und innere plexiforme Schicht. Modifiziert nach Gigengack et al.[32]

Ergebnisse

	AQP4-IgG+		MOG-IgG+		MS		Interaktion AQP4-IgG+ vs. MOG- IgG+		Interaktion AQP4-IgG+ vs. MS	
	Beta (SE)	p-Wert	Beta (SE)	p-Wert	Beta (SE)	p-Wert	Beta (SE)	p-Wert	Beta (SE)	p-Wert
pRNFL [µm]										
HCVA [logMAR]	-0,039 (0,007)	<0,001	-0,007 (0,003)	0,02	-	-	0,033 (0,008)	<0,001	-	
LCVA [logMAR]	-0,044 (0,008)	<0,001	-0,046 (0,009)	<0,001	-	-	-0,002 (0,012)	0,89	-	-
MD [dB]	0,762 (0,097)	<0,001	0,449 (0,063)	<0,001	-	-	-0,317 (0,129)	0,02	-	-
P100- Latenz [ms]	-0,291 (0,079)	<0,001	-0,515 (0,132)	<0,001	-0,273 (0,112)	0,02	-0,225 (0,141)	0,11	-0,009 (0,137)	0,95
GCIP [µm]										
HCVA [log- MAR]	-0,037 (0,009)	<0,001	-0,011 (0,004)	0,003	-0,042 (0,007)	<0,001	0,025 (0,012)	0,04	-0,010 (0,012)	0,44
LCVA [logMAR]	-0,065 (0,010)	<0,001	-0,068 (0,012)	<0,001	-0,041 (0,010)	<0,001	0,004 (0,016)	0,81	0,023 (0,014)	0,10
MD [dB]	0,835 (0,151)	<0,001	0,571 (0,111)	<0,001	0,515 (0,106)	<0,001	-0,270 (0,224)	0,23	-0,302 (0,200)	0,13
P100- Latenz [µm]	-0,610 (0,175)	0,001	-1,166 (0,308)	0,001	-0,662 (0,188)	<0,001	-0,563 (0,326)	0,09	-0,081 (0,262)	0,76

Tabelle 2: Struktur-Funktions-Assoziation

Legende: Assoziation zwischen visuellen Funktionsparametern und pRNFL bzw. GCIP in linearen gemischten spline-Modellen. Hier dargestellte Daten entsprechen für HCVA, LCVA und MD den Modellen unter dem Knotenpunkt von 60 μm . MS-Augen für pRNFL aufgrund geringer Fallzahl nicht aufgeführt. Im Fall der P100-Latenz entsprechen die Daten dem Modell für das gesamte Wertespektrum AQP4-IgG+: Augen Aquaporin4-IgG seropositiver Patient*innen; MOG-IgG+: Augen Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein-IgG seropositiver Patient*innen; MS: Augen der multiple Sklerose-Patient*innen; SE: Standardfehler; HCVA: Hochkontrastvisus; LCVA: Niedrigkontrastvisus; MD: Mittlerer Defekt retinaler Lichtempfindlichkeit; pRNFL: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; GCIP: Ganglionzell und innere plexiforme Schicht. signifikante Ergebnisse sind **fett** gedruckt. Modifiziert nach Gigengack et al.[32].

In einem nächsten Schritt wurde für die fovealen Parameter analog vorgegangen. Die Spline-Modelle für das IRV erbrachten über dem Knoten bei 0,1 mm^3 für keine der Patient*innengruppen eine signifikante Assoziation. Unter dem Knotenpunkt unterschied sich das Verhalten der einzelnen Gruppen jedoch teils deutlich. Das IRV der NMOSD-Gruppe korrelierte mit der LCVA und MD sowie im Trend auch mit der HCVA, während die MOGAD-Gruppe keinerlei Assoziation oder erkennbares Muster für diese Werte präsentierte. Die MS-Augen boten hier lediglich eine signifikante Assoziation des IRV mit der HCVA. Erneut sollte hier beachtet werden, dass diese lediglich vom zuvor beschriebenen Ausreißer gestützt wurde. Unter Ausschluss dessen zeigte sich hier ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen visueller Funktion und IRV. Bei der Analyse der PDA, welche wie die der SDL ohne Splines erfolgte, zeigte sich ein sehr ähnliches Bild: Die visuellen Funktionsparameter zeigten sich bei den NMOSD-Augen durchweg mit der PDA assoziiert, wobei die MOGAD-Gruppe hier auch Korrelation der PDA mit MD und P100-Latenz bot. Im Gegensatz dazu zeigte sich aber weder bei der NMOSD- noch bei der MOGAD-Gruppe ein signifikantes Verhältnis zwischen SDL und visuellen Funktionsparametern. Lediglich die HCVA der MS-Augen korrelierte hier signifikant. Für das IRV wurde erneut eine Subgruppenanalyse lediglich von Augen lediglich weiblicher Probanden durchgeführt: Die Ergebnisse zeigten sich analog mit signifikanter Assoziation von LCVA (Beta = -20,70 SE = 7,82; $p = 0,01$) und MD (Beta = 242,03 SE = 116,47; $p = 0,04$) und im Trend HCVA (Beta = -12,27 SE = 6,11; $p = 0,051$) nur in der NMOSD-Gruppe. Hier ist zu beachten, dass, auch wenn die PDA-Modelle prinzipiell signifikante Ergebnisse lieferten, die entsprechenden Diagramme am ehesten eine Verteilung der pathologischen Augen über das gesamte Wertespektrum der PDA präsentierten. Das IRV hingegen ähnelte in der Verteilung der Messpunkte viel mehr dem Verhältnis der visuellen Funktion zu den regulären retinalen Strukturparametern.

Ergebnisse

	AQP4-IgG+		MOG-IgG+		MS	
IRV [mm ³]	Beta (SE)	p-Wert	Beta (SE)	p-Wert	Beta (SE)	p-Wert
HCVA [logMAR]	-11,14 (6,24)	0,08	-2,70 (3,80)	0,48	-11,29 (4,86)	0,03
LCVA [logMAR]	-20,55 (7,72)	0,01	10,43 (16,34)	0,53	-3,90 (5,93)	0,52
MD [dB]	275,26 (123,10)	0,03	-172,49 (152,02)	0,27	92,40 (75,03)	0,23
P100-Latenz [ms]	-4,04 (105,06)	0,97	-509,22 (257,46)	0,06	-108,36 (112,97)	0,35
PDA [mm ²]	Beta (SE)	p-Wert	Beta (SE)	p-Wert	Beta (SE)	p-Wert
HCVA [logMAR]	7,06 (2,21)	0,003	1,32 (1,25)	0,31	2,69 (2,13)	0,21
LCVA [logMAR]	10,96 (2,35)	<0,001	4,87 (5,75)	0,41	5,34 (2,45)	0,03
MD [dB]	-146,92 (42,68)	0,001	-154,42 (46,17)	0,004	-31,52 (32,52)	0,34
P100-Latenz [µm]	193,90 (109,94)	0,08	516,15 (225,40)	0,04	-99,18 (114,21)	0,39
SDL [µm]	Beta (SE)	p-Wert	Beta (SE)	p-Wert	Beta (SE)	p-Wert
HCVA [logMAR]	0,002 (0,002)	0,50	-0,001 (0,001)	0,32	0,003 (0,001)	0,02
LCVA [logMAR]	0,003 (0,002)	0,20	-0,003 (0,006)	0,60	0,003 (0,002)	0,10
MD [dB]	-0,051 (0,041)	0,23	0,04 (0,05)	0,43	-0,016 (0,021)	0,44
P100-Latenz [µm]	-0,003 (0,061)	0,96	-0,04 (0,20)	0,83	-0,018 (0,079)	0,82

Tabelle 3: Fovea-Funktions-Assoziation

Legende: Assoziation zwischen visuellen Funktionsparametern und IRV in linearen gemischten spline-Modellen sowie PDA und SDL in linear gemischten Modellen. Hier dargestellte Daten entsprechen für HCVA, LCVA und MD im Falle der IRV den Modellen unter dem Knotenpunkt von $0,1 \text{ mm}^3$. Für alle anderen Modelle entsprechen die Daten dem dem gesamten Wertespektrum AQP4-IgG+: Augen Aquaporin4-IgG seropositiver Patient*innen; MOG-IgG+: Augen Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein-IgG seropositiver Patient*innen; MS: Augen der multiple Sklerose-Patient*innen; SE: Standardfehler; HCVA: Hochkontrastvisus; LCVA: Niedrigkontrastvisus; MD: Mittlerer Defekt retinaler Lichtempfindlichkeit; PDA: Pit flat disk area; SDL: Major slope disk length. signifikante Ergebnisse sind **fett** gedruckt. Modifiziert nach Gigengack et al[32]

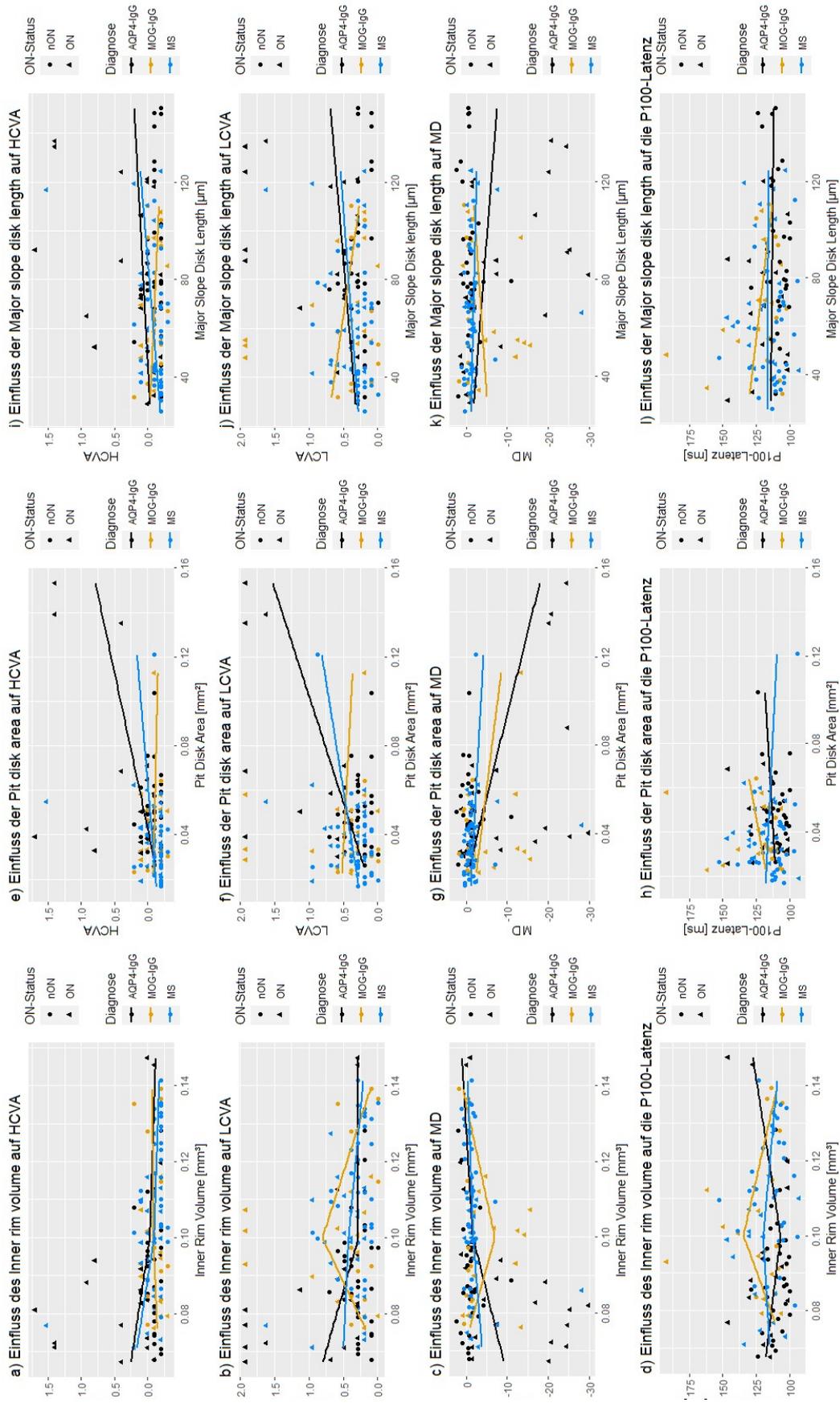


Abbildung 3: Fovea-Funktions-Modelle

Legende: Assoziation zwischen fovealen Parametern und visuellen Funktionsparametern in linearen gemischten spline-Modellen für Inner rim volume sowie linearen gemischten Modellen für Pit disk area sowie Major slope disk length. Knoten für spline-Modelle nach visueller Einschätzung bei $0,1 \text{ mm}^3$ Inner rim volume gesetzt. AQP4-IgG+: Augen Aquaporin4-IgG seropositiver Patient*innen; MOG-IgG+: Augen Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein-IgG seropositiver Patient*innen; MS: Augen der multiple Sklerose-Patient*innen; nON: Augen ohne Z.n. Optikusneuritis; ON: Augen mit Z.n. Optikusneuritis; HCVA: Hochkontrastvisus; LCVA: Niedrigkontrastvisus; MD: Mittlerer Defekt retinaler Lichtempfindlichkeit. Modifiziert aus Gigengack et al.[32]

3.4 Assoziation von inner rim volume und pRNFL

Als letzter Schritt wurde geprüft, ob auch eine Assoziation zwischen dem IRV als fovealen und der pRNFL als retinalen Marker besteht. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse ist Abbildung 4 der Publikation zu entnehmen[32]. Sowohl die NMOSD- als auch die MS-Gruppe zeigten eine signifikante Assoziation, welche jedoch im Falle der MS-Gruppe mit einem deutlich geringeren Effekt ausfiel (NMOSD: Beta = 724,92 SE = 208,93; $p = 0,001$; MS: Beta = 315,02 SE = 130,76; $p = 0,02$). Die Augen der MOGAD-Gruppe zeigten hier zumindest einen Trend zu einem ähnlichen Verhalten (Beta = 653,78 SE = 130,76; $p = 0,06$).

Eine separate Untersuchung von Augen mit Zustand nach ON präsentierte weiterhin eine signifikante Assoziation von IRV und pRNFL in der NMOSD- (Beta = 724,24 SE = 206,56; $p = 0,004$) und MS-Gruppe (Beta = 507,79 SE = 167,89; $p = 0,007$), welche sich aber nicht in der MOGAD-Gruppe finden ließ (Beta = 241,82 SE = 280,30; $p = 0,41$).

Um weitere mögliche Einflussfaktoren hinsichtlich des IRV in Betracht zu ziehen, erfolgte ein weiteres Mal eine Subgruppenanalyse für die Augen lediglich von Probandinnen, welche wiederum geringe Änderungen der Effektgröße bot. Außerdem zogen wir die Zahl der erlittenen ON pro Auge und die Krankheitsdauer als möglichen Faktor mit Effekt auf das IRV hinzu. Hier boten lediglich die Augen der MS-Gruppe eine Assoziation mit der Zahl der ON des jeweiligen Auges (Beta = -0,004 SE = 0,002; $p = 0,04$). Das IRV von keiner der Patient*innengruppen war mit der Krankheitsdauer assoziiert.

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, inwiefern Schäden an retinalen Strukturen Verluste visueller Teilfunktionen in chronisch entzündlichen, immun-mediierten Erkrankungen des zentralen Nervensystems verursachen. Hierfür analysierten wir die Assoziation klassischer Marker retinaler neuroaxonaler Schädigung, pRNFL und GCIP, sowie erstmals auch foveale Strukturmarker in Form von IRV, PDA und SDL mit HCVA, LCVA, MD und der P100-Latenz als Marker visueller Leistungsfähigkeit und stellten insbesondere die Ergebnisse von Patient*innen mit AQP4-IgG seropositiver NMOSD in Bezug zu denen mit der Diagnose einer MOGAD oder MS.

Zusammenfassend kamen wir zu folgenden Ergebnissen: Trotz vergleichbaren Ausmaßes an Schäden der retinalen Schichten boten die Augen der NMOSD-Gruppe eine schlechtere HCVA bei weitgehend identischen übrigen visuellen Funktionen. Unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose korrelierten alle untersuchten visuellen Funktionsparameter mit der pRNFL und GCIP als retinalen Strukturparametern. Hier war auffällig, dass im Fall von HCVA, LCVA und MD erst dann eine rasche Verschlechterung der visuellen Leistungsfähigkeit eintrat, wenn bereits eine kritische Schichtdicke erreicht war. Das Maß, mit dem sich die visuelle Funktion ab diesem Punkt für jeden Mikrometer zusätzlich verlorener retinaler Schichten verschlechterte, war in der NMOSD-Gruppe für die HCVA deutlich höher als in der MOGAD-Gruppe. Hinsichtlich der fovealen Marker korrelierten IRV und PDA, nicht aber die SDL mit der visuellen Funktion und hier vorrangig in der NMOSD-Gruppe. Im Gegensatz zur PDA und SDL präsentierte das IRV analog zu den retinalen Schichten einen raschen Abfall visueller Funktion erst nach Erreichen eines kritischen Werts. Als letzten Punkt zeigte sich auch, dass es im Rahmen von ON bei NMOSD und in geringerem Maße auch MS zu einer simultanen Abnahme von pRNFL und IRV kommt, welches sich in den Augen der MOGAD-Gruppe nicht beobachten ließ.

4.2 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Zahlreiche vorangegangene Arbeiten haben sich bis dato mit dem Thema visueller Störungen im Rahmen chronisch entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschäftigt.

Insbesondere das unterschiedliche klinische Outcome dieser ansonsten sehr ähnlich verlaufenden Erkrankungen ist ein häufig untersuchtes Thema. Sowohl NMOSD als auch MOGAD haben gemeinsam, dass hier im Vergleich zur MS vor allem visuelle Defizite im Vordergrund stehen, was nicht zuletzt darin begründet ist, dass es in ersteren zu vermehrten und häufiger auch bilateralen ON kommt[33]. Darüber hinaus gibt es hinsichtlich des Vergleichs des visuellen Outcomes und der Akkumulation struktureller Schäden zwischen NMOSD und MOGAD teils widersprüchliche Ergebnisse[34,35]. In diesem Fall verhielten sich visuelle Funktion und strukturelle Marker aber, anders als bei diesen vorangegangenen Arbeiten, nicht gleichsinnig: Während die Augen der NMOSD-Gruppe eine schlechtere visuelle Funktion aufwiesen, waren die neuroaxonalen Schichten, die solche Einbußen mutmaßlich erklären würden, in gleichem Maße ausgedünnt; eine Beobachtung, die auch schon in einer vorangegangenen Arbeit gemacht wurde, in der aber auch keine Assoziation zwischen retinalen Strukturen und visueller Funktion in MOGAD-Augen gezeigt werden konnte[11]. In dieser Arbeit war lediglich die HCVA gemessen worden, die beobachtete Diskrepanz präsentierte sich in allen von uns durchgeführten Sehtests aber ebenfalls hauptsächlich in der HCVA. Diesbezüglich wurde bereits gezeigt, dass die anhand der Gesichtsfeldperimetrie gemessene Lichtsensitivität retinale Strukturschäden in Augen von MOGAD-Patient*innen besser abbildet als die HCVA[29]. Andererseits wurde auch bereits gezeigt, dass AQP4-IgG-Seropositivität einen eigenständigen Faktor darstellen könnte, welcher zu einem schlechteren visuellen Outcome trotz vergleichbarer Dicke retinaler Schichten führt[36]. Hier muss aber beachtet werden, dass in dieser Studie lediglich eine dezidierte Testung auf AQP4-IgG, nicht aber MOG-IgG erfolgt war und so unklar bleibt, wie viele der AQP4-IgG-seronegativen Patient*innen eventuell MOG-IgG-seropositiv waren.

Strukturelle Redundanzen, die sicherstellen, dass ein System erst spät funktionell dekomponiert, lassen sich in biologischen Systemen häufig finden. Dieses Phänomen wurde hinsichtlich visueller Funktion beispielsweise bereits in Glaukomen beschrieben, welche, nicht unähnlich der von uns beobachteten Erkrankungen, zu retinalen Strukturschäden und entsprechenden visuellen Einbußen führen[37]. Auch für MOGAD und MS konnte ein ähnliches Verhalten gezeigt werden[26,28,29], wobei dies ähnlich wie beim Glaukom vorwiegend für die retinale Lichtsensitivität der Fall zu sein schien. In unserem Fall lässt sich dieses Verhalten für sowohl HCVA, LCVA als auch MD, nicht aber für die P100-Latenz beobachten. Wie schon zuvor angedeutet befindet sich die „kritische Masse“, ab der es zum raschen Verfall visueller Funktion kommt, in unserer Arbeit bei 60

µm. Andere Arbeiten siedelten diesen Wert zwischen 50 µm und 75 µm an, was vor dem Hintergrund unterschiedlicher Kohorten, Methodik und Gerätschaft sehr ähnlich scheint. Die Tatsache, dass dieser Umschlagspunkt in allen drei Erkrankungsgruppen identisch war, stützt die Vermutung, dass es sich hierbei um ein retinaeigenes Charakteristikum handelt, welches ungeachtet der zugrundeliegenden Pathophysiologie in Erscheinung tritt.

Eine weitere relevante Beobachtung ist, dass jenseits dieser 60 µm jeder Mikrometer retinaler Schichtdicke von NMOSD-Augen scheinbar deutlich mehr visuelle Funktion „wert“ ist als in MOGAD-Augen. Theoretische Überlegungen, dass eine AQP4-IgG getriggerte Müllerzellfunktion hierbei beteiligt sein könnten, sind durch vorangegangene Ergebnisse gut fundiert. Dass Müllerzellen durch AQP4-IgG beeinträchtigt werden, konnten sowohl in-vivo-Tiermodelle[38] als auch in-vitro-Studien an menschlichen Zellreihen[39] gezeigt werden. Darüberhinaus ließen sich anhand spezifischer b-Wellen-Amplituden in Elektoretinogrammen AQP4-IgG-seropositiver Probanden auch eine Funktionsstörung fovealer Müllerzellen nachweisen.

4.3 Interpretation der Ergebnisse

In Zusammenschau sowohl unserer als auch der Ergebnisse vorangegangener Studien zeichnet sich das Bild eines schlechteren visuellen Outcomes AQP4-IgG-seropositiver Probanden, welches jedoch nicht allein durch neuroaxonale Schäden erklärt werden kann. AQP4-IgG-Seropositivität scheint zu bewirken, dass jeder Mikrometer Retina, welcher im Laufe der Erkrankung verloren geht, größere Einbußen visueller Funktion zur Folge hat. Dieser Effekt ist in unseren Ergebnissen vor allem bei der HCVA und in etwas geringerem Maße auch der retinalen Lichtsensitivität, nicht aber bei der LCVA zu beobachten. Ein AQP4-IgG-vermittelter Verlust oder Dysfunktion von Müllerzellen könnte als „Zusatzeffekt“ hierfür verantwortlich sein und würde auch helfen zu erklären, warum ausgerechnet die HCVA allen voran betroffen zu sein scheint. Wie zuvor erwähnt, sind Müllerzellen in der menschlichen Retina vor allem in und um die Fovea angesiedelt, was allein aus anatomischer Sicht ihren Nutzen für das zentrale scharfe Sehen impliziert. Es konnte aber auch demonstriert werden, dass Müllerzellen einen direkten Einfluss auf die Intensität eines Lichtstrahls je nach seinem Einfallswinkel haben, so dass ein schräg ein-

fallender Lichtstrahl im Vergleich zu einem entlang der Zelle einfallenden Strahl abgeschwächt und damit die hohe lokale visuelle Auflösung unterstützt wird[40]. Dies würde vermuten lassen, dass die Messung der visuellen Felder als Integration zentraler und peripherer Retinaanteile weitgehend unbeeinflusst bleiben sollte. Trotzdem ließ sich aber auch ein etwas geringerer Effekt auf die retinale Lichtsensitivität zeigen. Da die Gesichtsfeldperimetrie in unserem Fall über die gesamte Retina erfolgte, welche damit auch peri-foveale Anteile im temporalen Quadranten miteinbezieht, ist jedoch ein geringer Effekt auf den mittleren Defekt plausibel. Im Rahmen unserer Datenerfassung erfolgte keine dezidierte Messung retinaler Schichtdicken und Lichtsensitivität in den einzelnen Quadranten, so dass sich dies jedoch nicht verifizieren ließ. AQP4-IgG-Seropositivität schien keinen zusätzlichen Effekt auf den Verlust des Niedrigkontrastvisus zu haben. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt darin, dass Sehen im Niedrigkontrastbereich vermehrt von Stäbchen, welche hauptsächlich in der retinalen Peripherie angesiedelt sind, abhängig ist.

Die P100-Latenz präsentierte im Vergleich zu den anderen visuellen Funktionsparametern ein grundlegend unterschiedliches Verhalten. Zum einen schien die Latenzverschlechterung im Gegensatz zu VA und MD über den gesamten Wertebereich weitgehend linear zu verlaufen. Wie zuvor erwähnt, ist eine funktionelle Dekompensation erst nach Ausschöpfung aller strukturellen Redundanzen ein Phänomen, welches auch in anderen Organsystemen des Menschen zu finden ist. Im Gegensatz zur Messung von VA und MD ist die Messung von Leitungslatenzen aber objektiv. Somit können sich auch geringe Verluste an retinalen Strukturen in Latenzverlängerungen abbilden, ohne dass es zu diesem Zeitpunkt schon zu subjektiven oder mittels VA oder MD messbaren Einschränkungen der visuellen Leistungsfähigkeit kommt. Zum anderen präsentierte die P100-Latenz auch entgegen der anderen visuellen Funktionsparameter eine tendenziell raschere Verschlechterung in MOGAD-Augen im Vergleich zu NMOSD-Augen, wobei dies jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichen konnte. Prinzipiell ist dies aber vor dem Hintergrund der MOG-IgG-bedingten primär demyelinisierenden Pathophysiologie durchaus plausibel.

Ähnlich dem Verhältnis visueller Funktion zu den retinalen Schichten führte auch das IRV zu einer raschen Verschlechterung nach Erreichen eines Volumens unter $0,1 \text{ mm}^3$.

Hier präsentiert sich am deutlichsten der Unterschied zwischen MOGAD- und NMOSD-Augen; erstere präsentieren auch unter diesem Niveau keinen erkennbaren Zusammen-

hang zwischen IRV und visueller Funktion, während das IRV in NMOSD-Augen eine ähnliche Wirkung auf die visuelle Funktion wie die neuroaxonalen Schichten zu haben schien. Während wir aber zuvor festgestellt hatten, dass insbesondere im Bereich des HCVA ein Unterschied zwischen NMOSD und MOGAD besteht, zeigte sich der statistische Zusammenhang zwischen HCVA und IRV letztlich nicht signifikant. Dies widerspricht unseren zuvor geäußerten theoretischen Überlegungen hinsichtlich der Abhängigkeit bestimmter visueller Funktionsparameter von entsprechenden retinalen Systemen, auf deren Basis eine foveale Beteiligung bei der NMOSD postuliert wurde. Hier liegt das Problem vermutlich darin, das IRV als direkte Approximation der Müllerzellfunktion zu sehen; vielmehr muss angenommen werden, dass das IRV letztlich abseits der Müllerzellen auch von einer Vielzahl anderer anatomischen und funktionellen Systemen beeinflusst wird, welche im Rahmen dieser Arbeit nicht in Betracht gezogen wurden. An dieser Stelle muss auch in Betracht gezogen werden, inwiefern, das IRV ein unterschiedliches Verhalten im Hinblick auf die visuelle Funktion bot als sowohl PDA und SDL. Eine mögliche Erklärung hierfür liefert die Tatsache, dass sowohl PDA als auch SDL mehr noch als das IRV „reine“ foveale Formparameter darstellen. Beide Parameter modellieren letztendlich imaginäre Flächen, welche durch die Steigung der fovealen Grube definiert sind. Im Gegensatz hierzu lässt sich das IRV als eine Mischung aus zum einen zentralen Anteilen der fovealen Grube und zum anderen der fovealen Dicke und damit auch der Dicke äußerer retinaler Schichten verstehen. Dies könnte erklären, warum das IRV hinsichtlich der visuellen Funktion ein vergleichbares Verhalten zeigt wie die Dicke der inneren retinalen Schichten.

Während insbesondere das IRV Unterschiede zwischen MOGAD und NMOSD aufzeigte, muss auch beachtet werden, dass die MS-Augen in dieser Arbeit ein den NMOSD-Augen sehr ähnliches Verhalten an den Tag legten, auch wenn dieses vergleichsweise schwächer ausgeprägt war.

A priori ist von der MS keine direkte Affektion von fovealen Müllerzellen wie durch AQP4-IgG zu erwarten. Bei MS-Patient*innen wurde aber eine Affektion retinaler Mikrozirkulation im Sinne einer Verringerung der Gefäßdichte in den tiefen und oberflächlichen kapillären Plexus im Vergleich zu gesunden Kontrollen beschrieben[41]. Auch wenn sich die Form- und Größenparameter der fovealen avaskulären Zone in dieser Studie nicht signifikant von denen der Kontrollen unterschieden, ist ein indirekter Effekt retinaler Mikrozirkulation auf die foveale Struktur und Funktion nicht auszuschließen.

Eine Korrelation zwischen der Dicke retinaler Schichten und fovealen Formparametern ist zunächst nicht überraschend, da die Fovea letztlich aus (äußeren) retinalen Schichten aufgebaut ist. Die RNFL als innere retinale Schicht ist nicht direkt an der Struktur der Fovea beteiligt, dennoch ist nicht auszuschließen, dass morphometrische Parameter wie beispielsweise die Tiefe der Fovea oder Steigung der „Foveawände“ durch Veränderungen in der RNFL am äußeren Rand der fovealen Grube beeinflusst werden. Das IRV als Repräsentation des zentralen Anteils der Fovea, welches in unserem Fall mit der pRNFL korrelierte, scheint in theoretischen Überlegungen am wenigsten durch derartige Effekte beeinflussbar. Hierfür spricht auch, dass keine generelle Korrelation zwischen diesen Parametern gefunden werden konnte, sondern jene sich primär auf die NMOSD- und in geringerem Maße MS-Gruppe beschränkte.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Als wichtige Stärke unserer Studie ist die ausführliche visuelle Testung mit Prüfung von sowohl Hoch- und Niedrigkontrastvisus als auch der Sensitivität des Gesichtsfelds und der VEPs zu nennen. Als eine wichtige Schwäche der Arbeit ist wiederum die kleine Kohorte zu nennen. Sowohl NMOSD als auch MOGAD sind, insbesondere in Mitteleuropa, relativ selten auftretende Erkrankungen, was Studien in diesem Themenkomplex regelmäßig vor Herausforderungen stellt, eine große Kohorte aufzustellen. Diese Problematik wird in unserem Fall aber zusätzlich dadurch verkompliziert, dass foveale Parameter selbst in gesunden Probanden eine große interindividuelle Streuung aufweisen, sodass es schwierig ist, in kleinen Kohorten Vorhersagen zu treffen. In unseren Ergebnissen lässt sich diese Schwäche vor allem dadurch demonstrieren, dass sich die fovealen Parameter in der NMOSD-Gruppe zwar von den anderen Patient*innengruppen, in keinem Fall aber von den gesunden Kontrollen unterschieden.

Als weiterer Punkt ist zu nennen, dass die Messung der visuellen Funktionsparameter, um die Probandenadhärenz zu fördern, jeweils in einer einzelnen Sitzung erfolgt war. Prinzipiell wären jedoch, um eine tagesformabhängige Variabilität der visuellen Leistungsfähigkeit zu berücksichtigen, mindestens zwei unabhängige Messungen vonnöten. Die Auswertung der P100-Latenz erbrachte zwar prinzipiell plausible Ergebnisse, hier muss aber erwähnt werden, dass die Latenzmessung bei 13 Augen nicht auswertbar war, und somit für diese Augen keine Werte vorlagen. 11 dieser Augen gehörten zur NMOSD-

Gruppe und wie zu erwarten handelte es sich bei diesen Augen um solche mit schlechter visueller Funktion, weswegen zumindest die Werte für die NMOSD als biased angesehen werden müssen.

Darüber hinaus begrenzen die signifikanten demographischen Unterschiede in der Zusammensetzung unserer Kohorte die Aussagekraft unserer Ergebnisse; zum einen der signifikante Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen der NMOSD- und MOGAD-Gruppe, zum anderen der signifikante Unterschied im Alter sowie der Zahl der ON zwischen der NMOSD- und MS-Gruppe. Rein epidemiologisch gesehen ist das Geschlechterverhältnis bei der Prävalenz der MOGAD weniger einseitig zugunsten weiblicher Patient*innen ausgeprägt als bei der MS oder NMOSD. Anhand der von uns durchgeführten Subgruppenanalyse schätzten wir jedoch den potentiellen Einfluss, den geschlechterspezifische Effekte auf unsere Ergebnisse gehabt haben könnten, als gering ein. Es konnte gezeigt werden, dass das Alter einen signifikanten Effekt auf die Dicke retinaler Schichten ausübt, wobei dieser Effekt aber als vergleichsweise klein anzusehen ist [16]. Wir erwogen, eine Alterskorrektur in die Modelle mit einfließen zu lassen, entschieden uns jedoch letztlich dagegen, um die Modelle vor dem Hintergrund der kleinen Kohorte nicht zu überstrapazieren. Hinsichtlich des Vergleichs zwischen NMOSD und MS, zeigt sich im Gegensatz zur MOGAD ein harmonisches Bild. Die geringere Zahl an ON sowie die vergleichsweise noch erhaltenen neuroaxonalen Schichten bieten eine zufriedenstellende Erklärung für die bessere visuelle Funktion in der MS-Gruppe, insbesondere wenn man beachtet, dass sich die „Verlustrate“ visueller Leistungsfähigkeit pro Mikrometer GCIP in der NMOSD- und MS-Gruppe ähnelten. Es zeigte sich aber auch eine im Vergleich zur NMOSD-Gruppe geringer ausgeprägte Assoziation von visueller Funktion und IRV. Gleichzeitig war das IRV nur in der MS-Gruppe mit der Zahl der ON assoziiert. Es präsentiert sich also das Bild einer möglichen fovealen Affektion bei MS, die vermutlich aber auf anderen pathophysiologischen Prinzipien fußt und direkt durch ON getriggert sein könnte. Auch wenn es darüber hinaus keinen signifikanten Unterschied zwischen der Zahl der ON der NMOSD- und MOGAD-Gruppe gab, wären nicht lineare Effekte aufeinander folgender ON hier durchaus denkbar. Eine Subgruppenanalyse von Augen mit jeweils nur einer einzigen klinischen Optikusneuritis könnte diesen Effekt negieren, da die deutliche Mehrzahl an Patient*innen und Augen in unserer Kohorte jedoch bereits multiple Optikusneuritiden in der Vorgeschichte hatten, war eine solche ergänzende Analyse in diesem Fall nicht möglich.

Es ist nicht auszuschließen, dass in NMOSD und MOGAD unmittelbar nach klinischem Ereignis einer ON noch jeweils spezifische retinale Prozesse im Gange sind, welche ebenfalls als Erklärung für die von uns beobachtete Diskrepanz zwischen den beiden Krankheitsentitäten dienen könnten. Folgt man diesem Gedanken, wäre der gewählte Abstand von 3 Monaten zur letzten stattgehabten ON möglicherweise zu kurz gewählt. Zum einen wurde in MOGAD-Augen Hinweise dafür gefunden, dass noch innerhalb von 6 Monaten nach erlittener ON Veränderungen der retinalen Schichtdicke, a.e. im Sinne einer vergleichsweise erhöhten Schichtdicke, auftreten können[42]. Longitudinale Untersuchungen von pRNFL und GCIP in MS- bzw NMOSD-Patient*innen zeigten andererseits keinen weiteren Verlust an retinaler Schichtdicke 6 Monate nach Ereignis im Vergleich zum Zustand 3 Monate nach Ereignis[43]. Eine andere Studie konnte zeigen, dass die hauptsächliche Veränderung der retinalen Schichtdicke in den ersten 2-3 Monaten nach ON geschieht und sich die initiale Schwellung innerhalb des ersten Monats rückläufig[44] zeigt. Hier muss beachtet werden, dass in dieser Studie für die ON keine systematische Einordnung der möglicherweise der ON zugrundeliegenden Erkrankung erfolgte. Dies kann dahingehend relevant sein, dass sich das Ausmaß der initialen Papillenschwellung bei ON erwiesenermaßen zumindest zwischen MOGAD- und MS-Patienten deutlich unterscheidet[45]. Der mögliche Effekt einer verdickten pRNFL unmittelbar nach Optikusneuritis bei MOGAD-Patient*innen könnte aber, auf unsere Kohorte angewendet, die von uns beobachtete Diskrepanz zwischen neuroaxonaler Schichtdicke und visueller Funktion nicht erklären und würde diese theoretisch sogar noch verstärken. Zuletzt ist auch zu beachten, dass chronisch entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems in ihrer Ausprägung und Prävalenz deutlich abhängig von der Ethnie des untersuchten Patient*innenkollektivs sind. Dies wird besonders bei der NMOSD deutlich, welche bei nicht kaukasischen Ethnien sehr viel häufiger beobachtet wird[2]. Unsere Kohorte ist zum weit überwiegenden Teil kaukasisch, inwiefern sich also unsere Ergebnisse auf Patient*innen anderer Ethnie übertragen lassen, bleibt fraglich.

4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Vor dem Hintergrund der oben genannten Schwächen mag die abschließende Aussagekraft unserer Ergebnisse limitiert sein, doch implizieren sie dennoch die Relevanz nicht

neuroaxonomer Strukturen auf das visuelle Outcome in chronisch entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Um die zuvor erwähnten interindividuellen Unterschiede hinsichtlich foveamorphometrischer Parameter besser zu berücksichtigen, wäre eine longitudinale Beobachtung sinnvoll. Hier wäre insbesondere von Interesse, inwiefern sich die Fovea jeweils abseits und im Rahmen klinisch abgrenzbarer Krankheitsereignisse verhält. Foveaparameter hätten in der klinischen Praxis vermutlich keinen nennenswerten Nutzen als Kriterium zur Diagnose oder Differentialdiagnose. Gerade im Hinblick auf die starke Affektion des visuellen Systems bei der NMOSD wäre aber eine Verwendung von Foveaparametern, je nachdem wie sie sich longitudinal verhalten, potentiell als subklinische Verlaufsparemeter und zur Diagnose eines Krankheitsprogresses vorstellbar.

Alternative Parameter, welche abseits neuroaxonomer Strukturen als Einflussgrößen visueller Funktion angesehen werden könnten, sollten parallel ebenso in Betracht gezogen werden. Als ein Beispiel wäre die Größe der avaskularisierten Zone der Fovea, welche auch in anderen ophthalmologischen Erkrankungen wie Glaukom oder diabetischer Retinopathie Anwendung findet, zu nennen. Dies erscheint hinsichtlich der NMOSD aufgrund der Rolle von Müllerzellen in trophischen Prozessen und der Expression von AQP4 in unmittelbarer Nähe zu Blutgefäßen besonders relevant.

5. Schlussfolgerung

Zusammenfassend implizieren unsere Ergebnisse, dass neben den für chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankungen typischen neuroaxonalen Schäden andere Determinanten für das visuelle Outcome existieren müssen. AQP4-IgG-vermittelte Schäden am fovealen Müllerzellsystem könnten einen NMOSD-inhärenten Teilaspekt darstellen, welcher sich nicht in MOGAD finden lässt. Aufgrund welcher Mechanismen ähnliche Effekte auch in MS zu beobachten sind und welche weiteren gegebenenfalls erkrankungsspezifischen Faktoren existieren, ist eine Frage für die weiterführende Forschung.

Literaturverzeichnis

1. Hauser SL, Oksenberg JR. Review The Neurobiology of Multiple Sclerosis: Genes, Inflammation, and Neurodegeneration.
2. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2022 Jan 2];6(1):85. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0214-9>
3. Narayan R, Simpson A, Fritsche K, Salama S, Pardo S, Mealy M, Paul F, Levy M. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. Vol. 25, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V.; 2018. p. 66–72.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG, International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* [Internet]. 2015 Jul 14 [cited 2019 Aug 28];85(2):177–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26092914>
5. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, Ramanathan S, Waters P, Tenembaum S, Graves JS, Chitnis T, Brandt AU, Hemingway C, Neuteboom R, Pandit L, Reindl M, Saiz A, Sato DK, Rostasy K, Paul F, Pittock SJ, Fujihara K, Palace J. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Sep 24];22(3):268–82. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442222004318/fulltext>
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria THOMPSON, A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, v. 17, n. 2, p. 162–173, 2018. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.

7. Graves JS, Oertel FC, Van Der Walt A, Collorone S, Sotirchos ES, Pihl-Jensen G, Albrecht P, Yeh EA, Saidha S, Frederiksen J, Newsome SD, Paul F. Leveraging Visual Outcome Measures to Advance Therapy Development in Neuroimmunologic Disorders. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Sep 25];9(2):1126. Available from: <https://nn.neurology.org/content/9/2/e1126>
8. Yadav SK, Motamedi S, Oberwahrenbrock T, Oertel FC, Polthier K, Paul F, Kadas EM, Brandt AU. CuBe: parametric modeling of 3D foveal shape using cubic Bézier. *Biomed Opt Express* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2019 Sep 20];8(9):4181–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28966857>
9. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, Francke M, Wiedemann P, Skatchkov SN, Osborne NN, Reichenbach A. Müller cells in the healthy and diseased retina. Vol. 25, *Progress in Retinal and Eye Research*. 2006. p. 397–424.
10. Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2018 Jan 29 [cited 2019 Dec 9];11:175628641876208. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286418762083>
11. Sotirchos ES, Filippatou A, Fitzgerald KC, Salama S, Pardo S, Wang J, Ogbuokiri E, Cowley NJ, Pellegrini N, Murphy OC, Mealy MA, Prince JL, Levy M, Calabresi PA, Saidha S. Aquaporin-4 IgG seropositivity is associated with worse visual outcomes after optic neuritis than MOG-IgG seropositivity and multiple sclerosis, independent of macular ganglion cell layer thinning. *Multiple Sclerosis Journal* [Internet]. 2019 Jul 31 [cited 2019 Aug 30];135245851986492. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458519864928>
12. Sperber PS, Brandt AU, Zimmermann HG, Bahr LS, Chien C, Rekers S, Mähler A, Böttcher C, Asseyer S, Duchow AS, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Paul F, Schmitz-Hübsch T. Berlin Registry of Neuroimmunological entities (BERLimmun): protocol of a prospective observational study. *BMC Neurol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Sep 24];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/369749207/>
13. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, Tea F, Ramanathan S, Sagen J, Fryer JP, Mills J, Teegen B, Mindorf S, Ritter N, Krummrei U, Stöcker W, Eggert J, Flanagan EP, Ramberger M, Hegen H, Rostasy K, Berger T, Leite MI, Palace J, Irani SR, Dale RC, Probst C, Probst M, Brillot F, Pittock SJ, Waters P. International multicenter

- examination of MOG antibody assays. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2023 Sep 25];7(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32024795/>
14. Waters P, Reindl M, Saiz A, Schanda K, Tuller F, Kral V, Nytrova P, Sobek O, Nielsen HH, Barington T, Lillevang ST, Illes Z, Rentzsch K, Berthele A, Berki T, Granieri L, Bertolotto A, Giometto B, Zuliani L, Hamann D, Van Pelt ED, Hintzen R, Höftberger R, Costa C, Comabella M, Montalban X, Tintoré M, Siva A, Altintas A, Deniz G, Woodhall M, Palace J, Paul F, Hartung HP, Aktas O, Jarius S, Wildemann B, Vedeler C, Ruiz A, Leite MI, Trillenber P, Probst M, Saschenbrecker S, Vincent A, Marignier R. Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Sep 25];87(9):1005–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113605/>
 15. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, Franciotta D, Fujihara K, Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Kümpfel T, Levy M, Palace J, Ruprecht K, Saiz A, Trebst C, Weinshenker BG, Wildemann B. MOG encephalomyelitis: International recommendations on diagnosis and antibody testing. Vol. 15, *Journal of Neuroinflammation*. BioMed Central Ltd.; 2018.
 16. Motamedi S, Gawlik K, Ayadi N, Zimmermann HG, Asseyer S, Bereuter C, Mikolajczak J, Paul F, Kadas EM, Brandt AU. Normative Data and Minimally Detectable Change for Inner Retinal Layer Thicknesses Using a Semi-automated OCT Image Segmentation Pipeline. *Front Neurol* [Internet]. 2019 Nov 25 [cited 2022 Jan 5];10:1117. Available from: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/26410>
 17. Lang A, Carass A, Hauser M, Sotirchos ES, Calabresi PA, Ying HS, Prince JL. Retinal layer segmentation of macular OCT images using boundary classification. *Biomed Opt Express*. 2013 Jul 1;4(7):1133.
 18. Tewarie P, Balk L, Costello F, Green A, Martin R, Schippling S, Petzold A. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. Vol. 7, *PLoS ONE*. 2012.
 19. Schippling S, Balk LJ, Costello F, Albrecht P, Balcer L, Calabresi PA, Frederiksen JL, Frohman E, Green AJ, Klistorner A, Outteryck O, Paul F, Plant GT, Traber G, Vermersch P, Villoslada P, Wolf S, Petzold A. Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: Validation of the OSCAR-IB criteria. *Multiple Sclerosis Journal* [Internet]. 2015 Feb 17 [cited 2023 Sep 24];21(2):163–70. Available from:

- https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458514538110?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
20. Motamedi S, Oertel FC, Yadav SK, Kadas EM, Weise M, Havla J, Ringelstein M, Aktas O, Albrecht P, Ruprecht K, Bellmann-Strobl J, Zimmermann HG, Paul F, Brandt AU. Altered fovea in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2020;7(5).
 21. Lin TY, Schindler P, Grittner U, Oertel FC, Lu A, Motamedi S, Yadav SK, Duchow AS, Jarius S, Kuhle J, Benkert P, Brandt AU, Bellmann-Strobl J, Schmitz-Hübsch T, Paul F, Ruprecht K, Zimmermann HG. Serum glial fibrillary acidic protein correlates with retinal structural damage in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Jul 8];67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36049341/>
 22. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014.
 23. Wickham H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis* [Internet]. Springer-Verlag New York; 2016. Available from: <https://ggplot2.tidyverse.org>
 24. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using {lme4}. *J Stat Softw*. 2015;67(1):1–48.
 25. Barton K. MuMIn: Multi-Model Inference [Internet]. 2019. Available from: <https://cran.r-project.org/package=MuMIn>
 26. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. The Relationship between Visual Field and Retinal Nerve Fiber Layer Measurements in Patients with Multiple Sclerosis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2019 Aug 23];48(12):5798. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18055834>
 27. Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: A prospective study using optical coherence tomography. *Multiple Sclerosis* [Internet]. 2008 [cited 2021 Jul 1];14(7):893–905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18573837/>
 28. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, Freedman MS, Zackon DH, Kardon RH. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2019 Dec 10];59(6):963–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.20851>

29. Deschamps R, Philibert M, Lamirel C, Lambert J, Vasseur V, Gueguen A, Bensa C, Lecler A, Marignier R, Vignal C, Gout O. Visual field loss and structure–function relationships in optic neuritis associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody. *Multiple Sclerosis Journal* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Jun 27];27(6):855–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32633601/>
30. Mekhasingharak N, Chirapapaisan N, Laowanapiban P, Siritho S, Prayoonwiwat N, Satukijchai C, Jitprapaikulsan J, Mekhasingharak P. Visual function and inner retinal structure correlations in aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Jul 1];62(5):598–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29995195/>
31. Filippatou AG, Vasileiou ES, He Y, Fitzgerald KC, Kalaitzidis G, Lambe J, Mealy MA, Levy M, Liu Y, Prince JL, Mowry EM, Saidha S, Calabresi PA, Sotirchos ES. Evidence of subclinical quantitative retinal layer abnormalities in AQP4-IgG seropositive NMOSD. *Mult Scler* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jan 23];27(11):1738. Available from: </pmc/articles/PMC8200372/>
32. Gigengack NK, Oertel FC, Motamedi S, Bereuter C, Duchow A, Rust R, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Schmitz-Hübsch T, Paul F, Brandt AU, Zimmermann HG. Structure-function correlates of vision loss in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jul 8];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36266394/>
33. Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Oertel FC, Pache F, Weinhold M, Schinzel J, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Aug 23];11:45–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28104256>
34. Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, Lacheta A, Oertel FC, Bellmann-Strobl J, Jarius S, Wildemann B, Reindl M, Waldman A, Soelberg K, Asgari N, Ringelstein M, Aktas O, Gross N, Buttman M, Ach T, Ruprecht K, Paul F, Brandt AU, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) in cooperation with the NOSG. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in

- MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Aug 22];13(1):282. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27802824>
35. Stiebel-Kalish H, Lotan I, Brody J, Chodick G, Bialer O, Marignier R, Bach M, Hellmann MA. Retinal Nerve Fiber Layer May Be Better Preserved in MOG-IgG versus AQP4-IgG Optic Neuritis: A Cohort Study. Paul F, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2019 Aug 28];12(1):e0170847. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125740>
 36. Matsumoto Y, Mori S, Ueda K, Kurimoto T, Kanamori A, Yamada Y, Nakashima I, Nakamura M. Impact of the anti-aquaporin-4 autoantibody on inner retinal structure, function and structure-function associations in Japanese patients with optic neuritis. *PLoS One* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jan 25];12(2). Available from: </pmc/articles/PMC5310877/>
 37. Alasil T, Wang K, Yu F, Field MG, Lee H, Baniyadi N, de Boer JF, Coleman AL, Chen TC. Correlation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Visual Fields in Glaucoma: A Broken Stick Model. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2014 May [cited 2020 Oct 3];157(5):953-959.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002939414000440>
 38. Felix CM, Levin MH, Verkman AS. Complement-independent retinal pathology produced by intravitreal injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2016 Oct 20 [cited 2020 Oct 10];13(1). Available from: </pmc/articles/PMC5072328/?report=abstract>
 39. Netti V, Fernández J, Melamud L, Garcia-Miranda P, Di Giusto G, Ford P, Echevarría M, Capurro C. Aquaporin-4 Removal from the Plasma Membrane of Human Müller Cells by AQP4-IgG from Patients with Neuromyelitis Optica Induces Changes in Cell Volume Homeostasis: the First Step of Retinal Injury? *Molecular Neurobiology* 2021 58:10 [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2021 Nov 9];58(10):5178–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-021-02491-x>
 40. Tschulakow A V., Oltrup T, Bende T, Schmelzle S, Schraermeyer U. The anatomy of the foveola reinvestigated. *PeerJ*. 2018;2018(3).
 41. Yilmaz H, Ersoy A, Icel E. Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: an optical coherence tomography angiography study. *Eye* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 5]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0746-y>

42. Oertel FC, Outteryck O, Knier B, Zimmermann H, Borisow N, Bellmann-Strobl J, Blaschek A, Jarius S, Reindl M, Ruprecht K, Meinl E, Hohlfeld R, Paul F, Brandt AU, Kümpfel T, Havla J. Optical coherence tomography in myelin-oligodendrocyte-glycoprotein antibody-seropositive patients: a longitudinal study. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2019 Jul 25 [cited 2021 Nov 16];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345223/>
43. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, Crainiceanu CM, Durbin MK, Oakley JD, Meyer SA, Frohman EM, Calabresi PA. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2021 Nov 16];135(2):521–33. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/135/2/521/261727>
44. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M, Llufríu S, Zubizarreta I, Saiz A, Sanchez-Dalmau B, Villoslada P. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Ann Neurol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Sep 24];77(3):517–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.24351>
45. Chen JJ, Sotirchos ES, Henderson AD, Vasileiou ES, Flanagan EP, Bhatti MT, Jamali S, Eggenberger ER, Dinome M, Frohman LP, Arnold AC, Bonelli L, Seleme N, Mejia-Vergara AJ, Moss HE, Padungkiatsagul T, Stiebel-Kalish H, Lotan I, Hellmann MA, Hodge D, Oertel FC, Paul F, Saidha S, Calabresi PA, Pittock SJ. OCT retinal nerve fiber layer thickness differentiates acute optic neuritis from MOG antibody-associated disease and Multiple Sclerosis: RNFL thickening in acute optic neuritis from MOGAD vs MS. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Sep 24];58. Available from: <http://www.msard-journal.com/article/S2211034822000402/fulltext>

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Norman Kenneth Gigengack, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Strukturkorrelate visueller Funktionsverluste in Erkrankungen des Neuromyelitis-optica-Formenkreises / Structural correlates of visual loss of function in neuromyelitis optica spectrum disorders selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Norman Gigengack hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Norman K. Gigengack, Frederike C. Oertel, Seyedamirhosein Motamedi, Charlotte Bereuter, Ankelien Duchow, Rebekka Rust, Judith Bellmann-Strobl, Klemens Ruprecht, Tanja Schmitz-Hübsch, Friedemann Paul, Alexander U. Brandt, Hanna G. Zimmermann, „Structure-function correlates of vision loss in neuro-myelitis optica spectrum disorders“, Scientific Reports 2022

Beitrag im Einzelnen: Zusammen mit FCO führte NKG die Qualitätskontrolle der OCT-Daten und manuelle Korrektur der semiautomatischen Segmentierung durch. NKG erstellte die zur weiteren Datenanalyse genutzte Mastertabelle. NKG konzipierte und interpretierte unter Supervision von HGZ und AUB die statistische Analyse und erstellte alle Tabellen und Abbildungen der Publikation sowie das Manuskript.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar der Publikation



OPEN Structure–function correlates of vision loss in neuromyelitis optica spectrum disorders

Norman K. Gigengack^{1,2}, Frederike C. Oertel^{1,2,3}, Seyedamirhosein Motamedi^{1,2}, Charlotte Bereuter^{1,2}, Ankelien Duchow^{1,2}, Rebekka Rust^{1,2}, Judith Bellmann-Strobl^{1,2}, Klemens Rupprecht⁴, Tanja Schmitz-Hübsch^{1,2}, Friedemann Paul^{1,2,4}, Alexander U. Brandt^{1,5,7} & Hanna G. Zimmermann^{1,2,6,7}✉

Optic neuritis (ON) in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) regularly leads to more profound vision loss compared to multiple sclerosis (MS) and myelin-oligodendrocyte-glycoprotein-antibody associated disease (MOGAD). Here we investigate ON-related vision loss in NMOSD compared to MS and MOGAD in order to identify neuroaxonal and retinal contributors to visual dysfunction. In this retrospective study we included patients with aquaporin-4-antibody seropositive NMOSD (n = 28), MOGAD (n = 14), MS (n = 29) and controls (n = 14). We assessed optic nerve damage and fovea morphometry by optical coherence tomography. Visual function was assessed as high (HCVA) and low contrast visual acuity (LCVA), and visual fields' mean deviation (MD). In all diseases, lower visual function was associated with peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and ganglion cell and inner plexiform layer (GCIPL) thinning following a broken stick model, with pRNFL and GCIPL cutoff point at ca. 60 μm . HCVA loss per μm pRNFL and GCIPL thinning was stronger in NMOSD compared with MOGAD. Foveal inner rim volume contributed to MD and LCVA in NMOSD eyes, only. Together these data supports that visual dysfunction in NMOSD is associated with neuroaxonal damage beyond the effect seen in MS and MOGAD. A primary retinopathy, respectively Müller cell pathology, may contribute to this effect.

Optic neuritis (ON) is a frequent manifestation of neuroinflammatory diseases such as neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-IgG associated diseases (MOGAD) and multiple sclerosis (MS)^{1–3}. ON causes neuroaxonal damage in the optic nerves and retina, which is associated with visual function loss⁴. ON in NMOSD regularly leads to more severe visual dysfunction than ON in MOGAD and MS⁵. This worse outcome can only in part be explained by more severe neuroaxonal damage assessed by macular ganglion cell and inner plexiform layer (GCIPL) thinning⁵.

Pathogenic aquaporin-4 antibodies (AQP4-IgG) are specific for NMOSD and can be detected in the majority of patients^{6–8}. AQP4 is an astrocytic water channel and expressed in retinal Müller cells⁹ with the highest concentration around the fovea centralis¹⁰. Foveal thinning^{11,12} and foveal shape changes¹³ have been described in AQP4-IgG seropositive NMOSD. Additionally, Müller cell dysfunction has been demonstrated through a decrease of specific b-wave amplitude in electroretinogram (ERG) tests of AQP4-IgG seropositive NMOSD patients¹⁰.

However, it is unclear if AQP4-IgG-driven loss and/or dysfunction of Müller cells in the fovea may contribute to visual impairment in AQP4-IgG seropositive NMOSD associated ON. The aim of this study was to investigate the relationship between visual function, neuroaxonal damage, and foveal structure in AQP4-IgG seropositive NMOSD compared with MOGAD and MS.

¹Experimental and Clinical Research Center, A Cooperation Between the Max Delbrück Center for Molecule Medicine and Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Lindenberger Weg 80, 13125 Berlin, Germany. ²NeuroCure Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany. ³Department of Neurology, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA. ⁴Department of Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany. ⁵Department of Neurology, University of California, Irvine, CA, USA. ⁶Einstein Center Digital Future, Berlin, Germany. ⁷These authors contributed equally: Alexander U. Brandt, Hanna G. Zimmermann. ✉email: hanna.zimmermann@charite.de

Methods

Patients and controls. For this cross-sectional monocentric study, we retrospectively analyzed data from ongoing cohort studies of patients with autoimmune neuroinflammatory diseases. Inclusion criteria were AQP4-IgG or MOG-IgG seropositivity in at least one assay based on cell based assays^{14,15} (CBA) (AQP4-IgG: CBA, Euroimmun, Lübeck, Germany; MOG-IgG: by established cell-based assays using the laboratory's cut-offs (MOG IFT, EUROIMMUN, Laboratory Stöcker, Germany; Molecular Neuroimmunology Group, University Heidelberg, Heidelberg, Germany)¹⁶, diagnosis of relapsing–remitting MS, or healthy controls. Exclusion criteria for all subjects were age below 18 or above 70, diagnosis of other relevant ocular diseases such as macular holes, amblyopia, glaucoma or hyperopic/myopic eyes of more than ± 5 dpt, and a timeframe of less than 3 months since the last ON episode. We included 28 AQP4-IgG seropositive NMOSD patients, 14 MOGAD patients, 29 MS patients, and 14 HCs. All AQP4-IgG seropositive and MS patients fulfilled the diagnostic criteria for NMOSD or MS, respectively, at the time of inclusion^{7,17}. Of the 14 MOGAD patients, 5 fulfilled the clinical criteria for AQP4-IgG seronegative NMOSD⁷. In each case both eyes were included except for two eyes of the NMOSD and MOGAD group each, which were excluded for unrelated ocular disease. MS patients were not systematically tested for presence of AQP4- or MOG-IgG. All patients underwent scoring with the expanded disability status scale (EDSS)¹⁸.

Ethics. NMOSD/MOGAD and MS/Hc cohort studies were approved by the ethics committee of Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA1/041/14 and EA1/163/12) and conducted according to the Declaration of Helsinki in its currently applicable version. All participants gave written informed consent.

Optical coherence tomography. All patients and controls underwent optical coherence tomography (OCT) using Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) with automatic positioning system. Thickness of the peripapillary RNFL (pRNFL) was measured in 3.5 mm ring scans around the optic nerve head as automatically positioned by the device. Thickness of the combined ganglion cell and inner plexiform layer (GCIP) was acquired from the volume of a macular cylinder centered on the fovea within a 6 mm diameter. In the case of peripapillary ring scans, automated pRNFL segmentation was carried out by the device-internal software (Heidelberg Eye Explorer Version 6.3). Automated segmentation of macular volume scans was performed with the SAMIRIX pipeline¹⁹, based on OCTLayerSegmentation²⁰, part of AURA Tools on NITRC (https://www.nitrc.org/projects/aura_tools/). Scan quality and automated segmentation was checked²¹ and corrected by two trained raters (NG, FCO). All raters were masked for the patients' clinical and visual function characteristics. Furthermore, we used fovea morphometry previously described in detail to model and extract foveal shape parameters from the corrected macular volume scans²². We analyzed the inner rim volume, which is calculated in a 0.5 mm radius around the foveal center between inner limiting membrane (ILM) and Bruch's Membrane (BM). Inner rim volume reflects volume of the outer retina including photoreceptors at the fovea and demonstrated strong differentiation between AQP4-IgG seropositive NMOSD and MS in a previous study¹³. OCT methods are reported in line with the APOSTEL recommendations²³.

Visual function. All patients and controls underwent monocular vision assessment for both eyes. Best corrected visual acuity was tested with retro-illuminated Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) charts at a distance of 4 m for high contrast visual acuity (HCVA), and Sloan 2.5% contrast charts at a distance of 2 m for low contrast visual acuity (LCVA) (Precision Vision, La Salle, IL). For HCVA, if a patient was not able to identify any letters at 4 m, the distance was reduced stepwise to 0.5 m; for LCVA, the distance of 2 m was not changed. Visual acuity was measured as decimal acuity and then converted to the logarithm of the Minimum Angle of Resolution (logMAR). The worst possible HCVA was 1.9 logMAR. We excluded eyes that could not complete acuity testing due to vision poorer than that and did not assign a logMAR-value for finger counting, hand movement, and light perception. Visual field testing was performed under best correction in a 30-2 field with a Heidelberg Edge Perimeter (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) in a darkened room, using the SAP-III 30-2 ASTA protocol. We analyzed visual fields using the mean deviation (MD).

Statistical methods. Statistical analysis was performed with R version 3.5.3²⁴ using the packages ggplot2²⁵, lme4²⁶ and MuMIn²⁷. Significance was established at $p < 0.05$. Group comparisons were done with Fisher's Exact Test for categorical variables and with Mann-Whitney-U-tests in each group pair for continuous parameters.

We included eyes with and without history of ON into further analysis. The association between visual function and retinal layers was investigated with linear mixed models, accounting for within patient inter-eye-correlations as a random intercept. Non-standardized effect size is given as Beta \pm standard error. To model the previously described steep drop in visual function below a certain threshold of neuroaxonal damage^{28,29} we used linear spline models³⁰. In previous studies the threshold was identified to be at an approximate pRNFL thickness of 50–75 μm ^{29,31–33}. After visual evaluation of scatterplots of our data we determined that a cutoff at 60 μm for both pRNFL and GCIP thickness would be most appropriate to reflect the linear spline model. We then calculated the linear spline models with the knot at that cutoff for each patient group. In a sensitivity analysis, changing knot placement to 75 μm pRNFL thickness did not affect significance of results and only resulted in minor changes of effect size (data not shown). Furthermore, as there were only three eyes of MS-patients with a pRNFL thickness below 60 μm , we did not include the MS group in those comparisons. Differences in the relationship between visual function and retinal structure between all patient groups were examined using an interaction effect for diagnosis in the mixed models. Likewise, we investigated whether there was a relationship between visual function and foveal inner rim volume, as well as between inner rim volume and pRNFL thickness. As foveal thickness was shown to be lower in women³⁴, and there was a mismatch of women and men between our AQP4-IgG

		AQP4-IgG+	MOG-IgG+	MS	HC	AQP4-IgG+ versus MOG-IgG+	AQP4-IgG+ versus MS	AQP4-IgG+ versus HC
Subjects	n	28	14	29	14			
Sex Female	N (%)	26 (92.9%)	7 (50%)	21 (72.4%)	10 (71.4%)	<0.01	0.08	0.16
Age [years]	Median [Range]	49.5 [20–69]	46.0 [21–59]	39.4 [25–64]	41.7 [24–68]	0.52	0.01	0.43
EDSS	Median [Range]	3.75 [0.00–6.50]	2.50 [1.00–6.00]	2.00 [0.00–4.50]	–	0.06	<0.01	–
Visual FS	Median [Range]	1.00 [0.00–6.00]	0.00 [0.00–3.00]	0.00 [0.00–5.00]	–	0.07	0.01	–
Eyes	N	54	26	58	28 (–)			
ON+ eyes	N _{ON}	23	15	24				
ON History [Patients: NON/ON unilateral/ON bilateral]	N _{NON} /N _{unON} /N _{biON}	12/9/7	4/5/5	10/14/5	–			
No. of ON (by ON-eye)	Median [Range]	2 [1–8]	2 [1–5]	1 [1, 2]	–	0.3	0.02	–
Years since first ON (by eye)	Median [Range]	6.9 [0.8–28.1]	6.3 [0.8–42.6]	6.5 [0.6–43.0]	–	0.48	0.77	–
Years since last ON (by eye)	Median [Range]	4.7 [0.3–28.1]	4.4 [0.3–39.6]	6.5 [0.3–43.0]	–	0.95	0.24	–

Table 1. Patient and eye characteristics. *AQP4-IgG+* aquaporin-4 antibody seropositive patients, *MOG-IgG+* myelin-oligodendrocyte-glycoprotein antibody seropositive patients, *MS* multiple sclerosis, *HC* healthy control, *SD* standard deviation, *EDSS* expanded disability status scale, *FS* functional system, *ON* optic neuritis. *P*-values from Fischer's Exact Test (sex ratio) or Mann-Whitney-U test (all other items); statistically significant results are printed in bold.

seropositive and MOGAD cohorts, we additionally analyzed inner rim volume in eyes of only female participants. We did not perform post-hoc correction for multiple testing due to the exploratory nature of the study.

Results

Cohort characteristics. We analyzed 54 eyes of 28 AQP4-IgG seropositive NMOSD patients, 27 eyes of 14 MOGAD patients, 58 eyes of 29 MS-patients and 28 eyes of 14 HC (Table 1). Twenty-three eyes of the NMOSD group, 15 eyes of the MOGAD group and 24 eyes of the MS group had prior history of ON. NMOSD patients had a higher proportion of women compared with the MOGAD group and were older than the MS group. NMOSD patients also presented with a higher EDSS and visual functional system score than MS patients. Furthermore, NMOSD and MOGAD patient eyes with history of ON had a higher number of ON compared with MS eyes. There was no difference in time since first and last ON (per eye) for each group.

Group comparisons of retinal structural and visual function parameters. First, we compared visual function and OCT between NMOSD and other patient groups and HC (Table 2) and focusing on ON-eyes (Fig. 1). In summary, HCVA, LCVA and MD in AQP4-IgG seropositive NMOSD were worse than in HC. While HCVA was worse in eyes of AQP4-IgG seropositive NMOSD with ON compared with MOGAD and MS, this was not significant for LCVA. MD was worse in ON-eyes of AQP4-IgG seropositive NMOSD compared with HC but not compared to MOGAD and MS patients. pRNFL and GCIP of AQP4-IgG seropositive NMOSD-ON-eyes were thinner compared with HC, but not to MOGAD. pRNFL of NMOSD-ON-eyes was significantly thinner than in MS-ON-eyes. Foveal inner rim volume was lower in ON-eyes of AQP4-IgG seropositive NMOSD patients when compared with MS and, in trend, the MOGAD group, but not to HC. NMOSD-eyes without history of ON also showed a significantly lower inner rim volume than MS and, in trend, MOGAD (Supplementary Fig. 1). When only counting females, inner rim volume was still not significantly different in NMOSD- and MOGAD-ON-eyes ($p = 0.28$).

Structure–function associations. We used mixed linear spline models to investigate the impact of changes in metrics of neuro-axonal damage on visual function in the different patient groups (Fig. 2). For a thickness of pRNFL or GCIP above 60 μm there was no significant effect on visual function in either group, except for a very small but formally significant association between pRNFL and LCVA in MS (Beta = -0.004 ± 0.002 ; $p = 0.05$). Because of this, Table 3 only summarizes the results of the mixed spline models for a thickness of RNFL or GCIP below 60 μm (see Supplemental Table 1 for other results). Below 60 μm , thinner pRNFL and GCIP were associated with worse HCVA, LCVA and MD in all disease groups, respectively, with the exception of MS eyes with a pRNFL below 60 μm , which were not calculated due to low event number. In order to consider possible differences between patient groups regarding the rate to which structural changes affect visual outcome, we added the underlying diagnosis as an interaction effect in the mixed models. Further loss of pRNFL beyond a thickness of 60 μm caused a stronger impairment of HCVA and visual field MD in NMOSD-eyes compared with MOGAD-eyes, while there was no difference between the groups regarding LCVA.

Accordingly, below 60 μm of GCIP-thickness MOGAD eyes showed a less steep loss of HCVA than NMOSD eyes, with a similar trend for visual fields and no difference regarding loss of LCVA. Interestingly, there was no

	AQP4-IgG+		MOG-IgG+		MS		HC	AQP4-IgG+-nON versus MOG-IgG+-nON	AQP4-IgG+-nON versus MS-nON	AQP4-IgG+-nON versus HC	AQP4-IgG+-ON versus MOG-IgG+-ON	AQP4-ON versus MS-ON	AQP4-IgG+-ON versus HC
	nON	ON	nON	ON	nON	ON	-						
	Mean (SD)												
HCVA [logMAR]	-0.09 (0.11)	0.33 (0.59)	-0.11 (0.15)	-0.10 (0.13)	-0.13 (0.11)	-0.004 (0.36)	-0.13 (0.09)	0.46	0.07	0.21	0.004	0.013	<0.001
LCVA [logMAR]	0.29 (0.17)	0.85 (0.68)	0.25 (0.19)	0.65 (0.70)	0.31 (0.23)	0.48 (0.34)	0.26 (0.14)	0.59	0.69	0.36	0.15	0.07	<0.001
MD [dB]	-0.95 (2.36)	-9.76 (10.6)	-0.27 (0.85)	-6.10 (5.83)	-1.05 (1.41)	-2.78 (5.63)	-0.30 (1.05)	0.26	0.30	0.24	0.59	0.08	<0.001
pRNFL [μm]	94.9 (11.5)	59.5 (23.4)	98.5 (13.0)	51.7 (13.5)	91.1 (11.9)	74.4 (15.6)	96.4 (10.1)	0.49	0.11	0.57	0.39	0.01	<0.001
GCIP [μm]	65.6 (7.15)	51.7 (9.95)	69.2 (4.63)	50.6 (7.84)	66.6 (7.44)	56.0 (7.22)	68.7 (4.83)	0.11	0.72	0.03	0.61	0.13	<0.001
Inner rim volume [mm ³]	0.090 (0.015)	0.090 (0.022)	0.107 (0.024)	0.096 (0.012)	0.111 (0.018)	0.098 (0.016)	0.096 (0.021)	0.06	<0.001	0.25	0.051	0.02	0.19

Table 2. Structural and visual function parameters. Test statistics from Mann-Whitney-U Test. *AQP4-IgG+*+aquaporin-4 IgG seropositive patients, *MOG-IgG+*+myelin-oligodendrocyte-glycoprotein seropositive patients, *MS* multiple sclerosis, *nON* eyes without history of optic neuritis, *ON* eyes with history of optic neuritis, *SD* standard deviation, *HCVA* high contrast visual acuity, *LCVA* low contrast visual acuity, *logMAR* logarithm of minimum angle of resolution, *MD* mean deviation, *pRNFL* peripapillary retinal nerve fiber layer, *GCIP* combined ganglion cell and inner plexiform layer. Significant values are in bold.

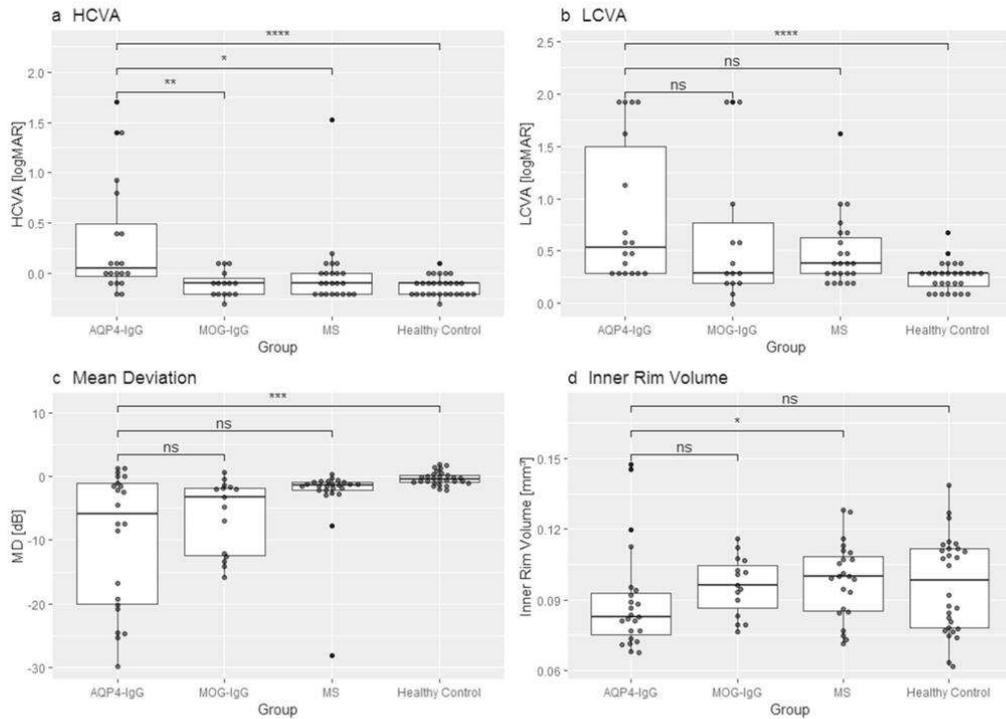


Figure 1. Group comparison of selected structural and functional parameters. (a) High contrast visual acuity (b) Low contrast visual acuity (c) mean deviation of visual fields and (d) inner rim volume of the fovea of eyes with history of ON AQP4-IgG: Aquaporin-4 IgG seropositive patients; MOG-IgG: Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein seropositive patients; MS: Multiple Sclerosis; HCVA: High contrast visual acuity; LCVA: Low contrast visual acuity; logMAR: Logarithm of minimum angle of resolution; MD: mean deviation; p-values from Mann-Whitney-U Test (ns: $p > 0.05$; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$; ****: $p < 0.0001$).

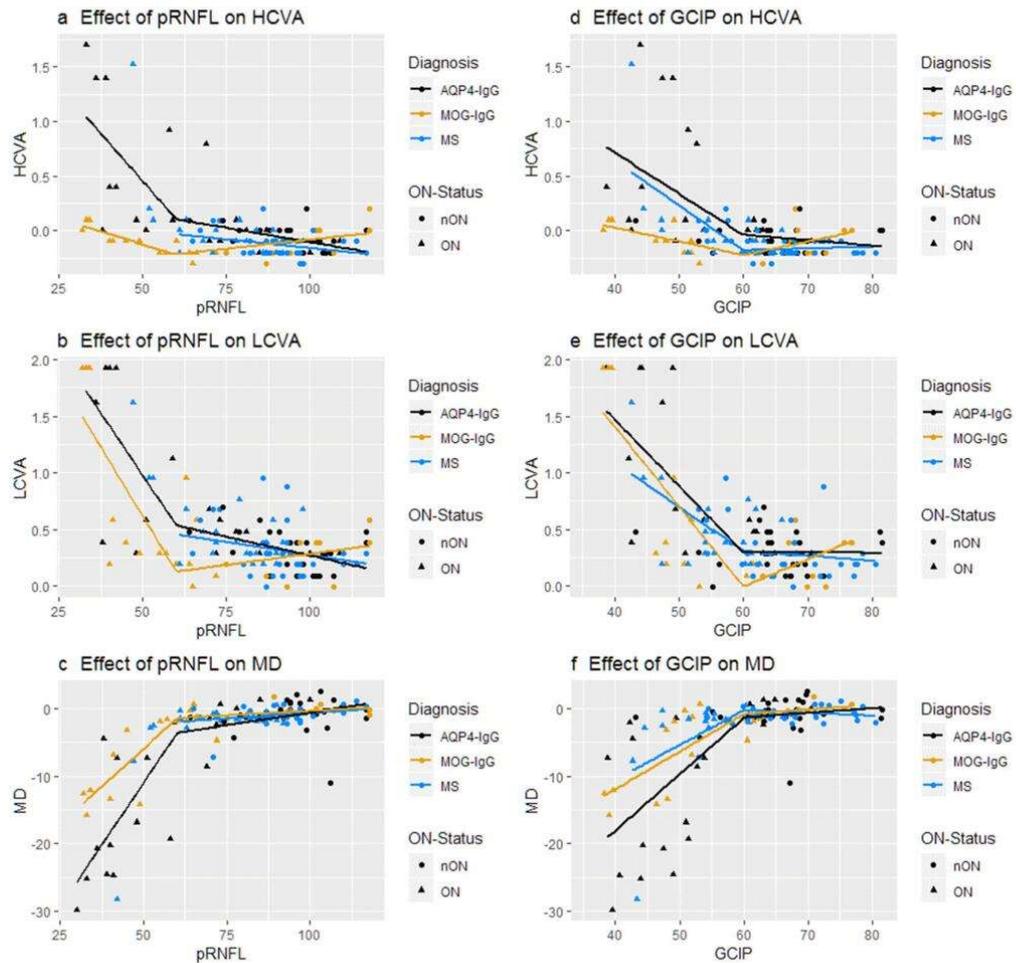


Figure 2. Association between visual function and retinal structures. (a–c) Effect of pRNFL thickness on (a) high contrast visual acuity, (b) low contrast visual acuity, (c) mean deviation of visual fields; (d–f) Effect of GCIP thickness on (d) high contrast visual acuity, (e) low contrast visual acuity (f) mean deviation of visual fields. Effects were modelled with a linear spline model; knot location was chosen to be 60 μm for both pRNFL and GCIP models following subjective visual assessment. AQP4-IgG: Aquaporin-4-IgG seropositive patients; MOG-IgG: Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein-IgG seropositive patients; MS: Multiple Sclerosis patients; HCVA: High contrast visual acuity; LCVA: Low contrast visual acuity; MD: mean deviation; pRNFL: peripapillary retinal nerve fibre layer; GCIP: ganglion cell and inner plexiform layer.

such difference between NMOSD and MS eyes. However, when inspecting the corresponding plot, one must note that the results for MS-eyes are heavily skewed by a single MS-ON eye with far outlying visual function. This eye belongs to a patient with a single severe ON episode leading to blindness. When excluding this eye, MS-eyes would show a trend of a less steep loss of HCVA than NMOSD-eyes (Beta = 0.022 SE = 0.012; $p = 0.07$).

None of the patient groups showed a relevant association between inner rim volume and any measure of visual function above the cutoff point of 0.1 mm^3 (Fig. 3). However, the mixed linear spline model showed a significant association of inner rim volume and LCVA (Beta = -20.55 ± 7.72 ; $p = 0.01$), MD of visual fields (Beta = 275.26 ± 123.10 ; $p = 0.03$) and—in trend—HCVA (Beta = -11.14 ± 6.24 ; $p = 0.08$) in AQP4-IgG seropositive NMOSD eyes. MOGAD eyes did not show an identifiable pattern in the relationship between inner rim volume and visual function. MS eyes had a significant association between high contrast acuity and inner rim volume below the 0.1 mm^3 cutoff (Beta = -11.29 ± 4.86 ; $p = 0.03$), which was again entirely dependent on the outlier described above. When excluding this outlier, no significant association between inner rim volume of MS-eyes

pRNFL [μm]	AQP4-IgG+		MOG-IgG+		MS		Interaction AQP4-IgG+ versus MOG-IgG+		Interaction AQP4-IgG+ versus MS	
	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value
HCVA [logMAR]	-0.039 (0.007)	<0.001	-0.007 (0.003)	0.02	-	-	0.033 (0.008)	<0.001	-	-
LCVA [logMAR]	-0.044 (0.008)	<0.001	-0.046 (0.009)	<0.001	-	-	-0.002 (0.012)	0.89	-	-
MD [dB]	0.762 (0.097)	<0.001	0.449 (0.063)	<0.001	-	-	-0.317 (0.129)	0.017	-	-
GCIP [μm]	AQP4-IgG+		MOG-IgG+		MS		Interaction AQP4-IgG+ versus MOG-IgG+		Interaction AQP4-IgG+ versus MS	
	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value	Beta (SE)	p-value
HCVA [logMAR]	-0.037 (0.009)	<0.001	-0.011 (0.004)	0.003	-0.042 (0.007)	<0.001	0.025 (0.012)	0.04	-0.010 (0.012)	0.44
LCVA [logMAR]	-0.065 (0.010)	<0.001	-0.068 (0.012)	<0.001	-0.041 (0.010)	<0.001	0.004 (0.016)	0.81	0.023 (0.014)	0.10
MD [dB]	0.835 (0.151)	<0.001	0.571 (0.111)	<0.001	0.515 (0.106)	<0.001	-0.270 (0.224)	0.23	-0.302 (0.200)	0.13

Table 3. Structure–function associations for pRNFL and GCIP below 60 μm . Association between different measures of visual function and pRNFL- and GCIP-thickness respectively in a mixed linear spline model of NMOSD, MOGAD and MS eyes as well as interaction effects between the patient groups; all values are only from the sloped part of the spline for pRNFL and GCIP thickness values lower than 60 μm respectively (Fig. 2). No associations between pRNFL and visual function are provided for MS-eyes as there were not enough eyes below the 60 μm cutoff. AQP4-IgG+ aquaporin-4 antibody positive NMOSD, MOG-IgG+ myelin-oligodendrocyte-glycoprotein associated disorder, MS multiple sclerosis, SE standard error, HCVA high contrast visual acuity, LCVA low contrast visual acuity, MD mean deviation, pRNFL peripapillary retinal nerve fiber layer, GCIP combined ganglion cell and inner plexiform layer. Significant values are in bold.

and any measure of visual function was found. In female participants, only in the AQP4-IgG seropositive group significant associations were found (Supplementary Table 2).

Association between inner rim volume and retinal neuro-axonal damage. To further identify the mechanism behind the greater loss of HCVA in NMOSD-eyes compared with MOGAD, we analyzed the relationship between pRNFL and foveal inner rim volume (Fig. 4). There was a positive association between inner rim volume and pRNFL in AQP4-IgG seropositive NMOSD eyes (Beta = 724.92 \pm 208.93; $p = 0.001$, Fig. 4a), suggesting a simultaneous degradation of both over the course of the disease. MOGAD eyes showed a trend to a similar association (Beta = 653.78 \pm 329.25; $p = 0.06$, Fig. 4b) while MS-ON eyes also showed a significant albeit smaller positive association (Beta = 315.02 \pm 130.76; $p = 0.02$, Fig. 4c). However, if only ON-eyes were considered, there was a significant positive association between inner rim volume and pRNFL in NMOSD (Beta = 724.24 \pm 206.56; $p = 0.004$) and to a lesser degree in MS (Beta = 507.79 \pm 167.89; $p = 0.007$), but not in MOGAD (Beta = 241.82 \pm 280.30; $p = 0.41$). In a subgroup analysis of only female participants, there was only a minor difference in effect size concerning the association between IRV and pRNFL (not shown).

In addition, inner rim volume was not associated with the number of ON in NMOSD (Beta = -0.0009 \pm 0.0009; $p = 0.36$) and MOGAD (Beta = -0.0002 \pm 0.0014; $p = 0.91$) but showed a very subtle association in MS-eyes (Beta = -0.004 \pm 0.002; $p = 0.04$). Disease duration had no significant effect on inner rim volume in either of the disease groups (NMOSD: Beta = -2.66e⁻⁶ \pm 1.21e⁻⁵; $p = 0.83$, MOGAD: Beta = -2.66e⁻⁶ \pm 3.21e⁻⁵; $p = 0.42$, MS: Beta = -7.47e⁻⁶ \pm 8.67e⁻⁶; $p = 0.40$).

Discussion

In this study we analyzed the association between retinal structural damage including foveal changes and visual function in AQP4-IgG seropositive NMOSD patients and compared findings against MOGAD patients, MS patients and healthy controls. We found that (a) patients with AQP4-IgG seropositive NMOSD present with more impaired HCVA than MOGAD and MS despite similar retinal neuroaxonal damage; (b) in contrast, LCVA and MD are similarly affected in NMOSD, MOGAD and MS; (c) in all diseases the structure–function association followed a broken-stick model: there was no association between visual function and OCT above a certain threshold, but once a certain threshold was reached, more profound structural damage was associated with worse visual function. Here, HCVA and MD showed a steeper association with structural damage in NMOSD compared with MOGAD, with no significant difference when it comes to the rate of loss of LCVA; (d) Eyes from patients with NMOSD show additionally an association between foveal inner rim volume and visual function.

Several studies have investigated the relationship between visual and structural parameters in neuroinflammatory diseases. In MS and MOGAD, loss of visual field sensitivity does not follow a linear association with pRNFL thinning, but shows a drastic deterioration after a large amount of pRNFL is lost^{28,29,31}. This is similar to how visual function relates to neuroaxonal damage in glaucoma, where this type of association has been termed *broken stick model*³⁵. Alternatively, a linear association between visual acuity and retinal layer thickness has been proposed in MS^{5,36} as well as AQP4-IgG seropositive NMOSD and MOGAD⁵. In our study, the association of MD, HCVA and LCVA to pRNFL and GCIP thickness followed a broken stick model and not a linear association, with a threshold of approximately 60 μm for both pRNFL and GCIP. There was no such association for either disease group above 60 μm , supporting that neuroaxonal damage in the context of neuroinflammatory disease leads to loss of visual function, but only has a measurable effect once a certain amount of neuroaxonal content is lost. In other studies this cutoff point has been identified as being 50 μm for MOGAD³¹, 75 μm for MS^{32,36} or 60 μm

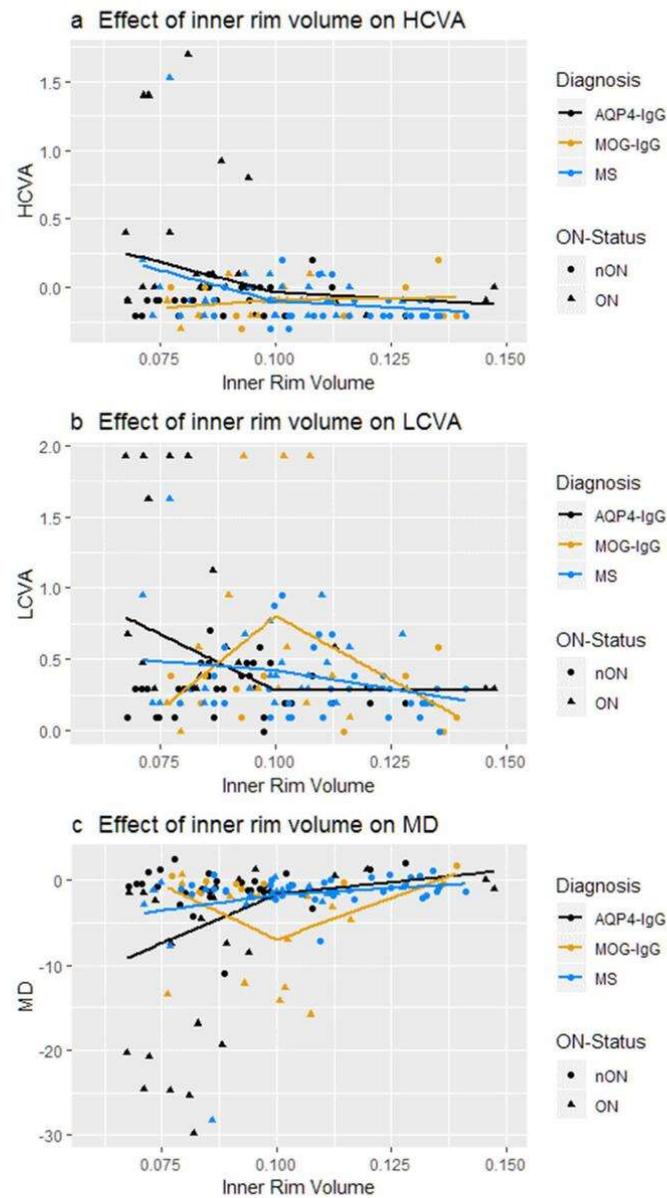


Figure 3. Association between visual function and foveal inner rim volume. Effect of inner rim volume on (a) high contrast visual acuity, (b) low contrast visual as well as (c) mean deviation of visual fields of patients' eyes. Cutoff for mixed linear spline model was visually identified at 0.1 mm^3 . AQP4-IgG: Aquaporin-4-IgG seropositive patients; MOG-IgG: Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein-IgG seropositive patients; MS: Multiple Sclerosis patients; HCVA: High contrast visual acuity; LCVA: Low contrast visual acuity; MD: mean deviation.

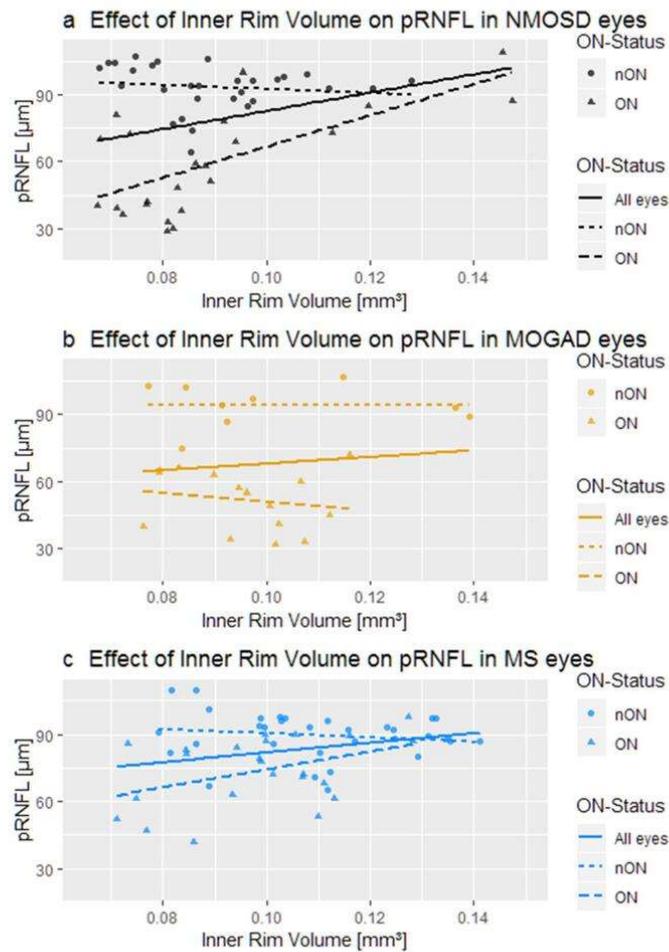


Figure 4. Association between inner rim volume and pRNFL in (a) NMOSD (Beta = 724.92 ± 208.93 ; $p = 0.001$), (b) MOGAD (Beta = 653.78 ± 329.25 ; $p = 0.06$) and (c) MS eyes (Beta = 315.02 ± 130.76 ; $p = 0.02$) AQP4-IgG: Aquaporin-4-IgG seropositive patients; MOG-IgG: Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein-IgG seropositive patients; MS: Multiple Sclerosis patients.

for NMOSD³³. Considering differences in methods and raters as well as the sizable interindividual differences of retinal layer thickness, these results are comparable.

Although the loss of retinal layers started to affect all patient groups at approximately the same threshold, NMOSD eyes suffered a steeper drop in HCVA and MD than MOGAD eyes. The less pronounced difference in the drop of visual fields is in line with a recent study that showed good HCVA outcome after MOGAD-associated ON, but worse visual field outcomes³¹. The finding that each μm of retinal layer lost is worth more visual function in NMOSD than MOGAD is in line with a previous study, in which only eyes of NMOSD but not MOGAD patients showed an association between worse HCVA with lower GCIP⁵. Another study showed worse HCVA and stronger pRNFL thinning in MOGAD eyes at ON nadir, but also a higher recovery rate of visual function that resulted in comparable long term visual outcome in MOGAD and MS³⁷. Together, our study and these others suggest that neuroaxonal damage alone cannot explain the differences in visual outcome between NMOSD patients and MOGAD or MS patients.

A model that might explain this discrepancy is AQP4-IgG driven Müller-cell dysfunction. AQP4-IgG seropositive NMOSD leads to a primary inflammatory astrocytopathy while demyelination is only a secondary process. MOGAD and MS on the other hand primarily result in inflammatory demyelination³⁸. In the healthy retina, Müller cells are responsible for many trophic and regulatory functions, such as glucose metabolism, regulating

blood flow as well as ion and water homeostasis³⁹. Müller cells are found ubiquitously in the human retina, but are most dense in and around the fovea⁴⁰. In NMOSD, Müller cells are a target of AQP4-IgG, which was demonstrated both in animal studies⁴⁰ as well as NMOSD patients⁴¹. In vitro, AQP4-IgG causes non-inflammatory AQP4-receptor internalization and reduced proliferation in Müller cells⁴²; in fact, Müller cell dysfunction has been directly demonstrated through specific ERG-waveforms in eyes of NMOSD patients¹⁰.

We found a significant association between the fovea's inner rim volume and pRNFL in AQP4-IgG positive NMOSD eyes. Indeed, inner rim volume had a similar effect on visual function in NMOSD as pRNFL and GCIP thinning: After a certain amount of inner rim volume is lost (below 0.1 mm³), drastic deterioration of visual function begins. Regardless of underlying disease, inner rim volume in eyes with values > 0.1 mm³ were not associated with visual function. In NMOSD-ON eyes, there was also a strong positive association between foveal inner rim volume and pRNFL, which could not be found in MOGAD-ON eyes, suggesting AQP4-IgG transmitted Müller cell damage concomitant to neuroaxonal damage. Our results further suggest that the fovea's contribution of vision is largest in HCVA, less noticeable in visual fields and seemingly absent in LCVA. This fits nicely to the test principles of each vision test, where HCVA is typically dominated by foveal vision, whereas in low contrast vision testing peripheral rods dominate, and visual field testing comprises an average over central and peripheral retinal areas.

In our study, MS patients' eyes behaved in a similar fashion as NMOSD eyes in regard to neuroaxonal damage but surprisingly also foveal inner rim volume, yet to a lesser degree. While the association of visual function to pRNFL and GCIP in the MS group was dependent on a single outlying eye, there was also a similar association between inner rim volume and pRNFL, marking a clear difference to the MOGAD and control group. A primary retinopathy has been reported in MS by one study, which could explain this association. Alternatively, the density of the retina's superficial and deep capillary plexus is reduced in MS patients, making an indirect effect through foveal microcirculation possible⁴³.

An important strength of our study is the availability of a comprehensive suite of visual tests, which reports HCVA, LCVA and MD. Our study has several important limitations, most notably the small sample size. This is problematic for foveal parameters, which show large interindividual variation even in healthy eyes⁴⁴.

Another problem is the significant difference in age between the NMOSD and MS group, which we decided to not correct, because the effect of age on retinal layers is subtle⁴⁵ and given the low sample size we did not want to overstrain the models. Further, vision assessment was carried out in one single session, but at least two independent measurements of visual performance are recommended to account for daily variation in performance of patients. Another concern may be that, the minimum timeframe after ON of 3 months that we set as an inclusion criterion might be too short, especially when considering MOGAD, in which further changes to pRNFL have been shown to occur within 6 months from clinical attacks other than ipsilateral ON⁴⁵. On the other hand, another study did not show further thinning of pRNFL and GCIP 6 months after ON in MS and NMOSD when compared to the respective thickness after 3 months⁴⁶. A further potential confounder may be different numbers of ON in the different cohorts. While the number of ON was not significantly different between MOGAD and NMOSD patients, we cannot fully rule out that non-linear effects of the number of ON, which have been reported both for NMOSD and MOGAD^{47,48}, may have influenced the result. Because most patients in our study had multiple ON episodes, we were not able to perform an analysis in eyes with only one ON.

Although our results indicating a potential contribution of Müller cells to high contrast vision loss are promising, the findings need to be interpreted with caution considering the low sample size and the other above-mentioned limitations. Important other contributors should be alternatively considered and investigated, most notably optic nerve demyelination and retinal vascular changes. Visual evoked potentials (VEP) could elucidate how optic nerve demyelination affects visual outcome, and VEP latency changes were indeed reported recently in NMOSD even in absence of ON⁴⁹. Alternatively, the size of the foveal avascular zone (FAZ) as measured by OCT angiography is already of interest in several other ophthalmological diseases^{50,51}. The possible importance of foveal microcirculation in the development of visual impairment in NMOSD becomes especially apparent when considering the trophic role of Müller cells and the high expression of AQP4 in foot processes facing blood vessels⁵².

Data availability

As patient consent did not cover publication of individual data, the data used in this manuscript will be shared on reasonable request from corresponding author.

Received: 14 January 2022; Accepted: 6 September 2022

Published online: 20 October 2022

References

1. Reich, D. S. *et al.* Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch. Neurol.* **66**, 998–1006 (2009).
2. Jarius, S., Wildemann, B. & Paul, F. Neuromyelitis optica: Clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin. Exp. Immunol.* **176**, 149–164 (2014).
3. Tajfirooz, D. A., Bhatti, M. T. & Chen, J. J. Clinical characteristics and treatment of MOG-IgG-associated optic neuritis. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **26**, 100 (2019).
4. Brandt, A. U. *et al.* Frequent retinal ganglion cell damage after acute optic neuritis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **22**, 141–147 (2018).
5. Sotirchos, E. S. *et al.* Aquaporin-4 IgG seropositivity is associated with worse visual outcomes after optic neuritis than MOG-IgG seropositivity and multiple sclerosis, independent of macular ganglion cell layer thinning. *Mult. Scler. J.* **26**, 1360–1371 (2020).
6. Bennett, J. L. & Owens, G. P. Neuromyelitis optica: Deciphering a complex immune-mediated astrocytopathy. *J. Neuroophthalmol.* **37**, 291–299 (2017).

7. Wingerchuk, D. M. *et al.* International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* **85**, 177–189 (2015).
8. Jarius, S. *et al.* Neuromyelitis optica. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **22**, 85 (2020).
9. Nagelhus, E. A. *et al.* Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: Polarized expression in Müller cells and fibrous astrocytes. *J. Neurosci.* **18**, 2506–2519 (1998).
10. You, Y. *et al.* Evidence of Müller glial dysfunction in patients with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ophthalmology* **126**, 801–810 (2019).
11. Jeong, I. H., Kim, H. J., Kim, N.-H., Jeong, K. S. & Park, C. Y. Subclinical primary retinal pathology in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J. Neurol.* **263**, 1343–1348 (2016).
12. Oertel, F. C. *et al.* Microstructural visual system changes in AQP4-antibody-seropositive NMOSD. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* **4**, e334 (2017).
13. Motamedi, S. *et al.* Altered fovea in AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* **7**, e805 (2020).
14. Waters, P. *et al.* Multicentre comparison of a diagnostic assay: Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **87**, 1005–1015 (2016).
15. Reindl, M. *et al.* International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* **7**, e718 (2020).
16. Jarius, S. *et al.* MOG encephalomyelitis: International recommendations on diagnosis and antibody testing. *J. Neuroinflamm.* **15**, 134 (2018).
17. Polman, C. H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* **69**, 292–302 (2011).
18. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* **33**, 1444–1452 (1983).
19. Motamedi, S. *et al.* Normative data and minimally detectable change for inner retinal layer thicknesses using a semi-automated OCT image segmentation pipeline. *Front. Neurol.* **10**, 1117 (2019).
20. Lang, A. *et al.* Retinal layer segmentation of macular OCT images using boundary classification. *Biomed. Opt. Express* **4**, 1133 (2013).
21. Tewarie, P. *et al.* The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PLoS ONE* **7**, e34823 (2012).
22. Yadav, S. K. *et al.* CuBe: parametric modeling of 3D foveal shape using cubic Bézier. *Biomed. Opt. Express* **8**, 4181–4199 (2017).
23. Aytulun, A. *et al.* APOSTEL 2.0 recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology* **13**, 68–79 (2021).
24. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. (2014).
25. Wickham, H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis* (Springer-Verlag, 2016).
26. Bates, D., Mächler, M., Bolker, B. & Walker, S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J. Stat. Softw.* **67**, 1–48 (2015).
27. Barton, K. MuMIn: Multi-model inference. (2019).
28. Cheng, H., Laron, M., Schiffman, J. S., Tang, R. A. & Frishman, L. J. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **48**, 5798 (2007).
29. Costello, F. *et al.* Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann. Neurol.* **59**, 963–969 (2006).
30. Schmidt, C. O., Ittermann, T., Schulz, A., Grabe, H. J. & Baumeister, S. E. Linear, nonlinear or categorical: How to treat complex associations? Splines and nonparametric approaches. *Int. J. Public Health* **58**, 161–165 (2013).
31. Deschamps, R. *et al.* Visual field loss and structure–function relationships in optic neuritis associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody. *Mult. Scler. J.* **27**, 855–863 (2021).
32. Costello, F. *et al.* Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: A prospective study using optical coherence tomography. *Mult. Scler. J.* **14**, 893–905 (2008).
33. Mekhasingharak, N. *et al.* Visual function and inner retinal structure correlations in aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis. *Jpn. J. Ophthalmol.* **62**, 598–604 (2018).
34. Filippatou, A. G. *et al.* Evidence of subclinical quantitative retinal layer abnormalities in AQP4-IgG seropositive NMOSD. *Mult. Scler. J.* **27**, 1738 (2021).
35. Alasil, T. *et al.* Correlation of retinal nerve fiber layer thickness and visual fields in glaucoma: A broken stick model. *Am. J. Ophthalmol.* **157**, 953–959.e2 (2014).
36. Fisher, J. B. *et al.* Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* **113**, 324–332 (2006).
37. Vicini, R., Brügger, D., Aegg, M., Salmen, A. & Grabe, H. M. Differences in morphology and visual function of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody and multiple sclerosis associated optic neuritis. *J. Neurol.* **268**, 276–284 (2021).
38. Weber, M. S., Derfuss, T., Metz, I. & Brück, W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **11**, 175628641876208 (2018).
39. Bringmann, A. *et al.* Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog. Retin. Eye Res.* **25**, 397–424 (2006).
40. Felix, C. M., Levin, M. H. & Verkman, A. S. Complement-independent retinal pathology produced by intravitreal injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G. *J. Neuroinflammation* **13**, 275 (2016).
41. Oertel, F. C., Zimmermann, H., Paul, F. & Brandt, A. U. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders: Potential advantages for individualized monitoring of progression and therapy. *EPMA J.* **9**, 21–33 (2018).
42. Netti, V. *et al.* Aquaporin-4 removal from the plasma membrane of human müller cells by AQP4-IgG from patients with neuromyelitis optica induces changes in cell volume homeostasis: The first step of retinal injury?. *Mol. Neurobiol.* **58**(10), 5178–5193 (2021).
43. Yilmaz, H., Ersoy, A. & Icel, E. Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: An optical coherence tomography angiography study. *Eye* **34**, 771–778 (2019).
44. Provis, J. M., Dubis, A. M., Maddess, T. & Carroll, J. Adaptation of the central retina for high acuity vision: Cones, the fovea and the avascular zone. *Prog. Retin. Eye Res.* **35**, 63–81 (2013).
45. Oertel, F. C. *et al.* Optical coherence tomography in myelin-oligodendrocyte-glycoprotein antibody-seropositive patients: A longitudinal study. *J. Neuroinflammation* **16**, 154 (2019).
46. Syc, S. B. *et al.* Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain* **135**, 521–533 (2012).
47. Pache, F. *et al.* MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *J. Neuroinflammation* **13**, 282 (2016).
48. Oertel, F. C. *et al.* Retinal optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* **8**, e1068 (2021).
49. Ringelstein, M. *et al.* Longitudinal optic neuritis-unrelated visual evoked potential changes in NMO spectrum disorders. *Neurology* **94**, e407–e418 (2020).
50. Zivkovic, M. *et al.* Foveal avascular zone in normal tension glaucoma measured by optical coherence tomography angiography. *Biomed. Res. Int.* **2017**, 3079141 (2017).

51. Balaratnasingam, C. *et al.* Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmology* **123**, 2352–2367 (2016).
52. Lennon, V. A., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Verkman, A. S. & Hinson, S. R. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J. Exp. Med.* **202**, 473–477 (2005).

Acknowledgements

We thank Nocturne GmbH for kindly providing fovea shape analysis.

Author contributions

N.G., F.O., F.P., A.B. and H.Z. contributed to conception and design of the work. All authors contributed to data collection. N.G., A.B. and H.Z. contributed to drafting the article. NG wrote the main manuscript text. N.G., F.O., K.R., F.P., A.B. and H.Z. contributed to critical revision of the article. All authors contributed to the final approval of the version to be published.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Competing interests

FO was an employee of Nocturne UG (2018) and received research support by American Academy of Neurology (2021–2023), National Multiple Sclerosis Society (2021–2024) and Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2021)—all independent from this project. KR received research support from Novartis Pharma, Merck Serono, German Ministry of Education and Research, European Union (821283-2), Stiftung Charité (BIH Clinical Fellow Program) and Arthur Arnstein Foundation; received travel grants from Guthy Jackson Charitable Foundation. J. Bellmann-Strobl has received speaking honoraria and travel grants from Bayer Healthcare, and sanofi-aventis/Genzyme, in addition received compensation for serving on a scientific advisory board of Roche, unrelated to the presented work. F. Paul served on the scientific advisory boards of Novartis and MedImmune; received travel funding and/or speaker honoraria from Bayer, Novartis, Biogen, Teva, Sanofi-Aventis/Genzyme, Merck Serono, Alexion, Chugai, MedImmune, and Shire; is an associate editor of *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*; is an academic editor of *PLoS ONE*; consulted for Sanofi Genzyme, Biogen, MedImmune, Shire, and Alexion; received research support from Bayer, Novartis, Biogen, Teva, Sanofi-Aventis/Genzyme, Alexion, and Merck Serono; and received research support from the German Research Council, Werth Stiftung of the City of Cologne, German Ministry of Education and Research, Arthur Arnstein Stiftung Berlin, EU FP7 Framework Program, Arthur Arnstein Foundation Berlin, Guthy-Jackson Charitable Foundation, and NMSS. AUB is cofounder and shareholder of medical technology companies Nocturne GmbH and Motognosis GmbH. He is named as inventor on several patent applications describing MS biomarkers, visual perceptive computing based motor function analysis, and retinal image analysis. H.G. Zimmermann received research grants from Novartis and speaking honoraria from Bayer Healthcare and Novartis. The other authors report no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19848-4>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to H.G.Z.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

1. Gigengack NK, Oertel FC, Motamedi S, Bereuter C, Duchow A, Rust R, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Schmitz-Hübsch T, Paul F, Brandt AU, Zimmermann HG. Structure-function correlates of vision loss in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jul 8];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36266394/>
2. Röhling HM, Althoff P, Arsenova R, Drebinge D, Gigengack N, Chorschew A, Kroneberg D, Rönnefarth M, Ellermeyer T, Rosenkranz SC, Heesen C, Behnia B, Hirano S, Kuwabara S, Paul F, Brandt AU, Schmitz-Hübsch T. Proposal for Post Hoc Quality Control in Instrumented Motion Analysis Using Markerless Motion Capture: Development and Usability Study. *JMIR Hum Factors* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Aug 13];9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35363150/>

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen an der Entstehung dieser Arbeit sowie der Datenerhebung beteiligten Personen danken. Besonderer Dank gilt Hanna Zimmermann, Alexander U. Brandt und Friedemann Paul, die mich auf diesem Weg begleitet und geleitet haben.

Allen voran geht mein Dank aber an meine Familie und hier insbesondere meine Eltern, ohne deren nicht enden wollender Ermutigung und Ansporn diese Arbeit ganz bestimmt nicht möglich gewesen wäre.

Kein Dank geht an Bill Gates und seine Microsoft Office-Produkte, die mich während der Entstehung dieser Arbeit mehrfach an den Rand der Verzweiflung brachten.