

Aus dem
NeuroCure Clinical Research Center
Exzellenzcluster NeuroCure
AG Klinische Neuroimmunologie
Prof. Dr. med. Friedemann Paul
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Habilitationsschrift

Das Susac Syndrom als wichtige Differentialdiagnose der Multiplen Sklerose – Stellenwert neuer bildgebender Verfahren für Diagnostik und Verlaufsbeurteilung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinische Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Jan-Markus Dörr
aus Hannover

Eingereicht: Juni 2015

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Christian Enzinger

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer

Inhalt

Abkürzungen	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Das Susac Syndrom.....	4
1.2 Die Differenzierung zwischen Susac Syndrom und Multipler Sklerose	8
1.3 Die optische Kohärenztomographie	9
1.4 Die Ultrahochfeld-Magnetresonanztomographie	10
1.5 Immunhistochemische Untersuchungen.....	11
2 Eigene Arbeiten	13
2.1 Charakterisierung des Susac Syndroms auf der Basis einer systematischen Auswertung aller veröffentlichen Fälle	13
2.2 Unterschiedliche Muster retinaler Schädigung differenzieren zwischen Susac Syndrom und Multipler Sklerose (Time Domain OCT-Untersuchung).....	25
2.3 Spektral Domain OCT Untersuchung zu retinalen Veränderungen beim Susac Syndrom .	35
2.4 Die Entstehung retinaler Läsionen beim Susac Syndrom	46
2.5 Differenzierung zwischen Susac Syndrom und Multipler Sklerose durch unterschiedliche Läsionsmorphologie im 7 Tesla MRT.....	57
2.6 Untersuchung antiendothelialer Antikörper beim Susac Syndrom	67
3 Diskussion.....	80
4 Zusammenfassung	86
5 Literaturangaben.....	90

Abkürzungen

ADEM *Akute Disseminierte Enzephalomyelitis*

AECA *Antiendothelial Cell Antibodies*

AWH *Arterial Wall hyperfluorescence*

BRAO *Branch Retinal Artery Occlusion*

FAG *Fluoreszeinangiographie*

GCIPL *Ganglion Cell/Inner Plexiform Layer*

GCL *Ganglion Cell Layer*

IHC *Immunhistochemie*

INL *Inner Nuclear Layer*

IPL *Inner Plexiform Layer*

MRT *Magnetresonanztomographie*

MS *Multiple Sklerose*

NMO *Neuromyelitis optica*

OCT *Optische Kohärenztomographie*

ON *Optikusneuritis*

ONL *Outer Nuclear Layer*

OPL *Outer Plexiform Layer*

PRL *Photoreceptor Layer*

RNFL *Retinal Nerve Fibre Layer*

SD *Spectral Domain*

SNR *Signal To Noise Ratio*

SuS *Susac Syndrom*

TD *Time Domain*

TMV *Total Macula Volume*

UHF *Ultrahochfeld*

ZNS *Zentralnervensystem*

1 Einleitung

Treten im jungen Erwachsenenalter schubartig rezidivierende Funktionsstörungen des Zentralnervensystems (ZNS) auf, liegt, insbesondere wenn in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) multifokale umschriebene Signalveränderungen im Marklager nachgewiesen werden, die Verdachtsdiagnose einer Multiplen Sklerose (MS) nahe.¹ In der Tat ist die MS in unseren Breiten die bei weitem häufigste chronisch entzündliche ZNS-Erkrankung, deren Diagnosestellung zudem durch die Verfügbarkeit der inzwischen in der zweiten Revision vorliegenden Diagnosekriterien nach McDonald erleichtert wird.²⁻⁴ Es wird jedoch nicht selten außer Acht gelassen, dass die Anwendbarkeit der McDonald Kriterien eine vorangehende sorgfältige Differentialdiagnostik voraussetzt: „in applying the McDonald Criteria, it remains imperative that alternative diagnoses are considered and excluded“.⁴ Tatsächlich gibt es eine Vielzahl an Erkrankungen, deren Abgrenzung zur MS im Einzelfall Schwierigkeiten bereiten kann. Eine Erkrankung, die regelmäßig und mit z. T. weitreichenden Folgen für den Patienten als MS fehldiagnostiziert wird, ist das Susac Syndrom (SuS). Vor diesem Hintergrund ist das übergeordnete Ziel dieser Arbeit, durch Verbesserung der Kenntnisse zu Pathophysiologie und Diagnostik des SuS die Abgrenzung gegenüber der MS zu erleichtern.

Im Folgenden werden das SuS sowie die in dieser Arbeit verwendeten bildgebenden Verfahren kurz vorgestellt.

1.1 Das Susac Syndrom

1979 beschrieb John O. Susac in Washington D.C. zwei Patientinnen, die im Alter von 40 bzw. 26 Jahren eine ungewöhnliche Symptomkombination entwickelten.⁵ Beide Patientinnen zeigten eine Funktionsstörung des ZNS in Form eines enzephalopathischen Syndroms mit ausgeprägten kognitiven Defiziten, Verhaltensauffälligkeiten und paranoid-psychotischen Symptomen sowie zusätzlichen fokal-neurologischen Defiziten. Des Weiteren traten hochgradige Sehstörungen und sensorineurale Hörstörungen hinzu. Die diagnostische Abklärung ergab multiple peripher gelegene Verschlüsse retinaler Astarterien, sog. „branch retinal artery occlusions“ (BRAO), als Ursache für die Sehstörungen. Liquordiagnostisch wurden eine Eiweißerhöhung und eine leichte Pleozytose festgestellt. Beide Patientinnen sprachen auf eine systemische Behandlung mit Glukokortikosteroiden an, behielten jedoch ein erhebliches Defektsyndrom, bestehend aus kognitiven Defiziten, motorischen Einschränkungen, Seh- und Hörstörungen zurück. Trotz umfangreicher differentialdiagnostischer Aufarbeitung insbesondere hinsichtlich erregerbedingter Ursachen und Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis ließen sich die Symptome mit keiner bekannten Erkrankung in Übereinstimmung bringen, so dass es bei der deskriptiven Diagnose einer

Mikroangiopathie unklarer Genese mit Manifestationen in Gehirn, Retina und Innenohr blieb.⁵

Nachdem in der Folgezeit weitere ähnliche Fallbeschreibungen unter zahlreichen deskriptiven Bezeichnungen publiziert wurden, wurde schließlich 1986 das Eponym „Susac Syndrom“ für diese „almost invariably misdiagnosed as multiple sclerosis“ Erkrankung geprägt.⁶ Die Verwendung des Eponyms hat sich inzwischen durchgesetzt, gelegentlich wird auch die anatomisch-deskriptive Bezeichnung „retinocochleocerebrale Vaskulopathie“ verwendet.

Da bislang keine systematisch erhobenen epidemiologischen Daten zum SuS vorlagen, beruht sämtliches Wissen auf Einzelfallberichten oder kleinen, wenige Patienten umfassenden Fallserien mit entsprechend niedriger Evidenzklasse.⁷⁻⁹ Demnach tritt die Erkrankung vornehmlich bei jungen Frauen in der 3.-4. Lebensdekade auf. Vereinzelt wurden auch spätere Manifestationen oder ein Auftreten bei Kindern berichtet. Belastbare Zahlen zur Prävalenz liegen nicht vor. Aufgrund der vermuteten Seltenheit gilt das SuS als „orphan disease“. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Diagnose zu selten gestellt wird und es eine nicht unerhebliche Anzahl nicht erkannter oder falsch diagnostizierter Erkrankungsfälle gibt. Eigene Erfahrungen bestätigen zahlreiche Literaturberichte, dass die Erkrankung zumindest initial sehr oft als MS^{6,7,10-13} oder akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)¹⁴⁻¹⁶ fehldiagnostiziert wird.

Ursache und Pathogenese des SuS sind bislang nur ansatzweise verstanden. Abgesehen vom weiblichen Geschlecht und Alter sind keine Risikofaktoren bekannt. Als pathogenetischer Ausgangspunkt wird derzeit eine Autoimmunreaktion gegen endotheliale oder intramurale Strukturen kleiner Arterien in den betroffenen Organen angenommen. Für diese Hypothese sprechen das Überwiegen des weiblichen Geschlechts, der Nachweis antiendothelialer Antikörper und entzündlicher Liquorveränderungen bei einem Teil der Patienten und das Ansprechen auf immunsuppressive Therapien. Auf noch nicht geklärte Weise kommt es zu einem Verschluss der betroffenen Gefäße mit einer ischämischen Schädigung abhängiger Gewebsregionen. Als mögliche Ursache für den zumindest in der Retina zumeist passageren Gefäßverschluss wurde eine immunologisch vermittelte Schwellung von Endothelzellen vorgeschlagen, die zu einer Verlegung des Gefäßlumens „von innen“ führt.^{17,18} In einer noch nicht reproduzierten elektronenmikroskopischen post mortem Untersuchung der Netzhaut einer SuS-Patientin wurden umschriebene perivaskuläre seröse Ablagerungen beschrieben, die das Lumen angrenzender Gefäße „von außen“ komprimierten.¹⁹ Überzeugende Hinweise für ein relevantes thrombotisches oder embolisches Geschehen wurden bisher nicht veröffentlicht. In wenigen publizierten, jedoch nicht systematisch durchgeführten Hirnbiopsien wurden häufig mikroangiopathische Veränderungen, z. T. mit perivaskulären Lymphozyteninfiltrationen, und umschriebene Gewebenekrosen beschrieben.^{7,18,20-24} Histologische Untersuchungen zum Innenohr wurden bislang nicht veröffentlicht.

Die Diagnosestellung des SuS beruht in erster Linie auf der charakteristischen Symptomkonstellation aus ZNS-Manifestationen, ischämisch bedingten Sehstörungen und Hörstörungen. Die Ausprägung insbesondere der ZNS-Manifestationen kann äußerst variabel sein. Fallberichte reichen von asymptomatischen, nur bildmorphologisch nachweisbaren Veränderungen über diskrete sensible Ausfällen, zentrale Paresen, ataktische Störungen, kognitive Beeinträchtigungen insbesondere der Gedächtnis- und Exekutivfunktionen, Veränderungen von Affekt, Verhalten und Persönlichkeit bis zu schwersten paranoid-psychotischen Manifestationen. Vereinzelt letale Verläufe wurden berichtet.^{19,25} Auch im ophthalmologischen Bereich erstrecken sich die Manifestationen von asymptomatischen Gefäßprozessen über migräne-artige Fortifikationsphänomene und Photopsien bis zu schweren und dauerhaften Gesichtsfelddefekten. Otologische Manifestationen umfassen variable ausgeprägte Hörminderungen zumeist im Tief- und Mitteltonbereich, Tinnitus und peripher-vestibulären Schwindel. In vielen Einzelfallberichten wurde die Diagnosefindung durch den Umstand, dass nicht alle drei typischen Organe simultan betroffen waren, z. T. erheblich verzögert. Daneben scheint es auch abortive Verläufe zu geben, bei denen gar nicht alle drei Organe beteiligt sind. Einen großen Stellenwert in der Diagnostik besitzt die retinale Fluoreszeinangiographie (FAG), mit der in der Akutphase typischerweise BRAOs nachgewiesen werden können (Abbildung 1A). Häufig lassen sich auch kurze Gefäßabschnitte mit einem hyperfluoreszierenden Wandsignal, so genannte arterial wall hyperfluorescences (AWH) erkennen, die ebenfalls auf einen umschriebenen Prozess in der Gefäßwand hinweisen, deren genauere Bedeutung aber noch nicht verstanden ist (Abbildung 1B).^{26,27}

Da sowohl BRAO als auch AWH klinisch inapparent verlaufen können, ist es wichtig, in einer entsprechenden Situation gezielt auch bei Patienten ohne offensichtliche Sehstörungen eine FAG durchzuführen.²⁸

Das kraniale MRT als weiteres wichtiges diagnostisches Verfahren zeigt im typischen Fall

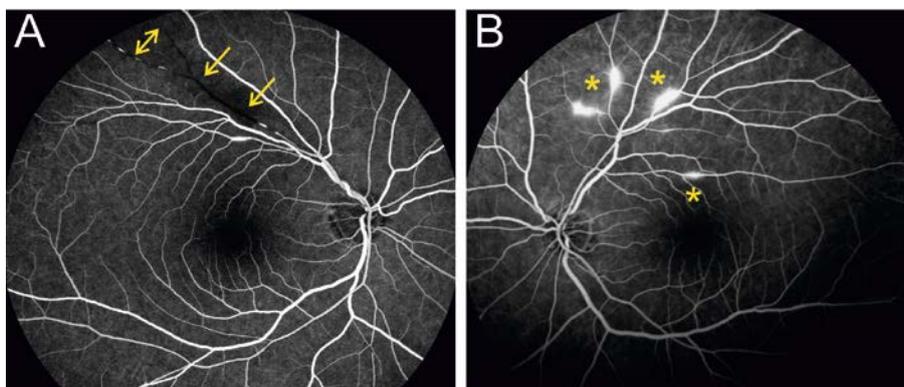


Abbildung 1: Retinale Fluoreszeinangiographie beim Susac Syndrom

Die Abbildungen zeigen die arterielle Phase einer retinalen FAG bei einer Patientin in einer aktiven Phase der Erkrankung. A: Die Pfeile markieren einen arteriellen Gefäßverschluss oberhalb der Makula des linken Auges. B: Die Sternchen markieren multiple arterielle Wandsignalsteigerungen im rechten Auge oberhalb der Makula.

multifokale, in der T2-Wichtung hyperintens erscheinende Läsionen in supra- und infratentorieller Lokalisation. Eine Prädilektionsstelle ist das Corpus callosum. Akute Balkenläsionen sind oft relativ groß und unscharf begrenzt, wodurch sie entfernt an Schneebälle erinnern und daher in der



Abbildung 2 MRT beim Susac Syndrom

Dargestellt ist eine sagittale T2-gewichtete Aufnahme (1,5 T) des Kopfes eines Patienten in einer aktiven Phase der Erkrankung. Gut erkennbar sind die großen, unscharf begrenzten hyperintensiven Signalveränderungen im Balken, die aufgrund ihres Erscheinungsbilds häufig als „Schneeball“-Läsionen bezeichnet werden. Im Verlauf bilden sich diese in der Regel zurück oder entwickeln sich zu scharf begrenzten, wie ausgestanzt erscheinenden Läsionen.

angloamerikanischen Literatur als „snowball lesions“ bezeichnet werden. Ältere Läsionen im Balken sind hingegen klein, scharf begrenzt und in der T1-Wichtung häufig deutlich hypointens. In der Akutphase nimmt ein Teil der Läsionen des Öfteren Kontrastmittel auf.²⁹ Abbildung 2 zeigt einen charakteristischen Herdbefund im Balken eines SuS-Patienten. Nach einer MRT-Studie an rund 30 SuS-Patienten wiesen etwa 30% der Patienten eine leptomenigeale Kontrastmittelanreicherung auf.³⁰ Neuere diffusionsbasierte MRT-Untersuchungen deuten an, dass die fokalen Läsionen nur einen Teil der Pathologie widerspiegeln und darüber hinaus erhebliche diffuse Veränderungen der zerebralen Mikrostruktur auftreten.³¹

Liquordiagnostisch werden häufig eine leichte Pleozytose als Ausdruck eines entzündlichen Prozesses und eine deutliche Eiweißerhöhung als Hinweis auf eine gestörte Blut-Hirn-Schranke beschrieben. Das Auftreten oligoklonaler Banden, wie es regelhaft bei der MS zu finden ist,³² wird hingegen beim SuS nur selten berichtet. Genaue Zahlen zur Häufigkeit von Liquorveränderungen liegen jedoch nicht vor. Eine umfangreiche Labordiagnostik kann aus differentialdiagnostischen Erwägungen heraus sinnvoll sein, ungezielte Laboruntersuchungen sind aufgrund des Fehlens charakteristischer Laborveränderungen beim SuS jedoch nicht sinnvoll. In der Literatur werden zahlreiche weitere, mehr oder weniger invasive Untersuchungen für die Diagnosesicherung des SuS beschrieben, deren Stellenwert allerdings weitgehend unklar bleibt.

Die medikamentöse Behandlung des SuS erfolgt bislang auf empirischer Basis immunsuppressiv oder immunmodulatorisch, wobei vielfältige Therapieschemata zum Einsatz kommen. Aufgrund gewisser Ähnlichkeiten mit der Dermatomyositis wurde eine Behandlung in Anlehnung an deren Therapie vorgeschlagen.^{33,34} Begleitend erfolgt unter der Annahme einer prokoagulatorischen Komponente in der Regel eine Thrombozytenaggregationshemmung, mitunter wird in Annahme einer

vasospastischen Komponente auch Nimodipin gegeben. Für sämtliche Therapiestrategien fehlt allerdings ein evidenzbasierter Hintergrund. Der Seltenheit der Erkrankung geschuldet, werden voraussichtlich bis auf weiteres keine evidenzgeleiteten Therapieempfehlungen zur Verfügung stehen. Entsprechend dem klinischen Bild ist auch die Prognose der Erkrankung sehr variabel. Allgemeingültige Aussagen lassen sich in Ermangelung systematischer Untersuchungen nicht treffen. Das Spektrum reicht von einer Restitutio ad integrum bis zu schwersten Defektsyndromen mit Demenz, Taubheit und Erblindung. Einzelfälle von letalen Verläufen wurden ebenfalls berichtet. In den publizierten Fallberichten zeichnen sich zwei unterschiedliche Verlaufsformen ab: ein monophasischer Verlauf, der nach einigen Monaten bis mehreren Jahren spontan mit einer variabel ausgeprägten dauerhaften Beeinträchtigung zum Stillstand kommt und ein polyzyklischer, schubartiger Verlauf, bei dem ähnlich der MS, über viele Jahre immer wieder Symptome auftreten.³³ Einzelfallberichte dokumentieren eindrücklich erneute Krankheitsschübe nach symptomfreien Intervallen von 18 bzw. 23 Jahren.^{35,36} Abgeleitet aus den verfügbaren Berichten sowie auch nach eigenen Erfahrungen ist die frühe, ausreichend wirksame und konsequent durchgeführte Therapie wichtig für die Kontrolle der Krankheitsaktivität und die Begrenzung des Schadens. Voraussetzung für einen entsprechend frühen Behandlungsbeginn ist eine rasche und sichere Diagnosestellung.

1.2 Die Differenzierung zwischen Susac Syndrom und Multipler Sklerose

Als wichtigste Differentialdiagnosen des SuS gelten die MS bzw. bei eher akuter enzephalopathischen Verläufen die ADEM. Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Ätiopathogenese erscheint auf den ersten Blick die Frage berechtigt, warum eine Abgrenzung zwischen SuS und MS bzw. ADEM Schwierigkeiten bereiten sollte. In der Tat ist die Abgrenzung relativ einfach, wenn die charakteristische Symptomtrias vollständig vorliegt, insbesondere eine retinale FAG durchgeführt wurde und die typischen Veränderungen (AWH, BRAO) zeigt, und dem behandelnden Arzt die Erkrankung bekannt ist. Vielfach wird jedoch beschrieben, dass die charakteristischen Manifestationen in Gehirn, Netzhaut und Innenohr nicht zeitgleich auftreten. Auch kann beispielsweise eine für die MS untypische Hörminderung übersehen, bagatellisiert oder auch durch eine ausgeprägte enzephalopathische Symptomatik überlagert werden. Des Weiteren gibt es Übereinstimmungen im Manifestationsalter und Geschlechterverhältnis, und auch die MRT-Veränderungen können sehr ähnlich sein. Die Konstellation von subakuten Sehstörungen, ZNS-Symptomen und multifokalen T2-hyperintensiven MRT-Läsionen mit Bezug zum Balken bei einer jungen Frau führt leicht nachvollziehbar schnell zur Verdachtsdiagnose einer MS. Eine Hinterfragung der Sehstörungen, geschweige denn eine aufwändigere Ursachenforschung mittels FAG, findet dann in der Regel gar nicht erst statt. In einem anderen, ebenfalls nicht seltenen Szenario liegen nur

anamnestische Angaben zu stattgehabten Episoden mit Sehstörungen vor, die dann als abgelaufene Optikusneuritis fehlgedeutet werden können. Es gibt somit Konstellationen, in denen sich SuS und MS phänotypisch ähneln, so dass es nicht verwunderlich ist, dass bei einer Vielzahl von letztlich als SuS diagnostizierten Patienten initial eine MS fehldiagnostiziert wurde.^{6,7,10-13} In Anbetracht der unterschiedlichen Therapiestrategien, nämlich primär immunsuppressiv beim SuS^{33,34} versus primär immunmodulatorisch bei der MS kann dieser diagnostische Zeitverzug tatsächlich einen negativen Einfluss auf die Prognose nehmen. Besondere Brisanz erhält die häufige Fehldiagnose einer MS durch einen möglicherweise negativen Effekt einer MS-typischen Behandlung mit Interferon beta Präparaten auf den Verlauf des SuS.^{11,12}

Vor diesem Hintergrund besteht also durchaus eine Notwendigkeit, die Abgrenzung zwischen SuS und MS zu optimieren. Damit ist sind die Fragestellung bzw. die Ziele dieser Arbeit vorgegeben: es sollen i) der Wissensstand zu Entstehung und Pathophysiologie des SuS verbessert werden und ii) die diagnostische Sicherheit beim SuS, insbesondere in der Abgrenzung zur MS, erhöht werden.

Im Folgenden werden die verwendeten diagnostischen Verfahren vorgestellt.

1.3 Die optische Kohärenztomographie

Die Originalarbeiten 2, 3 und 4 basieren auf der optischen Kohärenztomographie (OCT), einem auf Interferometrie aufbauenden Verfahren zur hochauflösenden Schnittbilddarstellung von Geweben. Lichtwellen einer Superluminiszenzdiode im infrarot-nahen Spektrum treffen auf das zu untersuchende Gewebe und werden entsprechend den unterschiedlichen Gewebeeigenschaften reflektiert. Aus der gegenüber einer Vergleichswelle entstehenden Phaseninterferenz wird ein A-Scan rekonstruiert. Aufgrund des ähnlichen Prinzips wird die OCT mitunter als optisches Pendant zur Ultraschalldiagnostik bezeichnet, wobei im Gegensatz zum Ultraschall die Eindringtiefe ins Gewebe bei der OCT auf wenige Millimeter beschränkt ist. Insbesondere in der Augenheilkunde bietet die OCT die Möglichkeit, Strukturen der Netzhaut wie die retinale Nervenfaserschicht (retinal nerve fibre layer, RNFL) nicht-invasiv, in vivo und mit hoher Reproduzierbarkeit darzustellen. Die RNFL

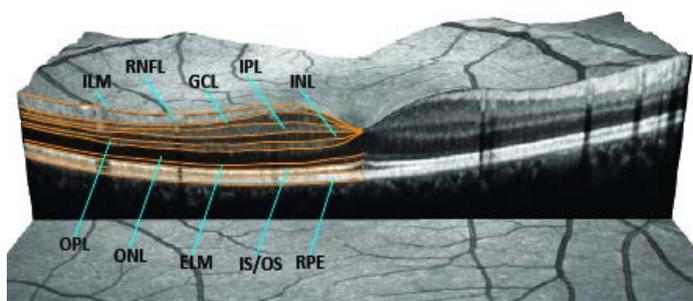


Abbildung 3 Segmentierung retinaler Schichten mittels SD-OCT

Dargestellt ist ein OCT-Schnittbild der Makula eines gesunden Probanden mit automatisierter intraretinaler Segmentierung. Verwendete Abkürzungen sind im Text erklärt. ILM: internal limiting membrane; ELM: external limiting membrane; RPE: retinal pigment epithelium.

Abbildung aus: Zimmermann, [...], Dörr, Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease 2014:4 153-162

entspricht den Axonen retinaler Ganglienzellen, die im weiteren Verlauf den Sehnerv bilden.³⁷ Die Besonderheit ist, dass diese Axone im Bereich der Retina noch unmyelinisiert sind und sich somit neurodegenerative Prozesse direkt und im zeitlichen Verlauf darstellen lassen. Vor diesem Hintergrund erklärt sich der zunehmende Einsatz der OCT auch in der Neurologie. Erste Untersuchungen bei MS-Patienten, damals noch mit der sog. time domain (TD) OCT wurden 1999 veröffentlicht.³⁸ In der Folge dokumentierte eine Vielzahl von Studien, u. a. auch eigene Arbeiten das Potential der OCT für die MS-Forschung.³⁹⁻⁴²

Technische Weiterentwicklung und rasante Steigerungen der Datenverarbeitungsgeschwindigkeiten erlauben mittels der sog. spectral domain (SD) OCT nicht nur die RNFL und das gesamte Makulavolumen (total macula volume, TMV), sondern auch weitere Strukturen der Retina zu differenzieren.⁴³ Im Prinzip können mittlerweile alle histologisch abgrenzbaren Schichten der Retina nicht invasiv auch mit der OCT in vivo unterschieden und quantifiziert werden (Abbildung 3).

So lässt sich z. B. bei der MS bereits sehr früh im Krankheitsverlauf eine Abnahme der Ganglienzellschicht (GCL) und der inneren plexiformen Schicht (IPL) nachweisen, was für eine Degeneration retinaler Nervenzellen spricht.⁴⁴ Da sich GCL und IPL aufgrund sehr ähnlichen Reflexionsverhaltens in der OCT schlecht differenzieren lassen und auch funktionell zusammengehören, werden beide Schichten oft als GCIPL zusammengefasst. Die Datenlage zur folgenden inneren Körnerschicht (INL) ist noch nicht eindeutig. Die äußeren Schichten, namentlich äußere plexiforme Schicht (OPL), äußere nukleäre Schicht (ONL) und Photorezeptorschicht (PRL), sind bei der MS nicht betroffen. Aufgrund dieser Eigenschaften hat sich die SD-OCT inzwischen zu einem wichtigen Werkzeug für die Quantifizierung neurodegenerativer Prozesse bei der MS und anderen Erkrankungen mit neurodegenerativer Komponente entwickelt.^{37,45}

1.4 Die Ultrahochfeld-Magnetresonanztomographie

Originalarbeit 5 analysiert Unterschiede in der Morphologie der ZNS-Läsionen von Patienten mit SuS und MS auf Basis einer Ultrahochfeld (UHF)-MRT-Studie.

Seit der ersten Veröffentlichung 1981⁴⁶ hat sich die MRT-Diagnostik dank gewaltiger Fortschritte in Technik und Datenverarbeitung zur wichtigsten Säule in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der MS entwickelt. So kann auf Basis der von Swanton vorgeschlagenen MRT-Kriterien⁴⁷ der für die Diagnose einer MS essentielle Nachweis einer Dissemination in Raum und Zeit erbracht werden.⁴ Während MRT-Geräte der ersten Generationen mit magnetischen Feldstärken von 0,15 Tesla (T) arbeiteten,⁴⁶ liegt der aktuelle Standard der Technik bei 1,5 - 3 T. Der Hintergrund für die Verwendung stärkerer Magneten liegt im Wesentlichen in dem nahezu linearen Verhältnis zwischen der Stärke des permanenten Magnetfelds und dem Signal-Rauschen-Verhältnis (signal to noise ratio, SNR). Die

SNR wiederum bestimmt entscheidend die räumliche Auflösung der generierten Bilddaten. Vereinfacht dargestellt resultiert ein stärkeres Magnetfeld in einer höheren SNR und führt damit zu einer besseren räumlichen Auflösung. Vor diesem Hintergrund werden im Rahmen der medizinischen Forschung zunehmend Geräte mit sehr starken stationären Magnetfeldern von 7 T oder darüber eingesetzt. Diese Weiterentwicklung der MRT-Technik wird als UHF-MRT bezeichnet. Neben der gegenüber Standardmagnetfeldern grundsätzlich besseren Detailauflösung bietet die UHF-MRT als weiteren Vorteil die Möglichkeit, neue Bildkontraste zu schaffen, z. B. durch die Darstellung lokaler Veränderungen des Magnetfelds aufgrund unterschiedlicher magnetischer Suszeptibilitäten verschiedener biologischer Gewebe (sog. Suszeptibilitätseffekte). Erkauft werden die Vorteile derzeit noch durch vermehrte Bildartefakte, insbesondere im Grenzbereich unterschiedlicher Gewebe, Radiofrequenzfeldinhomogenitäten und eine stärkere Energiedeposition im untersuchten Gewebe. Ferner ist aufgrund erhöhter Sicherheitsanforderungen und eine auf medizinische Forschungsfragen begrenzte Anwendung der UHF-MRT der Kreis geeigneter Untersuchungskandidaten begrenzt.^{48,49} Im Kontext der MS liefert die Anwendung der UHF-MRT wichtige Daten zur Ultrastruktur von Läsionen, aus denen sich wiederum neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der MS ableiten lassen. So deckte eine eigene kombinierte Untersuchung mit UHF-MRT und OCT bei MS-Patienten einen klaren Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer Schädigung des vorderen und des hinteren Abschnitts der Sehbahn auf.⁵⁰ Neben einer im Vergleich zum konventionellen MRT erheblich besseren Abbildung kortikaler Läsionen,^{51,52} zeigen eigene sowie fremde UHF-MRT Studien übereinstimmend, dass Marklagerläsionen bei MS-Patienten zu einem sehr hohen Prozentsatz eine charakteristische zentrale Vene aufweisen, während z. B. mikroangiopathische Läsionen keinen venösen Bezug erkennen lassen.⁵²⁻⁵⁶ Des Weiteren weisen MS-Läsionen, im Gegensatz zu Läsionen anderer Genese, in T2-gewichteten Sequenzen häufiger einen hypointensen Randsaum auf.^{52,56} Auf Basis dieser morphologischen Charakteristika lässt sich eine MS differentialdiagnostisch von anderen Erkrankungen wie der Neuromyelitis optica (NMO) abgrenzen.^{52,57}

1.5 Immunhistochemische Untersuchungen

Die Immunhistochemie (IHC), die in Originalarbeit 6 für den Nachweis von antiendothelialen Antikörpern (AECA) zum Einsatz kommt, lässt sich zumindest im weiteren Sinne auch als bildgebendes Verfahren bezeichnen. Die IHC ist ein diagnostisches Standardverfahren, mit dem bestimmte Proteine in biologischen Geweben nachgewiesen werden können. In gleicher Weise dient die IHC auch dem Nachweis bzw. zur Quantifizierung von Antikörpern in biologischen Spezimen wie z. B. Serum. Dabei wird die zu untersuchende Probe mit Gewebe, das die spezifischen antigenen Zielstrukturen enthält, inkubiert. Ist der gesuchte Antikörper in der Probe vorhanden, bindet er an die

Zielstruktur. Unter Verwendung eines gegen den unspezifischen Fc-Teil des gesuchten Antikörpers gerichteten, mit einem Detektionssystem (z. B. Fluoreszenzfarbstoff) gekoppelten zweiten Antikörpers, kann die Bindung und damit das Vorhandensein des gesuchten Antikörpers nachgewiesen werden. Je nachdem ob der gesuchte Primärantikörper unmittelbar mit einem Sekundärantikörper oder durch zwischengeschaltete weitere Reaktionen nachwiesen wird, spricht man von direkter (einstufiger) oder indirekter (mehrstufiger) IHC. Sensitivität und Spezifität hängen von der Qualität und Präparation des verwendeten Zielgewebes, der Bindungsaffinität des gesuchten Antikörpers sowie den verwendeten Detektionssystemen ab. Die Interpretation der Daten wird zudem in erheblicher Weise von der Erfahrung des Untersuchers beeinflusst.

2 Eigene Arbeiten

Im Folgenden werden sechs eigene Originalarbeiten zum SuS vorgestellt. Die erste Arbeit behandelt schwerpunktmäßig epidemiologische Aspekte und das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung. Die anderen fünf Arbeiten befassen sich mit dem Stellenwert bildgebender Verfahren in der Diagnostik bzw. Differentialdiagnostik des SuS.

2.1 Charakterisierung des Susac Syndroms auf der Basis einer systematischen Auswertung aller veröffentlichten Fälle

Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Duning T, Aktas O, Ringelstein EB, Paul F, Kleffner I. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases.

Nature Reviews Neurology, Jun. 2013, 9(6), 307-316

Vor dem Hintergrund, dass sämtliches Wissen über das SuS, insbesondere zu Manifestationsalter, Geschlechterverteilung, Symptomatologie, sinnvoller Diagnostik und Verlauf, ausschließlich auf veröffentlichten Einzelfallberichten oder kleinsten Fallserien beruhte, war das Ziel dieser Arbeit, systematisch die wichtigen Informationen aus den Publikationen zu extrahieren und auszuwerten. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die Erfassung möglichst aller veröffentlichten Fälle gelegt, z. B. durch die Suche in verschiedenen Datenbanken mit definierten Suchstrategien. Aus 221 gefundenen Treffern wurden nach vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien 142 Publikationen und 14 Konferenzberichten selektiert. Aus diesen wiederum wurde ein auswertbarer Datensatz zur geographischen Verteilung, epidemiologischen Aspekten, klinischem Erscheinungsbild und diagnostischen Parametern von 304 individuellen Patienten extrahiert und im Sinne einer Meta-Analyse ausgewertet.

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Das mittlere Manifestationsalter liegt bei knapp 32 Jahren, wobei sich die Erkrankung in gut 80% der Fälle erstmalig zwischen dem 16. und 40. Lebensjahr manifestierte. Frauen sind mit einem Verhältnis von 1:3,5 deutlich häufiger betroffen als Männer. Während bei Frauen monozyklische und polyzyklische Verläufe mit gleicher Häufigkeit auftreten, überwiegt bei männlichen Patienten die monozyklische Form. Von herausragender Bedeutung für die Diagnosestellung des SuS ist die Erkenntnis, dass die vollständige Symptom-Trias bei der Erstmanifestation nur bei 13% der Patienten vorlag. Der weitaus größere Teil wies also zumindest initial nur eine Teilsymptomatik auf, worin ein wesentlicher Grund für die häufigen Fehldiagnosen liegen dürfte. Die Arbeit dokumentiert zudem die häufigsten Symptome, kategorisiert nach den drei betroffenen Organen, und bewertet die wichtigsten

diagnostischen Befunde in Abhängigkeit ihres Nachweises. Bemerkenswert ist insbesondere, dass bei 99% der untersuchten Patienten auffällige FAG-Befunde berichtet wurden, wodurch die Bedeutung der FAG herausgestellt wird. Ebenfalls systematisch extrahiert wurden u.a. Ergebnisse aus MRT-Diagnostik, Liquoruntersuchungen, serologischen Tests, konventionellen Angiographien und Hirnbiopsien. Abgeschlossen wird die Arbeit mit einer kritischen Diskussion der Aussagekraft und der methodischen Einschränkungen.

Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Duning T, Aktas O, Ringelstein EB, Paul F, Kleffner I. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. Nature Reviews Neurology, Jun. 2013, 9(6), 307-316. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2013.82>

2.2 Unterschiedliche Muster retinaler Schädigung differenzieren zwischen Susac Syndrom und Multipler Sklerose (Time Domain OCT-Untersuchung)

Brandt AU, Zimmermann H, Kaufhold F, Promesberger J, Schippling S, Finis D, Aktas O, Geis C, Ringelstein M, Ringelstein EB, Hartung HP, Paul F, Kleffner I, **Dörr J**. Patterns of retinal damage facilitate differential diagnosis between Susac syndrome and MS.

PLoS One. 2012;7(6):e38741.

Aus zahlreichen, auch eigenen Vorarbeiten³⁹⁻⁴¹ ist bekannt, dass bei MS-Patienten, insbesondere nach stattgehabter Optikusneuritis (ON), Veränderungen der Netzhaut auftreten, die sich mit der OCT nachweisen lassen. Dazu gehören die Reduktion der peripapillär gemessenen Schichtdicke der RNFL und die Abnahme des TMV.⁴² OCT-Veränderungen beim SuS wurden erstmals in einem eigenen Fallbericht beschrieben.¹⁵

Diesem Teilprojekt lagen zwei Fragestellungen zugrunde: i) lassen sich bei SuS-Patienten regelhaft morphologische Veränderungen der Netzhaut nachweisen? ii) unterscheiden sich Netzhautveränderungen beim SuS hinsichtlich Verteilungsmuster und Ausprägung von den Veränderungen bei MS-Patienten mit und ohne vorangegangene ON? Diesen Fragen wurde mit der zum Projektzeitpunkt verfügbaren TD-OCT Technik nachgegangen.

Dazu wurden in einer multizentrischen Kooperation neun SuS-Patienten mit einem standardisierten OCT-Protokoll untersucht. Die retinalen Veränderungen wurden mit jeweils neun alters- und geschlechts-gematchten gesunden Kontrollen, MS-Patienten mit früherer ON und MS-Patienten ohne frühere ON verglichen. Dabei kam ein statistisches Modell zur Anwendung, dass sowohl eventuelle Abhängigkeiten zwischen beiden Augen eines Patienten bzw. gesunden Probanden als auch weitere potentielle Störfaktoren wie die Erkrankungsdauer berücksichtigt.

Die wesentlichen Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefasst werden: Die SuS-Patienten wiesen sowohl gegenüber den Gesunden als auch gegenüber den MS-Patienten ohne ON eine relevante und statistisch signifikante Reduktion der mittleren RNFL-Dicke und des TMV auf. Im Vergleich zu den MS-Patienten mit stattgehabter ON war die RNFL, nicht jedoch das TMV signifikant vermindert. Auffällig war zudem das Verteilungsmuster der Schädigungen: während sich bei den MS-Patienten die Veränderungen relativ homogen über den gesamten retinalen Untersuchungsbereich erstreckten, imponierten insbesondere die makulären Veränderungen bei den SuS-Patienten eher segmentartig, was zu einer vaskulären Pathophysiologie passen würde.

Bei diesem Projekt handelt es sich um die erste systematisch durchgeführte OCT-Studie bei SuS-Patienten. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass das SuS zu einer ausgeprägten und vor allem dauerhaften strukturellen Schädigung der Netzhaut führt. Insbesondere aufgrund des anderen

Läsionsmusters kann der OCT-Befund im Einzelfall hilfreich bei differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen MS und SuS sein.

Weitere im Kontext dieser Studie relevante eigene Arbeiten:

Dörr J, Radbruch H, Bock M, Wuerfel J, Brüggemann A, Wandinger KP, Zeise D, Pfueller CF, Zipp F, Paul F. Encephalopathy, visual disturbance and hearing loss - recognizing the symptoms of Susac syndrome. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(12):683-8.

Bock M*, Brandt AU*, **Dörr J***, Kraft H, Weinges-Evers N, Gaede G, Pfueller CF, Herges K, Radbruch H, Ohlraun S, Bellmann-Strobl J, Kuchenbecker J, Zipp F, Paul F. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(8):647-52. *: geteilte Erstautorenschaft

Bock M, Brandt AU, **Dörr J**, Pfueller CF, Ohlraun S, Zipp F, Paul F. Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study. *Mult Scler.* 2010;16(7):893-6.

Dörr J, Jarius S, Wildemann B, Ringelstein EB, Schwindt W, Deppe M, Wandinger KP, Promesberger J, Paul F, Kleffner I. Susac Syndrom: eine interdisziplinäre Herausforderung. *Nervenarzt.* 2011;82(10):1250-63 (Review).

Brandt AU, Zimmermann H, Kaufhold F, Promesberger J, Schippling S, Finis D, Aktas O, Geis C, Ringelstein M, Ringelstein EB, Hartung HP, Paul F, Kleffner I, Dörr J. Patterns of retinal damage facilitate differential diagnosis between Susac syndrome and MS. PLoS One. 2012;7(6):e38741. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0038741>

2.3 Spektral Domain OCT Untersuchung zu retinalen Veränderungen beim Susac Syndrom

Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I, Böhn D, Harmel J, Müller AK, Finis D, Guthoff R, Bergholz R, Duning T, Krämer M, Paul F, Brandt A, Oberwahrenbrock O, Mikolajczak J, Wildemann B, Jarius S, Hartung HP, Aktas O, **Dörr J**. Retinal pathology in Susac syndrome detected by spectral-domain optical coherence tomography.

Neurology, 2015;85(7):610-8

Die im Folgenden vorgestellte Arbeit baut unmittelbar auf den unter 2.2 dargestellten, auf der TD-OCT-Technik basierenden Ergebnissen auf. Die als Neuerung nun zum Einsatz kommende SD-OCT-Technik ermöglicht, wie unter 1.3 ausgeführt, die Segmentierung der retinalen Schichten und erlaubt eine wesentlich detailliertere Charakterisierung der pathologischen Prozesse. Des Weiteren konnte in diesem Projekt die Anzahl der untersuchten Patienten gegenüber der Vorarbeit deutlich erhöht werden.

Nachdem die Vorarbeit neben einer Abnahme der peripapillären RNFL eine segmentale Reduktion des TMV zeigte, sollte in dieser Studie näher untersucht werden, ob i) die Lokalisation einer retinalen Schädigung mit dem Auftreten vaskulärer Prozesse (BRAO, AWH) korreliert und ii) welche retinalen Schichten im Einzelnen von der Schädigung betroffen sind. In einer multizentrischen Studie wurden dazu 17 Patienten mit gesicherter Diagnose eines SuS nach einem standardisierten Protokoll mittels FAG und SD-OCT untersucht. Zum Ausschluss ophthalmologischer Begleiterkrankungen, die zur Verzerrung der Daten führen könnten, wurde ferner eine umfangreiche augenärztliche Diagnostik durchgeführt. Als Vergleichskollektive wurden erneut jeweils 17 alters- und geschlechtsangepasste MS Patienten und gesunde Probanden herangezogen.

Zum Zeitpunkt der FAG-Untersuchung zeigte lediglich ein einzelner Patient einen aktiven Gefäßprozess. Bei allen übrigen Patienten hatten sich die in der Vergangenheit dokumentierten BRAOs vollständig rückgebildet. Somit lässt sich in diesem Kollektiv die Hypothese, dass die retinale Gewebeschädigung ischämischer Natur ist und als unmittelbare Folge eines Gefäßverschlusses auftritt nicht unmittelbar verifizieren.

Der Vergleich der peripapillären RNFL zeigte bei SuS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und MS-Patienten ohne ON-Anamnese eine signifikant dünnere RNFL und bestätigt somit die TD-OCT Daten aus 2.2. Das TMV war bei den SuS-Patienten gegenüber den gesunden Probanden, nicht jedoch gegenüber den MS-Patienten signifikant reduziert. Keine Unterschiede in RNFL und TMV zeigten sich zwischen SuS-Patienten und MS-Patienten mit früherer ON, wobei die Zahl der MS-Patienten mit positiver ON-Anamnese gering war (9/34 Augen). Die automatisierte intraretinale

Segmentation zeigte bei den Susac-Patienten, dass neben der RNFL auch die inneren Schichten GCIPL und INL geschädigt werden. Anders als MS-Patienten weisen SuS-Patienten zudem auch eine Reduktion der OPL auf. ONL und PRL sind hingegen weder bei MS noch beim SuS betroffen. Da aufgrund des sektorartigen Schädigungsmusters beim SuS die Mittelung von Schichtdicken über den gesamten Scan-Bereich problematisch ist, wurde der makuläre Scanbereich in 64 Einzelfelder gerastert. Legt man für die beim SuS, nicht aber bei der MS beteiligten OPL einen Schwellenwert von 18 μm fest, wiesen bei SuS-Patienten 16,5% der untersuchten Einzelfelder eine pathologisch reduzierte OPL-Dicke auf. Insgesamt zeigten 68 % der SuS-Patienten in mindestens einem Einzelfeld eine auffällige OPL-Dicke. Hingegen wiesen weder gesunde Probanden noch MS Patienten, unabhängig von einer etwaigen früheren ON, Felder mit pathologischer OPL auf. Der Nachweis mindestens eines Feldes mit pathologischer OPL diskriminiert in dieser Kohorte also mit einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 100% zwischen SuS und MS.

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern zusammengenommen wichtige Erkenntnisse über die Pathophysiologie des SuS. Da die inneren Netzhautschichten bis zur OPL über retinale Gefäße versorgt werden, ONL und PRL aber über choroidale Gefäße, deutet das Verteilungsmuster der betroffenen retinalen Schichten auf eine Beteiligung retinaler, nicht aber choroidaler Gefäße hin, was in Einklang mit früheren FAG-Daten steht.²⁷ Eine weitere wichtige Erkenntnis ist, dass die FAG zur Verlaufsbeurteilung der Erkrankung, insbesondere bezüglich des Ausmaßes der retinalen Gewebedestruktion, nicht ausreicht, da der retinale Gefäßstatus im nicht akuten Stadium in aller Regel unauffällig ist und somit die permanente retinale Gewebeschädigung unterschätzt wird. Vielmehr ergänzen sich OCT und FAG dahingehend, dass erstere primär den dauerhaften Schaden und letztere in erster Linie den akuten Prozess abbildet. Neben diesen pathophysiologischen Erkenntnissen bietet die retinale Segmentierung, insbesondere die OPL-Dicke, eine weitere Option, in differentialdiagnostisch schwierigen Fällen zwischen MS und SuS zu differenzieren.

Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I, Bühn D, Harmel J, Müller AK, Finis D, Guthoff R, Bergholz R, Duning T, Krämer M, Paul F, Brandt A, Oberwahrenbrock O, Mikolajczak J, Wildemann B, Jarius S, Hartung HP, Aktas O, Dörr J. Retinal pathology in Susac syndrome detected by spectral-domain optical coherence tomography. Neurology, 2015;85(7):610-8. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001852>

2.4 Die Entstehung retinaler Läsionen beim Susac Syndrom

Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Costello F, Fielden M, Gertz K, Kleffner I, Paul F, Bergholz R, **Dörr J.** Retinal lesion evolution in Susac syndrome.

Retina, 2016 Feb;36(2):366-74.

Die in 2.2 und 2.3 vorgestellten Arbeiten adressieren im Wesentlichen den Endzustand der retinalen Veränderungen beim SuS. Da in beiden Untersuchungen kaum Patienten während einer aktiven Krankheitsphase untersucht wurden, können beide Arbeiten keine konkreten Informationen zur Dynamik der Läsionsentstehung geben. Insbesondere konnten sie nicht den mutmaßlichen Zusammenhang zwischen Gefäßpathologie und Läsionsentwicklung belegen.

Diese dritte OCT-Arbeit ergänzt die beiden vorangegangenen um serielle kombinierte OCT/FAG-Untersuchungen zur Läsionsentstehung in der Retina einer Patientin mit aktiver Erkrankung.

Zu zwei Untersuchungszeitpunkten wurden in jeweils einem Auge der Patientin mittels FAG Krankheitsaktivität in Form einer AWH bzw. einer BRAO dokumentiert, die innerhalb des OCT-Scanbereichs lagen. In beiden Fällen demarkierte sich eine auf den betroffenen Gefäßabschnitt begrenzte massive Schwellung sämtlicher retinaler Schichten von der RNFL bis zur OPL. Lediglich die ONL war nicht betroffen. Innerhalb von 2-4 Wochen entwickelte sich in diesem Bereich eine narbige Veränderung. Die Kontroll-FAG zeigte zu diesem Zeitpunkt in den vormals betroffenen Gefäßen bereits wieder unauffällige Verhältnisse. Zusätzlich zu diesen umschriebenen Veränderungen entwickelte sich in dem vom initial betroffenen Gefäß abhängigen retinalen Areal eine hypoxisch bedingte Gewebedestruktion, die alle Schichten von der RNFL bis zur OPL einbezieht. Möglicherweise lassen sich innerhalb der Läsion einzelne Regionen mit unterschiedlichen Schädigungsmustern unterscheiden, was mit dem Aufbau des retinalen Kapillarnetzwerkes zusammenhängen könnte. Ein vierter Läsionstyp entsteht durch die sekundäre Degeneration von Nervenfasern von retinalen Neuronen aus den geschädigten Arealen. Während sich diese drei bis vier Läsionsmuster innerhalb einer frischen Läsion abgrenzen lassen, können sie im narbigen Endstadium nicht mehr differenziert werden.

Diese Arbeit zeigt einerseits die hypoxische Natur eines großen Teils der retinalen Gewebeschädigung als Folge eines retinalen okklusiven Gefäßprozesses an. Zum anderen deckt sie mit der unmittelbar um das betroffene Gefäß herum auftretenden Gewebeveränderung ein weiteres Schädigungsmuster auf, das sich nicht ohne weiteres als Hypoxie interpretieren lässt. Vielmehr könnte es sich dabei um eine direkte Netzhautschädigung durch einen fokalen entzündlichen oder metabolischen Prozess handeln. Hypothetisch könnten diese fokalen Veränderungen die von McLeod im retinalen Autopsiebefund beschriebenen extravasalen Substratansammlungen reflektieren.¹⁹

Obwohl die Bestätigung verschiedener retinaler Läsionstypen beim SuS an einer größeren Fallzahl noch aussteht, belegt diese Arbeit ein weiteres Mal den Stellenwert der OCT-Bildgebung für die Beurteilung des Netzhautschadens beim SuS. Darüber hinaus liefert sie wichtige neue Erkenntnisse zum Prozess der Läsionsentstehung.

Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Costello F, Fielden M, Gertz K, Kleffner I, Paul F, Bergholz R, Dörr J. Retinal lesion evolution in Susac syndrome. Retina, 2016;36(2):366-74. <http://dx.doi.org/10.1097/IAE.0000000000000700>

2.5 Differenzierung zwischen Susac Syndrom und Multipler Sklerose durch unterschiedliche Läsionsmorphologie im 7 Tesla MRT

Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB, Jarius S, Schwindt W, Niendorf T, Paul F, Kleffner I, **Dörr J**. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(11):1592-9.

Aus zahlreichen, u. a. auch eigenen Arbeiten^{52,58,59} ist bekannt, dass MS-Läsionen bei hohen MRT-Feldstärken in der T2-gewichteten Aufnahme in über 90% eine Hypointensität im Läsionszentrum zeigen, die einer zentralen Vene entspricht.^{53,55,56} Dieser Effekt beruht auf den paramagnetischen Eigenschaften von deoxygeniertem venösem Blut. Des Weiteren zeigen insbesondere frischere MS-Läsionen häufig einen hypointensen Saum, der wahrscheinlich phagozytierten Eisenresten entspricht. Das Auftreten einer zentralen Vene und eines hypointensen Saums ist charakteristisch für einen entzündlichen Prozess und lässt sich differentialdiagnostisch für die Abgrenzung der MS z. B. von der NMO nutzen.^{57,58}

Ausgangspunkt dieser Untersuchung war die Hypothese, dass sich Läsionen im Gehirn bei SuS-Patienten und MS im UHF-MRT aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologien morphologisch unterscheiden und differenzieren lassen. Dazu wurden fünf SuS-Patienten mit einer T2* gewichteten (fast low angle shot, FLASH) Sequenz im UHF-MRT untersucht und hinsichtlich Gesamtzahl der Läsionen und der Anteil an Läsionen mit zentraler Vene und hypointensem Saum mit 10 MS-Patienten und 15 gesunden Kontrollen gleichen Alters und Geschlechts verglichen. Ferner wurde das Ausmaß der Balkenatrophie verglichen.

Während sich die durchschnittliche Läsionsanzahl bei Patienten mit MS oder SuS nicht signifikant unterschied, zeigten 92% der MS-Läsionen eine perivenöse Konfiguration und 41% einen hypointensen Saum, bei den SuS-Patienten jedoch nur 54% bzw. 4%. Diese Unterschiede waren statistisch hoch signifikant. Die Volumetrie des Corpus callosum zeigte einen Trend zu einer stärkeren Balkenatrophie bei SuS-Patienten verglichen mit Gesunden und MS-Patienten.

Die Ergebnisse dieser ersten UHF-MRT-Untersuchung beim SuS zeigen, dass die unterschiedliche Pathophysiologie beider Erkrankungen (primär entzündlich-demyelinisierend vs. primär vaskulär) durch eine unterschiedliche Läsionsmorphologie im UHF-MRT reflektiert wird. Daraus lässt sich folgern, dass im differentialdiagnostisch schwierigen Einzelfall der Anteil an Läsionen mit zentraler Vene als Unterscheidungsmarker herangezogen werden kann.

Zweifellos wird die Allgemeingültigkeit der Studienergebnisse durch die kleine Anzahl von untersuchten SuS-Patienten (n = 5) eingeschränkt und muss noch in einer größeren Kohorte bestätigt werden. Erschwert wird die UHF-MRT-Untersuchung in diesem Kollektiv durch diverse

Ausschlusskriterien wie Cochlea-Implantate, Tätowierungen, epileptische Anfälle und dergleichen mehr.

Weitere im Kontext dieser Studie relevante eigene Arbeiten:

Sinnecker T, Mittelstaedt P, **Dörr J**, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Paul F, Wuerfel J. Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: a comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study. Arch Neurol. 2012;69(6):739-45.

Sinnecker T, **Dörr J**, Pfueller CF, Harms L, Ruprecht K, Jarius S, Brück W, Niendorf T, Wuerfel J, Paul F. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Neurology. 2012;79(7):708-14.

Sinnecker T, Bozin I, **Dörr J**, Pfueller CF, Harms L, Niendorf T, Brandt AU, Paul F, Wuerfel J. Periventricular venous density in multiple sclerosis is inversely associated with T2 lesion count: a 7 Tesla MRI study. Mult Scler. 2013;19(3):316-25

Kuchling J, Ramien C, Bozin I, **Dörr J**, Harms L, Rosche B, Niendorf T, Paul F, Sinnecker T, Wuerfel J. Identical lesion morphology in primary progressive and relapsing-remitting MS -an ultrahigh field MRI study. Mult Scler. 2014; 20(14):1866-71

Müller K, Kuchling J, **Dörr J**, Harms L, Ruprecht K, Niendorf T, Wuerfel J, Paul F, Sinnecker T. Detailing intra-lesional venous lumen shrinking in multiple sclerosis investigated by sFLAIR MRI at 7-T. J Neurol. 2014;261(10):2032-6

Sinnecker T, Oberwahrenbrock T, Metz I, Zimmermann H, Pfueller CF, Harms L, Ruprecht K, Ramien C, Hahn K, Brück W, Niendorf T, Paul F, Brandt AU, **Dörr J***, Wuerfel J*. Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning - an ultrahigh-field MR pilot study. Eur Radiol. 2015;25(1):122-31. *: geteilte Letztautorenschaft

*Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB, Jarius S, Schwindt W, Niendorf T, Paul F, Kleffner I, Dörr J.
Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis.
Mult Scler. 2012;18(11):1592-9. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458512441270>*

2.6 Untersuchung antiendothelialer Antikörper beim Susac Syndrom

Jarius S*, Kleffner I*, **Dörr JM***, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, Chalk C, Ringelstein M, Aktas O, Montalban X, Fechner K, Stöcker W, Ringelstein EB, Paul F, Wildemann B.

Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study. *J Neuroinflammation*. 2014;11:46. *: geteilte Erstautorenschaft

Obwohl die Pathogenese des SuS im Detail nicht geklärt ist, weisen verschiedene Aspekte auf eine autoimmunologische Komponente hin. Dazu gehört neben dem deutlichen Überwiegen des weiblichen Geschlechts und dem Ansprechen auf immunsuppressive Therapien auch der Nachweis sog. AECA im Serum einiger Patienten.^{23,60,61} Letztlich ist aber die Rolle von AECA in der Pathophysiologie des SuS noch nicht verstanden.

In diesem multizentrischen Projekt wurden Serumproben von 20 Patienten mit sicherer Diagnose eines SuS durch indirekte immunhistochemische Untersuchungen an Hirnschnitten von Primaten und Nagern auf das Vorhandensein von AECA geprüft. Als Kontrollgruppe diente ein gemischtes Kollektiv aus Gesunden, MS-Patienten und Patienten mit ZNS-Beteiligung bei rheumatologischen Grunderkrankungen. Hohe AECA-Titer (>1:100) der komplementaktivierenden IgG1 Subklasse wurden bei 25% der SuS-Patienten und bei 4% der Kontrollen nachgewiesen. Ein Teil der SuS-Patienten wies zudem noch AECA der Klassen IgM und IgA auf. Insgesamt lagen die medianen Titer bei den SuS-Patienten signifikant höher als bei den Kontrollen. AECA-positive und -negative SuS-Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich Dauer und Schwere der Erkrankung. Auch die vorangegangene oder aktuelle immunsuppressive Therapie hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von AECA.

Diese Ergebnisse zeigen an, dass bei einem kleineren Teil von SuS-Patienten tatsächlich hochtitrig AECA nachgewiesen werden können. Unter der Hypothese, dass AECA bei diesen Patienten pathophysiologisch relevant sind, könnte das unregelmäßige Auftreten von AECA darauf hinweisen, dass das klinische Bild des SuS tatsächlich eine heterogene Gruppe ätiologisch unterschiedlicher Erkrankungen reflektiert. Andererseits könnte das Auftreten bei nur einem Teil der Patienten auch im Sinne eines unspezifischen Epiphänomens erklärt werden. Als weitere Erklärung könnten AECA erst sekundär im Verlauf z. B. durch so genanntes epitope spreading auftreten. Letztlich muss die Rolle der AECA beim SuS wie auch ggf. das konkrete Zielantigen durch weitere Untersuchungen an einer großen Kohorte mit möglichst gut charakterisierten klinischen und paraklinischen Profil weiter eingegrenzt werden.

Weitere methodisch im Kontext dieser Untersuchung relevante eigene Vorarbeiten

Dörr J, Bechmann I, Waiczies S, Aktas O, Walczak H, Krammer PH, Nitsch R, Zipp F. Lack of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand but presence of its receptors in the human brain. *J Neurosci.* 2002;22(4):RC209.

Dörr J, Roth K, Zurbuchen U, Deisz R, Bechmann I, Lehmann TN, Meier S, Nitsch R, Zipp F. Tumor-necrosis-factor-related apoptosis-inducing-ligand (TRAIL)-mediated death of neurons in living human brain tissue is inhibited by flupirtine-maleate. *J Neuroimmunol.* 2005;167(1-2):204-9.

Jarius S, Kleffner I*, Dörr JM*, Sastre-Garriga J, Illes Z, Eggenberger E, Chalk C, Ringelstein M, Aktas O, Montalban X, Fechner K, Stöcker W, Ringelstein EB, Paul F, Wildemann B.*
Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study.
J Neuroinflammation. 2014;11:46. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-2094-11-46>.

3 Diskussion

Erst 1979 beschrieb John O. Susac die später nach ihm benannte Symptomkonstellation aus ZNS-Symptomen auf dem Boden mikroangiopathischer Prozesse im Gehirn, Sehstörungen als Folge retinaler Astarterienverschlüssen (BRAO) und Hörstörungen infolge einer Innenohrschädigung als eigenständige Krankheit. Seither hat die Anzahl wissenschaftlicher Publikationen zu diesem Thema exponentiell zugenommen. Da es keinen Grund zu der Annahme einer echten Häufung der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten gibt, lässt sich die Zunahme von Veröffentlichungen in erster Linie auf einen Publikationsbias durch einen steigenden Bekanntheitsgrad der Erkrankung zurückführen. Gleichsam bedeutet es aber auch, dass das SuS bis in jüngste Zeit nahezu immer fehldiagnostiziert wurde und in vielen Fällen noch immer zumindest initial nicht erkannt wird, wie es zahlreiche Fallberichte belegen.

Ausgangspunkt für die eigene eingehende Beschäftigung mit dem SuS war die Diagnosestellung bei einer jungen Patientin, deren Krankheitsverlauf später auch publiziert wurde.¹⁵ In den Folgejahren gelang es, in Deutschland und angrenzenden Ländern ein sehr produktives universitäres Forschungsnetzwerk zum SuS aufzubauen (European Susac Consortium [EUSAC] www.eusac.net), innerhalb dessen die Erforschung der Erkrankung mit unterschiedlichen Schwerpunkten koordiniert wird. Neben den Veröffentlichungen in Form von Artikeln wurden neue Ergebnisse auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt. Das EUSAC-Netzwerk stellt gewissermaßen das wissenschaftliche Rückgrat der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse dar.

Die hier zusammengefassten neuen Daten zum SuS verteilen sich auf drei übergeordnete Aspekte: 1. Epidemiologie und klinisches Bild, 2. Pathophysiologie und 3. Diagnostik bzw. Differentialdiagnostik. Während vor Erscheinen der systematischen Auswertung aller bis 2012 publizierten Fallberichte (2.1) sämtliches Wissen zu Epidemiologie und klinischer Präsentation der Erkrankung auf Erfahrungswerten, Einzelfallberichten und kleinen Fallserien beruhte, liegen mit dieser auf über 300 Fällen basierenden Analyse nun validere Daten zu Erkrankungsalter, Geschlechterverteilung, Häufigkeit und Ausprägung der jeweiligen Organmanifestationen, Wertigkeit diagnostischer Verfahren und Krankheitsverlauf mit einer unmittelbaren klinischen Relevanz vor. Insbesondere die Erkenntnis, dass das Vollbild des Syndroms initial nur bei einem kleinen Teil der Patienten vorhanden ist, führt zu dem Schluss, dass die Erkrankung auch bei inkomplettem klinischen Bild in die differentialdiagnostischen Erwägung einbezogen werden muss und ggf. gezielt nach weiteren subklinischen Manifestationen zu suchen ist. In diesem Kontext tritt die Bedeutung zweier weiterer Erkenntnisse hervor, nämlich das Auftreten charakteristischer Befunde in FAG (BRAO, AWH) und MRT („snowball“-Läsionen im zentralen Bereich des Corpus callosum) bei fast allen Patienten zumindest in der akuten Phase. Mit diesem Wissen sollte die

Schwelle für die Durchführung dieser Untersuchungen niedrig liegen.

Methodisch hervorzuheben ist, dass für diese Arbeit erhebliche Anstrengungen unternommen wurden, möglichst alle weltweit veröffentlichten Fälle zu erfassen. Als weitere Stärken dieser Arbeit sprechen die verhältnismäßig hohe Gesamtzahl von Fällen, die sorgfältige Selektion nach zuvor definierten Kriterien und die systematische Extraktion der in den Berichten enthaltenen Informationen für eine hohe Validität der Daten. Dennoch sind einige methodische Schwächen nicht von der Hand zu weisen: Naturgemäß hängt die Qualität der generierten Daten in hohem Maße von der Vollständigkeit und Korrektheit der in den Primärpublikationen zur Verfügung gestellten Informationen ab. Leider genügten diese Primärdaten nicht in jedem Fall hohen Qualitätsansprüchen. Während beispielsweise Angaben zu Alter und Geschlecht nahezu immer verfügbar waren, stellen nicht alle Fallberichte detaillierte Angaben zum MRT- oder Liquorbefund zur Verfügung. Zudem lässt es sich bei fehlenden Angaben zumeist nicht klären, ob eine Untersuchung zu einem unauffälligen, nicht berichtenswerten Ergebnis führte oder aber gar nicht erfolgt ist. Um der Verfälschung durch eine so genannten Schweigeverzerrung (eng.: non-response bias) zu begegnen, wurden die Häufigkeiten zusätzlich auch in Relation zur Anzahl der berichteten Untersuchungen dargestellt.

In der Zusammenschau liefert diese Arbeit trotz gewisser methodischer Einschränkungen erstmalig belastbare Daten zu Epidemiologie, Verlauf und Diagnostik des SuS und stellt damit einen Meilenstein in der Erforschung des SuS dar. Erkennbar wird der Stellenwert der Arbeit u.a. auch daran, dass sie in nahezu jeder nachfolgenden Veröffentlichung zum SuS referenziert wird. Seit Datenbankschluss für die Auswertung im Dezember 2012 sind bereits über 60 weitere Fallberichte veröffentlicht wurden. Eine Aktualisierung der Daten ist in Vorbereitung.

Die anderen fünf Arbeiten befassen sich mit der bildgebenden Darstellung pathologischer Prozesse in der Netzhaut, im Gehirn sowie im weiteren Sinne im Serum und gehören thematisch in den Bereich Pathophysiologie bzw. (Differential)diagnostik. Die in 2.2 mit der TD-OCT und in 2.3 mit der SD-OCT gewonnenen Daten sind die ersten und bislang einzigen systematischen OCT-Untersuchungen zum SuS. Sie zeigen konsistent die Eignung der OCT nicht nur für die reine Darstellung des permanenten retinalen Schadens sondern auch für die Abgrenzung unterschiedlicher Schädigungsmuster im Vergleich zur MS als wichtige Differentialdiagnose. Während technischen Restriktionen der TD-OCT deren Aussagefähigkeit auf die Musterdifferenzierung in der Fläche beschränkt, deckte die SD-OCT Untersuchung auf, dass bei MS und SuS unterschiedliche Schichten der Retina betroffen sind. Eine Abnahme der OPL-Dicke auf weniger als 18 μm tritt bei der MS nicht auf, konnte im Gegensatz dazu aber bei mehr als 2/3 der SuS-Patienten in mindestens einem Makulafeld nachgewiesen werden. Somit differenziert dieser Parameter mit einer mittelhohen Sensitivität aber dafür hochspezifisch zwischen MS und SuS. Die eigene Erfahrung und auch die Literatur zeigen, dass die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen MS und SuS in der

klinischen Realität tatsächlich ein Thema ist.^{6,7,10,11} Natürlich bereitet die Unterscheidung bei eindeutiger Konstellation keine großen Schwierigkeiten. Problematischer kann es aber werden, wenn z. B. eine junge Patientin mit subakuter ZNS-Symptomatik zurückliegende und nicht weiter abgeklärte Sehstörungen berichtet. In solchen Situationen wird häufig und mitunter unkritisch eine abgelaufene ON angenommen. Grundsätzlich könnten diese Symptome aber durchaus auch das klinische Korrelat eines retinalen Gefäßprozesses wie einer BRAO gewesen sein. Da die vaskulären Prozesse beim SuS in aller Regel reversibel sind, wird eine FAG in solch einer Situation wahrscheinlich nicht weiterführen. Mittels OCT könnte aber eine permanente Gewebeschädigung aufgedeckt werden, und anhand unterschiedlicher Schädigungsmuster im SD-OCT könnte mit hoher Wahrscheinlichkeit zwischen MS und SuS differenziert werden.

Einige methodische Einschränkungen müssen bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden. Die Fallzahl ist mit neun Patienten (TD-OCT, 2.2) bzw. 17 Patienten (SD-OCT, 2.3) zwar für eine seltene Erkrankung schon relativ hoch, absolut gesehen aber sicherlich nicht ausreichend für definitive Schlussfolgerungen. Somit sind weitere Untersuchungen an größeren Kollektiven notwendig und auch geplant. Eine weitere Limitation ist, dass sich die retinalen Prozesse beim SuS oft in der Peripherie der Netzhaut abspielen, während in der Standard-OCT-Untersuchung die Makula, also eine zentral gelegene Netzhautregion untersucht wird. Somit können periphere Netzhautveränderungen der OCT-Diagnostik entgehen. Zwar können grundsätzlich auch nicht-zentrale Retinaregionen einer OCT-Untersuchung unterzogen werden, jedoch sind derartige Verfahren bislang nicht standardisiert und überdies sehr zeitaufwändig, weswegen sie speziellen Fragestellungen außerhalb der Routine vorbehalten bleiben werden.

Neben diagnostischen Aspekten lassen die SD-OCT-Daten und insbesondere die unter 2.4 beschriebene Dynamik der retinalen Läsionsentstehung Rückschlüsse auf die Pathophysiologie der Erkrankung zu. Die Abgrenzbarkeit von vier verschiedenen Läsionstypen innerhalb eines Patienten spricht für multiple Schädigungsmechanismen bzw. eine Kaskade von Prozessen. Der primäre Prozess beginnt demnach wahrscheinlich als entzündliche, autoimmunologisch bedingte Gefäßwandreaktion in einem kurzen Gefäßabschnitt, die sich der FAG als AWH mitteilt und zu einer alle inneren retinalen Schichten bis zur OPL einbeziehenden Schwellung mit nachfolgender Atrophie führen kann. Die Tatsache, dass dieses Schädigungsmuster nicht der Anatomie der retinalen Kapillarnetze folgt,^{62,63} spricht gegen eine ischämisch-hypoxische Ursache der primären Schädigung und lässt eher an entzündliche bzw. metabolische oder toxische Prozesse denken. Innerhalb dieser Region der primären Schädigung kann sich eine BRAO entwickeln, die dann eine ischämische Schädigung des abhängigen Gewebes zur Folge hat. Unklar ist, ob eine BRAO immer Folge einer AWH ist oder auch unabhängig davon auftritt. Einige mehrzeitige FAG-Untersuchungen dokumentieren die Sequenz einer initialen AWH mit anschließender BRAO, wobei ebenfalls bekannt

und auch in 2.4 dokumentiert ist, dass nicht jede AWH zu einer BRAO, geschweige denn Gewebeschädigung führt.^{26,27,64,65} Ebenfalls unklar ist der Mechanismus, der zur BRAO führt. Es ist gut vorstellbar, dass der als AWH erkennbare (entzündliche) Gefäßwandprozess zu einer Verlegung des Gefäßes z. B. durch Schwellung von Endothelzellen führt.¹⁷ Diese Hypothese wird durch einen kürzlich publizierten Hirnbiopsiebericht gestützt, der eine massive entzündliche Schwellung von Endothelzellen mit luminaler Verlegung leptomeningealer Gefäßes.¹⁸ Eine alternative Erklärung bietet die elektronenmikroskopische post mortem Untersuchung der Retina einer SuS Patientin an, in der umschriebene extravasale Substratansammlungen die retinalen Gefäße von außen zu komprimieren schienen.¹⁹ Weitere histologische Untersuchungen werden notwendig sein, den letztlich zur Okklusion führenden Prozess zu erklären. Ebenfalls sehr aufschlussreich dürfte eine vergleichende Untersuchung der histopathologischen Veränderungen in Gehirn, Retina und Innenohr sein.

Neben der retinalen Bildgebung spielt in der Diagnostik des SuS die kraniale MRT eine wichtige Rolle. Im Gegensatz zur spärlichen Datenlage zu klinischen Daten und anderen Untersuchungen liegt mit einer Querschnittsuntersuchung der MRT-Veränderungen beim SuS zumindest eine systematische Untersuchung an immerhin 30 Patienten vor.³⁰ Daneben existiert eine kleinere diffusionsgewichtete MRT-Studie aus Münster.^{31,66} Die unter 2.5 dargestellte Studie ist die erste UHF-MRT-Untersuchung bei der Erkrankung. Ähnlich den OCT-Daten, lässt auch die Läsionsmorphologie im ZNS, insbesondere der Anteil von Läsionen mit zentraler Vene und hypointensem Saum, eine Differenzierung zwischen MS und SuS zu. Hinsichtlich der Relevanz dieser Differenzierungsmöglichkeit im klinischen Alltag gelten im Prinzip die gleichen Ausführungen wie bereits weiter oben für die OCT: im eindeutigen Fall liefert das UHF-MRT keine relevanten Zusatzinformationen. Im differentialdiagnostisch schwierigen Einzelfall kann der Nachweis oder das Fehlen einer zentralen Vene bzw. eines hypointensen Saums jedoch durchaus richtungsweisend sein. Das Fehlen einer zentralen Vene beim SuS ist gut vereinbar mit einer Läsionsentwicklung auf dem Boden einer arteriellen Mikroangiopathie, da die Darstellbarkeit von Venen im UHF-MRT auf der magnetischen Suszeptibilität von desoxygeniertem venösen Blut basiert. In der Tat ähnelt die Darstellung der Hirnläsionen im UHF-MRT morphologisch stark an Läsionen bei zerebraler Mikroangiopathie.⁵³ Aus pathophysiologischer Sicht äußerst interessant ist die Frage, ob sich analog zum differenzierbaren Läsionsmuster in der Retina auch im Gehirn unterschiedliche Schädigungsmuster abgrenzen lassen. Da die räumliche Auflösung selbst der UHF-MRT hierzu jedoch nicht ausreicht, sind zur eingehenderen Klärung dieser Frage weitere histologische, idealerweise elektronenmikroskopische Untersuchungen von hirnbioptischen Spezimen erforderlich. Die bislang veröffentlichten unsystematischen Befunde zu Hirnbiopsien bei SuS-Patienten sind diesbezüglich leider wenig aufschlussreich.^{7,8,18,20–22,24}

Limitiert wird die Aussagekraft der UHF-MRT-Studie einmal mehr durch die kleine Fallzahl. Neben allgemeinen MRT-Kontraindikationen wie z. B. Cochleaimplantaten, schränken zusätzliche Ausschlusskriterien den Kreis der im UHF-MRT untersuchbaren Patienten weiter ein. Angesichts der geringen Verfügbarkeit von MRT-Geräten mit entsprechend starken Magnetfeldern gehen die Bestrebungen dahin, Erkenntnisse aus der UHF-MRT auf niedrigere Feldstärken zu übertragen. Durch die Verwendung neuer Sequenzen bzw. die Kombination verschiedener Techniken ist inzwischen die Darstellung zentraler Venen bereits bei 3T mit relativ hoher Sensitivität möglich.⁶⁷

Die Klärung der Rolle der AECA beim SuS ist in zweifacher Hinsicht bedeutsam; zum einen pathophysiologisch, da AECA das Korrelat einer humoralen Autoimmunreaktion gegen endotheliale Strukturen sein könnten, zum anderen diagnostisch, da der Nachweis bzw. das Fehlen von AECA bei entsprechendem klinischem Verdacht richtungsweisend sein könnte. Die Hypothese einer pathophysiologischen Relevanz von AECA basierte zunächst auf einzelnen Fallberichten, bei denen AECA nachgewiesen wurden sowie einer über lange Zeit nur auf Kongressen vorgestellten Studie, in der AECA bei neun von elf Patienten mittels indirekter Immunfluoreszenz- und Western Blot-Untersuchungen nachgewiesen wurden.^{60,68,69} Diese Daten wurden erst kürzlich in schriftlicher Form veröffentlicht und scheinen die Bedeutung von AECA für das SuS zu unterstützen.²³ Allerdings stellt eine Reihe methodischer Schwächen wie die geringe Fallzahl, inadäquate bzw. nicht ausreichende Kontrollen für die Bindungsspezifität und unzulängliche Angaben zur statistischen Auswertung die Validität dieser Arbeit in Frage. In der unter 2.6 vorgestellten Arbeit wurden AECA immunhistochemisch unter Verwendung von Primaten-Hirnschnitten bei 5 von 20 Patienten (25%) mit gesicherter Diagnose eines SuS aber nur bei rund 4% der gemischten Kontrollgruppe mit einem Titer von $> 1:100$ nachgewiesen. Zudem waren die medianen Titer in der SuS Gruppe wesentlich höher (1:3200) als in der Kontrollgruppe (1:100). Allerdings ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von AECA und dem klinischen Bild, dem Schweregrad oder der erfolgten Therapie erkennen. Das Vorhandensein hochtitriger AECA bei einem Teil der SuS-Patienten spricht tatsächlich für eine humorale Immunreaktion gegen endotheliale Strukturen. Unklar bleibt allerdings weiterhin, warum AECA nur bei einem Teil der Patienten auftreten. Ebenfalls noch zu klären ist die genaue Struktur des Zielantigens der AECA. Weitere Untersuchungen hierzu werden gegenwärtig durchgeführt.

In der Zusammenschau konnten durch die hier vorgestellten sechs Arbeiten wesentliche neue Erkenntnisse zu Epidemiologie, Pathogenese und Diagnostik des SuS gewonnen werden. Durch den Aufbau des EUSAC-Netzwerkes wurde einerseits eine kompetente Anlauf- und Informationsstruktur für betroffene Patienten und betreuende Ärzte etabliert und andererseits günstige infrastrukturelle Voraussetzungen für weitere Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet geschaffen. Neben den erwähnten, bereits begonnenen und geplanten Projekten gehen die Bestrebungen dahin, die

Diagnosestellung der Erkrankung durch die Etablierung validierter Diagnosekriterien zu verbessern.

4 Zusammenfassung

Das SuS ist eine zwar seltene aber wahrscheinlich unterdiagnostizierte Mikroangiopathie mit Manifestationen im Gehirn, in der Retina und im Innenohr. Die Pathogenese der Erkrankung ist bislang nur ansatzweise verstanden. Favorisiert werden derzeit autoimmunologische Prozesse, die zu einer passageren Okklusion kleiner Gefäße mit nachfolgender ischämischer Gewebeschädigung in den betroffenen Organen führen. In vielen Fällen bereitet die Erkrankung diagnostische Schwierigkeiten, was nicht nur dem noch geringen Bekanntheitsgrad sondern vor allem auch der variablen klinischen Präsentation zuzuschreiben ist. Die wichtigsten Differentialdiagnosen und häufigsten Fehldiagnosen sind die ADEM bei im Vordergrund stehenden enzephalopathischen Syndrom und die MS bei schubartig auftretenden fokal-neurologischen und ophthalmologischen Symptomen.^{6,7,10-16} Angesichts des noch lückenhaften Wissens über das SuS war und ist es das Ziel der Beschäftigung mit der Erkrankung, sowohl die Kenntnis über Entstehung, Epidemiologie und Verlauf der Erkrankung als auch die diagnostische Sicherheit zu verbessern. Die aus der Beschäftigung mit dem SuS entstandenen, im Vorherigen ausführlich dargestellten Arbeiten sollen abschließend nochmals kurz skizziert werden.

1. Vor Erscheinen der in 2.1 vorgestellten Arbeit beruhten sämtliche Daten zu Epidemiologie, Symptomatologie, Diagnostik und Verlauf des SuS auf Einzelfallberichten oder sehr kleinen Fallserien mit entsprechend niedriger Evidenzklasse. Um validere Daten zu gewinnen, wurden aus der weltweit publizierten Literatur nach vordefinierten Kriterien 304 Fälle eines SuS selektiert. Aus diesen Fallbeschreibungen wurden die relevanten Daten z. B. zu Manifestationsalter, Geschlechterverteilung, Häufigkeit von Symptomen, diagnostischen Befunden etc. systematisch extrahiert und ausgewertet. Neben der Generierung deutlich validerer demographischer Daten ist eine wichtige Erkenntnis aus dieser Arbeit, dass das Vollbild der Erkrankung, nämlich die charakteristische Trias aus ZNS-, Netzhaut- und Innenohrmanifestationen nur in Ausnahmefällen bereits bei der Erstmanifestation symptomatisch in Erscheinung tritt. Für eine schnelle Diagnosestellung als Basis einer adäquaten Therapie muss also bei entsprechendem Verdacht gezielt z. B. mittels FAG, OCT, Audiometrie oder MRT nach weiteren subklinischen Manifestationen gesucht werden.

2. Vor dem Hintergrund, dass sowohl beim SuS (BRAO) als auch bei der MS (ON) Sehstörungen auftreten, die phänomenologisch zwar ähnlich erscheinen können, denen aber eine gänzlich andere Pathophysiologie zugrunde liegt, stand am Ausgangspunkt der in 2.2 dargestellten Arbeit die Hypothese, dass bei beiden Erkrankungen unterschiedliche morphologische Veränderungen des Augenhintergrundes auftreten, die sich im OCT voneinander abgrenzen lassen. Dazu wurde in einem multizentrischen Ansatz bei neun Patienten mit sicherer Diagnose eines SuS eine TD-OCT

Untersuchung nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Die Daten zu RNFL-Dicke und TMV wurden mit entsprechenden Datensätzen von jeweils neun MS-Patienten mit und ohne stattgehabter ON und neun gesunden Probanden verglichen. SuS-Patienten zeigten gegenüber sowohl Gesunden als auch MS-Patienten eine signifikant niedrigere RNFL-Dicke bzw. ein geringeres TMV. Im Gegensatz zu den MS-Patienten, bei denen sich die TMV-Reduktion relativ homogen auf den gesamten Scan-Bereich verteilte, zeigten SuS-Patienten aber eine eher felderartige oder sektorielle TMV-Abnahme. Die wichtigste Schlussfolgerung der Arbeit ist, dass sich neben der quantitativen Abnahme auch qualitativ das Muster der Schädigung unterschied, so dass anhand des OCT-Befunds möglicherweise auf die zugrundeliegende Ursache der Schädigung (entzündlich-degenerativ versus vaskulär-ischämisch) zurückgeschlossen werden kann.

3. Aufbauend auf der TD-OCT-Studie wurde im unter 2.3 vorgestellten Projekt ein größeres Kollektiv von 17 SuS-Patienten in einem erneut multizentrischen Ansatz mittels der weiterentwickelten SD-OCT untersucht. Ergänzend zur Untersuchung der peripapillären RNFL und des TMV ermöglicht die SD-OCT die Segmentierung und Vermessung der einzelnen retinalen Schichten. Die Daten wurden wiederum mit MS-Patienten und Gesunden verglichen. Es bestätigte sich die bereits in der TD-OCT-Studie gezeigte sektorartige Schädigung der Netzhaut bei den SuS-Patienten. Darüber hinaus wurde deutlich, dass beim SuS im Gegensatz zur MS auch tiefer gelegene Schichten der Retina wie die OPL in Mitleidenschaft gezogen werden. Die statistische Auswertung ergab, dass die Schädigung der OPL mit mittlerer Sensitivität und sehr hoher Spezifität zwischen beiden Erkrankungen differenzieren kann. Da sich zum Untersuchungszeitpunkt kein Patient mit SuS in einer aktiven Erkrankungsphase befand, und sich somit in den parallel zum OCT durchgeführten FAG keine akuten Gefäßverschlüsse zeigten, ließ sich in dieser Arbeit der unmittelbare kausale Zusammenhang zwischen Gefäßprozess und Gewebeschädigung nicht belegen.

4. Ziel dieses dritten, unter 2.4 ausgeführten OCT-Projekts war, die Entstehung retinaler Läsionen beim SuS näher zu untersuchen. Dazu wurde eine Patientin mit aktiver Krankheitsphase und retinaler Beteiligung in kurzen Intervallen über gut ein Jahr mit OCT und FAG untersucht. Die Arbeit demonstriert anschaulich die Dynamik der Entstehung einer retinalen Läsion: lokal im Bereich eines in der FAG dokumentierten Gefäßprozesses (AWH) kommt es zunächst zu einer umschriebenen Schwellung der Retina, die alle Schichten von der RNFL bis zur OPL, nicht jedoch ONL und PRL umfasst. Innerhalb weniger Wochen entwickelte sich in diesem Areal eine umschriebene Gliose. Die Kontroll-FAG zeigte zu diesem Zeitpunkt in den vormals betroffenen Gefäßen bereits wieder unauffällige Verhältnisse. Zusätzlich entwickelte sich in dem vom initial betroffenen Gefäß abhängigen retinalen Areal eine ischämische Destruktion aller Schichten von der RNFL bis zur OPL. Infolge der hypoxischen Schädigung retinaler Ganglienzellen kommt es im Verlauf der Axone zu

einer sekundären Degeneration, die in einer Abnahme der RNFL zum Ausdruck kommt. Als wesentliche Erkenntnis aus dieser Studie bleibt festzuhalten, dass die retinale Gewebeschädigung z. T. eine unmittelbare Folge des Gefäßprozesses ist, jedoch über die Ischämie hinaus und insbesondere unmittelbar in der Region des primären Gefäßprozesses weitere, noch nicht verstandene Mechanismen zur Schädigung beitragen müssen.

5. In der UHF-MRT-Bildgebung kann unter Ausnutzung einer höheren Bildauflösung und von Suszeptibilitätseffekten in über 90% der zentralen MS-Läsionen eine Vene im Zentrum der Läsion sowie, in einem geringeren Prozentsatz, ein hypointenser Saum um die Läsion herum nachgewiesen werden. Diese zentrale Vene gilt als charakteristisch für einen primär entzündlichen Prozess. Vor diesem Hintergrund entstand die Hypothese, dass sich Hirnläsionen beim SuS, die in der Standardbildgebung MS-Läsionen stark ähneln können, im UHF-MRT durch das Fehlen einer zentralen Vene und eines hypointensen Saums von MS-Läsionen abgrenzen lassen. Fünf SuS-Patienten wurden im UHF-MRT untersucht und mit 10 MS-Patienten und 15 Gesunden verglichen. Als wichtigstes Ergebnis der Studie zeigten die Läsionen bei den SuS-Patienten tatsächlich signifikant seltener eine zentrale Läsion respektive einen hypointensen Saum. Diese Erkenntnis lässt sich zum einen in differentialdiagnostisch schwierigen Einzelfällen nutzen, zum anderen lässt sie Rückschlüsse auf die Pathophysiologie des SuS zu.

6. Die Rolle von AECA in der Pathophysiologie des SuS und ihre Bedeutung für die Diagnosestellung werden immer wieder diskutiert, wobei sich die Datenlage hierzu bislang auf methodisch limitierte Arbeiten beschränkte. In einer multizentrischen internationalen Kooperation wurden Serumproben von 20 Patienten mit sicherer Diagnose eines SuS sowie 70 Kontrollen immunhistochemisch auf AECA untersucht. Hohe AECA-Titer ($>1:100$) der komplementaktivierenden IgG1 Subklasse wurden bei 25% der SuS-Patienten, jedoch nur bei 4,3% der Kontrollen nachgewiesen. Sehr hohe Titer ($>1:320$) fanden sich ausschließlich bei SuS-Patienten. SuS-Patienten mit und ohne AECA unterschieden sich nicht hinsichtlich der untersuchten klinischen und paraklinischen Parameter. Diese Daten deuten an, dass eine humorale Immunreaktion gegen endotheliale Strukturen zumindest bei einem Teil der SuS-Patienten eine Rolle in der Pathogenese spielt. Noch zu klären bleibt hingegen, warum AECA nur bei einem Teil der Patienten nachweisbar sind und die genaue antigene Zielstruktur der AECA.

In der Zusammenschau konnte im Zuge dieser Arbeit das Wissen über das SuS um einige wichtige Erkenntnisse insbesondere zur Pathogenese und Differentialdiagnostik erweitert werden. Des Weiteren wurde mit der Etablierung des EUSAC-Forschungsnetzwerks eine wichtige strukturelle Basis für die weitere Erforschung der Erkrankung als wichtige Voraussetzung für das Verständnis und

letztlich auch für eine zielgerichtete Therapie geschaffen.

5 Literaturangaben

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372(9648):1502–1517.
2. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann.Neurol.* 2001;50(1):121–127.
3. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann. Neurol.* 2005;58(6):840–846.[cited 2010 Dec 28]
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011;69(2):292–302.
5. Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB. Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 1979;29(3):313–316.
6. Susac JO. Susac’s syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. *Neurology* 1994;44(4):591–593.
7. O’Halloran HS, Pearson PA, Lee WB, et al. Microangiopathy of the brain, retina, and cochlea (Susac syndrome). A report of five cases and a review of the literature. *Ophthalmology* 1998;105(6):1038–1044.
8. Bogousslavsky J, Gaio JM, Caplan LR, et al. Encephalopathy, deafness and blindness in young women: a distinct retinocochleocerebral arteriolopathy? *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1989;52(1):43–46.
9. Saw VP, Canty PA, Green CM, et al. Susac syndrome: microangiopathy of the retina, cochlea and brain. *Clin Exp. Ophthalmol* 2000;28(5):373–381.
10. Adelpoor M, Farahvash MS, Fard MA, et al. Susac’s Syndrome in a 27-Year-Old Female. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2011;18(4):320–322.
11. Laird PW, Newman NJ, Yeh S. Exacerbation of Susac syndrome retinopathy by interferon Beta-1a. *Arch. Ophthalmol.* 2012;130(6):804–806.
12. Schottlaender LV, Correale J, Ameriso SF, et al. White matter relapsing remitting disease: “Susac’s syndrome”—An underdiagnosed entity. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2013;2(4):349–354.
13. Nazliel B, Akyol A, Zeynep Batur Caglayan H, et al. Susac’s Syndrome in a Patient Diagnosed with MS for 20 Years: A Case Report [Internet]. *Case Rep. Neurol. Med.* 2014;2014
14. Dielman C, Laureys G, Meurs A, et al. Susac syndrome: a case report and PET imaging findings. *Acta Neurol. Belg.* 2009;109(3):226–230.
15. Dörr J, Radbruch H, Bock M, et al. Encephalopathy, visual disturbance and hearing loss—recognizing the symptoms of Susac syndrome. *Nat Rev Neurol* 2009;5(12):683–8.
16. Beaujeux P, Cloché V, Tréchet F, et al. [Focus on Susac’s syndrome. A pediatric case report]. *J. Fr. Ophtalmol.* 2014;37(10):804–811.
17. Kleffner I, Duning T, Lohmann H, et al. A brief review of Susac syndrome. *J. Neurol. Sci.*

2012;322(1-2):35–40.

18. Hardy TA, O'Brien B, Gerbis N, et al. Brain histopathology in three cases of Susac's syndrome: implications for lesion pathogenesis and treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014;
19. McLeod DS, Ying HS, McLeod CA, et al. Retinal and optic nerve head pathology in Susac's syndrome. *Ophthalmology* 2011;118(3):548–552.
20. Monteiro ML, Swanson RA, Coppeto JR, et al. A microangiopathic syndrome of encephalopathy, hearing loss, and retinal arteriolar occlusions. *Neurology* 1985;35(8):1113–1121.
21. Petty GW, Engel AG, Younge BR, et al. Retinocochleocerebral vasculopathy. *Medicine (Baltimore)* 1998;77(1):12–40.
22. Heiskala H, Somer H, Kovanen J, et al. Microangiopathy with encephalopathy, hearing loss and retinal arteriolar occlusions: two new cases. *J. Neurol. Sci.* 1988;86(2-3):239–250.
23. Magro CM, Poe JC, Lubow M, Susac JO. Susac syndrome: an organ-specific autoimmune endotheliopathy syndrome associated with anti-endothelial cell antibodies. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011;136(6):903–912.
24. Vila N, Graus F, Blesa R, et al. Microangiopathy of the brain and retina (Susac's syndrome): two patients with atypical features. *Neurology* 1995;45(6):1225–1226.
25. Saux A, Niango G, Charif M, et al. Susac's syndrome, a rare, potentially severe or lethal neurological disease. *J. Neurol. Sci.* 2010;297(1-2):71–73.
26. Egan RA, Hills WL, Susac JO. Gass plaques and fluorescein leakage in Susac Syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2010;299(1-2):97–100.
27. Martinet N, Fardeau C, Adam R, et al. Fluorescein and indocyanine green angiographies in Susac syndrome. *Retina Phila. Pa* 2007;27(9):1238–1242.
28. Boukouvala S, Jacob S, Lane M, et al. Detection of branch retinal artery occlusions in Susac's syndrome. *BMC Res. Notes* 2014;7(1):56.
29. Rennebohm R, Susac JO, Egan RA, Daroff RB. Susac's Syndrome - Update. *J. Neurol. Sci.* 2010;299(1-2):86–91.
30. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 2003;61(12):1783–1787.
31. Kleffner I, Deppe M, Mohammadi S, et al. Diffusion tensor imaging demonstrates fiber impairment in Susac syndrome. *Neurology* 2008;70(19 Pt 2):1867–1869.
32. Cross AH, Wu GF. Multiple sclerosis: oligoclonal bands still yield clues about multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2010;6(11):588–589.
33. Rennebohm RM, Susac JO. Treatment of Susac's syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2007;257(1-2):215–220.
34. Rennebohm RM, Egan RA, Susac JO. Treatment of Susac's Syndrome. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2008;10(1):67–74.

35. Petty GW, Matteson EL, Younge BR, et al. Recurrence of Susac syndrome (retinocochleocerebral vasculopathy) after remission of 18 years. *Mayo Clin Proc* 2001;76(9):958–960.
36. Feresiadou A, Eriksson U, Larsen H-C, et al. Recurrence of Susac Syndrome following 23 Years of Remission. *Case Rep. Neurol.* 2014;6(2):171–175.
37. Bock M, Paul F, Dörr J. [Diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: the value of optical coherence tomography]. *Nervenarzt* 2013;84(4):483–492.
38. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999;40(11):2520–2527.
39. Bock M, Brandt AU, Dörr J, et al. Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2010;112(8):647–652.
40. Bock M, Brandt AU, Dörr J, et al. Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: A comparative cross-sectional study. *Mult. Scler.* 2010;16(7):893–896.
41. Dörr J, Wernecke KD, Bock M, et al. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis. *PLoS One* 2011;6(4):e18132.
42. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):921–932.
43. Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, et al. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat. Med.* 2001;7(4):502–507.
44. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult. Scler. J.* 2013;19(14):1887–1895.
45. Balk LJ, Petzold A. Current and future potential of retinal optical coherence tomography in multiple sclerosis with and without optic neuritis. *Neurodegener. Dis. Manag.* 2014;4(2):165–176.
46. Young IR, Hall AS, Pallis CA, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981;2(8255):1063–1066.
47. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):677–686.
48. Bandettini PA, Bowtell R, Jezzard P, Turner R. Ultrahigh field systems and applications at 7 T and beyond: progress, pitfalls, and potential. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 2012;67(2):317–321.
49. Kuchling J, Sinnecker T, Bozin I, et al. [Ultrahigh field MRI in context of neurological diseases.]. *Nervenarzt* 2014;85(4):445–458.
50. Sinnecker T, Oberwahrenbrock T, Metz I, et al. Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning - an ultrahigh-field MR pilot study. *Eur. Radiol.* 2015;25(1):122–131.

51. Pitt D, Boster A, Pei W, et al. Imaging cortical lesions in multiple sclerosis with ultra-high-field magnetic resonance imaging. *Arch. Neurol.* 2010;67(7):812–818.
52. Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dörr J, et al. Multiple Sclerosis Lesions and Irreversible Brain Tissue Damage: A Comparative Ultrahigh-Field Strength Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch. Neurol.* 2012;69(6):739–745.
53. Tallantyre EC, Dixon JE, Donaldson I, et al. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. *Neurology* 2011;76(6):534–539.
54. Tallantyre EC, Brookes MJ, Dixon JE, et al. Demonstrating the perivascular distribution of MS lesions in vivo with 7-Tesla MRI. *Neurology* 2008;70(22):2076–2078.
55. Mistry N, Dixon J, Tallantyre E, et al. Central veins in brain lesions visualized with high-field magnetic resonance imaging: a pathologically specific diagnostic biomarker for inflammatory demyelination in the brain. *JAMA Neurol.* 2013;70(5):623–628.
56. Kollia K, Maderwald S, Putzki N, et al. First clinical study on ultra-high-field MR imaging in patients with multiple sclerosis: comparison of 1.5T and 7T. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2009;30(4):699–702.
57. Kister I, Herbert J, Zhou Y, Ge Y. Ultrahigh-Field MR (7 T) Imaging of Brain Lesions in Neuromyelitis Optica. *Mult. Scler. Int.* 2013;2013:398259.
58. Sinnecker T, Dörr J, Pfueller CF, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79(7):708–714.
59. Kuchling J, Ramien C, Bozin I, et al. Identical lesion morphology in primary progressive and relapsing-remitting MS -an ultrahigh field MRI study. *Mult. Scler. J.* 2014;20(14):1866–1871.
60. Jarius S, Neumayer B, Wandinger KP, et al. Anti-endothelial serum antibodies in a patient with Susac's syndrome. *J. Neurol. Sci.* 2009;285(1-2):259–261.
61. Grinspan ZM, Willey JZ, Tullman MJ, Elkind MSV. Clinical Reasoning: A 28-year-old pregnant woman with encephalopathy. *Neurology* 2009;73(15):e74–e79.
62. Zhang HR. Scanning electron-microscopic study of corrosion casts on retinal and choroidal angioarchitecture in man and animals. *Prog. Retin. Eye Res.* 1994;13(1):243–270.
63. Kolb H. Simple Anatomy of the Retina [Internet]. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System*. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11533/>
64. Weidauer H, Tenner A. [Bilateral acute hearing loss with transient occlusion of a branch of the retinal artery on both sides]. *Z. Für Laryngol. Rhinol. Otol. Ihre Grenzgeb.* 1973;52(2):121–128.
65. Notis CM, Kitei RA, Cafferty MS, et al. Microangiopathy of brain, retina, and inner ear. *J. Neuro-Ophthalmol. Off. J. North Am. Neuro-Ophthalmol. Soc.* 1995;15(1):1–8.
66. Kleffner I, Deppe M, Mohammadi S, et al. Neuroimaging in Susac's syndrome: Focus on DTI. *J. Neurol. Sci.* 2010;299(1-2):92–96.
67. Lummel N, Boeckh-Behrens T, Schoepf V, et al. Presence of a central vein within white matter

lesions on susceptibility weighted imaging: a specific finding for multiple sclerosis?
Neuroradiology 2011;53(5):311–317.

68. Magro C. Susac's syndrome: an autoimmune endotheliopathy. Abstr. Present. 1st Susacs Syndr. Symp. Held Ohio State Univ. Columb. OH 2005;
69. Bienfang DC, McKenna MJ, Papaliadis GN, et al. A 36-year-old man with headache, memory loss, and confusion. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(6):549–559.

Danksagung

Mein großer Dank gebührt in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. Friedemann Paul für die Möglichkeit und die Freiräume, viel Zeit und Energie auf die Erforschung einer seltenen Erkrankung wie das SuS verwenden zu können sowie für seine kontinuierliche Unterstützung und Motivation. Danken möchte ich auch allen Kollegen, die in den letzten Jahren den Aufbau des EUSAC-Netzwerks begleitet und unterstützt haben und maßgeblichen Anteil an den wissenschaftlichen Projekten zum SuS haben. Namentlich erwähnen möchte ich Fr. Dr. Ilka Kleffner, Herrn Prof. Dr. Thomas Duning, Herrn Dr. Marius Ringelstein und Herrn Dr. med. Sven Jarius. Großen Dank schulde ich auch meiner Familie, ohne deren beständige Unterstützung und Rücksichtnahme ich diese Arbeit nicht hätte abschließen können. Nicht zuletzt danke ich all den Patienten, deren Bereitschaft zur Teilnahme an den wissenschaftlichen Projekten diese Arbeit überhaupt erst möglich machte.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.