

Aus der
Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



Evaluation der Wertigkeit der OCT als Krankheitsmarker bei Epilepsie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Luisa Delazer

aus
Innsbruck

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Soheyl Noachtar
Zweites Gutachten: Priv. Doz. Dr. Joachim Havla
Drittes Gutachten: Prof. Dr. Aljoscha S. Neubauer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.2026

Affidavit

Eidesstattliche Versicherung

Delazer, Luisa

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Evaluation der Wertigkeit der OCT als Krankheitsmarker bei Epilepsie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.02.2026

Ort, Datum
Doktorand

—

Luisa Delazer

Unterschrift Doktorandin bzw.

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	2
Inhaltsverzeichnis	3
Publikationsliste (Stand 14.01.2025).....	5
1. Eigener Beitrag zu den Publikationen	6
1.1 Beitrag zu Publikation I (Association between retinal thickness and disease characteristics in adult epilepsy: A cross-sectional OCT evaluation)	6
1.2 Beitrag zu Publikation II (Longitudinal evaluation of retinal neuroaxonal loss in epilepsy using optical coherence tomography) ..	6
2. Einleitung	8
2.1 Epilepsie	8
2.2 Strukturelle zerebrale Veränderungen als Hinweis auf neuronalen Verlust bei Epilepsie	9
2.3 Optische Kohärenztomographie	11
2.4 Optische Kohärenztomographie in der Neurologie	12
2.5 Optische Kohärenztomographie in der Epileptologie	15
2.6 Fragestellungen und Ziele	16
3. Zusammenfassung:	18
4. Abstract (English):	20
5. Publikation I	22
6. Publikation II	23
7. Literaturverzeichnis	24
8. Abbildungsverzeichnis	28
Danksagung	29

Abkürzungsverzeichnis

ASM = Anfallssupprimierende Medikamente

GCIP = Ganglionzell- und innere plexiforme Schicht

mRNFL = Makuläre retinale Nervenfaserschicht

OCT = Optische Kohärenztomographie

PHOMS = (engl.) peripapillary hyperreflectory ovoid mass-like structures

pRNFL = Peripapilläre retinale Nervenfaserschicht

TKA = Tonisch-klonische Anfälle

TMV = Totales Makulavolumen

ZNS = Zentrales Nervensystem

Publikationsliste (Stand 04.07.2025)

Publikationen der vorliegenden kumulativen Promotion:

Delazer L, Bao H, Lauseker M, Stauner L, Nübling G, Conrad J, Noachtar S, Havla J, Kaufmann E. Association between retinal thickness and disease characteristics in adult epilepsy: A cross-sectional OCT evaluation. *Epilepsia Open*. 2024;9(1):236-249. doi:10.1002/epi4.12859. (IF: 2.8)

Stauner L, Bao H, Delazer L, Kirsch I, Christmann T, Noachtar S, Havla J, Lauseker M, Kaufmann E. Longitudinal evaluation of retinal neuroaxonal loss in epilepsy using optical coherence tomography. *Epilepsia*. 2024;65(12):3644-3654. doi:10.1111/epi.18139. (IF: 6.6)

Weitere Publikationen:

Delazer L, Havla J, Noachtar S, Kaufmann E. Visual acuity in the context of retinal neuroaxonal loss in people with epilepsy. *Seizure*. 2024;123:116-122. doi:10.1016/j.seizure.2024.10.019 (IF: 2.7)

Delazer L, Pressler N, Balestrini S, Xiao F, Clayton LM, Anders-Cannon J, Salvatierra R, Henry I, Sisodiya SM, Sander JW, Koepp MJ. COVID-19 response in a long-term care facility for people with epilepsy. *Epilepsia Open*. 2024;9(3):1059-1066. doi:10.1002/epi4.12940 (IF: 2.8)

Gernert JA, Christmann T, Kaufmann E, Delazer L, Kirsch I, Levin J, Schönecker S, Fietzek UM, Zu Eulenburg P, Velten T, Gripshi M, Parhofer KG, Maier EM, Kümpfel T, Lotz-Havla A, Havla J. Characterization of peripapillary hyperreflective ovoid mass-like structures (PHOMS) in a broad spectrum of neurological disorders. *Ophthalmology*. Published online December 13, 2024. doi:10.1016/j.ophtha.2024.12.013 (IF: 13.2)

1. Eigener Beitrag zu den Publikationen

1.1 Beitrag zu Publikation I (Association between retinal thickness and disease characteristics in adult epilepsy: A cross-sectional OCT evaluation)

Für das Projekt bzw. die zugehörige Publikation (Delazer et al., 2023) erstellte ich eine ausführliche Literaturübersicht. Ferner brachte ich mich in die Konzeptualisierung des Studiendesigns ein. Nach einer Einarbeitungsphase übernahm ich in Eigenverantwortung die Durchführung der Visustestungen sowie die Untersuchungen mittels optischer Kohärenztomographie (OCT) im NeuroVision Lab. Alle Datensätze die in die Publikation eingingen, wurden von mir selbst erhoben, einschließlich der Erfassung demografischer und klinischer Variablen, der Durchführung und Auswertung der OCT sowie der Erhebung der Sehleistung. Hierfür habe ich Erwachsene mit bekannter Epilepsie-Erkrankung über die Epilepsieambulanz, das Epilepsiemonitoring und die neurologischen Allgemeinstationen rekrutiert. Zudem wurden gesunde Kontrollpersonen aus dem Krankenhauspersonal sowie aus meinem Bekanntenkreis in die Untersuchung einbezogen. Nach der Aufarbeitung der Daten führte ich alle statistischen Analysen durch, mit Ausnahme des Regressionsmodells. Dieses wurde in Kooperation mit dem IBE der LMU von Herrn PD Dr. Michael Lauseker berechnet. Frau PD Dr. Elisabeth Kaufmann und ich verfassten gemeinsam den ersten Entwurf des Manuskripts. Nach Rückmeldungen aller Co-Autoren und der Co-Autorin sowie der Reviewer haben wir das Manuskript entsprechend bearbeitet und angepasst. Die Ergebnisse der Studie habe ich im Rahmen des Symposiums „Präzisionsmedizin in der Neurologie“, sowie in einer Posterpräsentation auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2022 präsentiert. Das Manuskript wurde im Februar 2024 in Epilepsia Open veröffentlicht.

1.2 Beitrag zu Publikation II (Longitudinal evaluation of retinal neuroaxonal loss in epilepsy using optical coherence tomography)

Die Publikation (Stauner et al., 2024) baut unmittelbar auf die vorhergehende Arbeit auf, da sich die longitudinalen Daten aus den Daten der ersten Publikation als Basiswerte und der Folgeuntersuchung nach einem halben Jahr ergeben.

Wie oben beschrieben, war ich für die Rekrutierung der Kohorten und die Erhebung der Basiswerte verantwortlich. Für die Erhebung der Follow-Up Daten habe ich Livia Stauner, Erstautorin dieser Publikation, in die Methoden der Datenerhebung eingearbeitet. Im Verlauf brachte ich mich konstruktiv in Projektbesprechungen, die Qualitätskontrolle und die Ergebnisinterpretation ein. Schließlich folgte die kritische Manuskriptrevision meinerseits mit Vorschlägen für Änderungen. Dieser Artikel wurde im Dezember 2024 in *Epilepsia* veröffentlicht.

2. Einleitung

2.1 Epilepsie

Die Epilepsieerkrankung ist charakterisiert durch eine gesteigerte Prädisposition des Gehirns, transiente synchrone Neuronaktivitäten zu generieren. Dies äußert sich klinisch in spontan wiederkehrenden epileptischen Anfällen. Diese Anfälle sind stereotype, sich wiederholende Episoden mit transienter neurologischer Symptomatik, die plötzlich auftreten und sich in der Regel selbst limitieren (Farrell et al., 2017).

Bis zu 5 % der Bevölkerung erleidet einmalig einen epileptischen Anfall (Beghi, 2020). Erst das spontane Wiederkehren epileptischer Anfälle definiert eine Epilepsieerkrankung. Die Diagnose wird gestellt, wenn eines der folgenden Kriterien der International League Against Epilepsy (ILAE) erfüllt ist (Fisher et al., 2014):

- Mindestens zwei spontan aufgetretene epileptische Anfälle in einem Zeitabstand von mehr als 24 Stunden
- ein Anfall und Nachweis epilepsietypischer Potentiale im EEG oder Darstellung einer kongruenten Läsion im MRT
- Vorliegen eines Epilepsiesyndroms.

Über 68 Millionen Menschen weltweit leben mit der Diagnose Epilepsie (Nevalainen et al., 2014). Die Prävalenz beträgt weltweit 0,5 bis 1 Prozent (Beghi, 2020). Somit ist die Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen.

Die Ätiologie der Epilepsieerkrankung ist vielfältig. Die ILAE unterscheidet hier zwischen sechs Untergruppen: strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunologisch und unbekannt (Scheffer et al., 2017).

Auf Grundlage von Ätiologie, EEG, Bildgebung, Erkrankungsalter und Semiologie wird zwischen fokalen und generalisierten Epilepsiesyndromen unterschieden. Die Diagnose einer generalisierten Epilepsie wird bei generalisierten interiktalen epilepsietypischen Potentialen im EEG und typisch generalisierter Anfallssemiologie und makroskopisch unauffälligem cMRT gestellt. Fokale Epilepsien präsen-

tieren sich mit fokalen epilepsietypischen EEG-Befunden, sowie häufig mit strukturellen Läsionen im cMRT, optional Auren vor den Anfällen und spezifischer (fokaler) Anfallssemiologie.

Rund zwei Drittel der Erkrankten wird durch Pharmakotherapie anfallsfrei (Kwan & Sander, 2004). Wenn jedoch mehr als zwei Anfallsmedikamente in therapeutischer Dosierung nicht zu einem Sistieren der Anfälle führen, spricht man von Pharmakoresistenz (Kwan et al., 2010). Das Wiederkehren epileptischer Anfälle, insbesondere tonisch-klonischer Anfälle (TKA), ist nicht nur mit einer erhöhten Morbidität und einem deutlich erhöhten Verletzungsrisiko bis hin zum Tod, sondern langfristig auch mit einer relevanten Hirnatrophie sowie kognitiven Einschränkung und IQ-Verlust verbunden (Helmstaedter & Witt, 2009).

2.2 Strukturelle zerebrale Veränderungen als Hinweis auf neuronalen Verlust bei Epilepsie

Das Fortbestehen einer Epilepsie geht langfristig vermutlich mit einer Schädigung des Gehirns im Sinne eines Nervenzelluntergangs einher (Sutula et al., 2003). Die Kortexdicke, dargestellt mit struktureller Magnetresonanztomographie (MRT), stellt einen quantitativen, reproduzierbaren und validen Biomarker für neuronalen Verlust dar (Fischl & Dale, 2000).

In der bisher umfassendsten MRT-Querschnittstudie konnte in einem Kollektiv von 2149 Erkrankten sowohl bei fokalen als auch bei idiopathisch generalisierten Epilepsiesyndromen eine ausgedehnte Volumenreduktion mit Beteiligung der kortikalen und der thalamischen grauen Substanz nachgewiesen werden (Whelan et al., 2018).

Weitere Studien bei fokalen Epilepsien berichten von einer Atrophie in weitläufigen kortikalen und subkortikalen Netzwerken, die das physiologische Maß übersteigt (Bernhardt et al., 2013; Galovic et al., 2019; Vaughan et al., 2017). Die Atrophie ist dabei ipsilateral zum Anfallsursprung stärker ausgeprägt als kontralateral (Caciagli et al., 2017). Eine Längsschnittstudie konnte zeigen, dass bei Temporallappenepilepsien innerhalb von 3,5 Jahren eine Atrophie von durchschnittlich 9 % im ipsilateralen und von 5 % im kontralateralen Hippocampus auf-

tritt (Briellmann et al., 2002). Das Ausmaß der Atrophie korreliert mit dem Auftreten und der Frequenz von fokal zu bilateralen TKA und ist bei einer längeren Krankheitsdauer besonders stark ausgeprägt (Bernhardt, Worsley, et al., 2009; Galovic et al., 2019; Whelan et al., 2018). Eine andere, longitudinale Studie fand jedoch, dass die kortikale Atrophie innerhalb der ersten fünf Jahre nach Krankheitsbeginn besonders stark ausgeprägt ist und nicht mit der Anzahl aktuell eingenommen anfallssupprimierenden Medikamente (ASM) und dem Auftreten und der Frequenz von TKA korreliert (Galovic et al., 2019). Hinweise auf eine anfallsunabhängige, fortschreitende Atrophie gibt eine Studie, die bei Personen mit Temporallappenepilepsie und postoperativer Anfallsfreiheit eine über das physiologische Maß hinausgehende Atrophie beobachtete (Alvim et al., 2016).

Bei Personen mit idiopathisch generalisierten Epilepsiesyndromen wurde von einer Atrophie in thalamo-kortikalen Netzwerken, sowie im Bereich des fronto-temporo-parietalen Kortex berichtet, welche mit der Krankheitsdauer und Anfallsfrequenz korrelierte (Bernhardt, Rozen, et al., 2009; Larivière et al., 2020). Ein neokortikaler Volumenverlust, mit ähnlichem Muster wie bei fokalen Epilepsien, wurde über eine Zeitspanne von 3,5 Jahren beobachtet (Liu et al., 2003).

Der Pathomechanismus der fortschreitenden Gehirnatrophie sind noch nicht vollständig verstanden. So ist zum Beispiel noch unklar, ob es eine konsistente räumlich-zeitliche Abfolge des Atrophie-Prozesses gibt und ob dieser je nach Epilepsiesyndrom variiert. Kürzlich wurden mittels neuer, auf künstliche Intelligenz gestützter Analysen, drei longitudinale Atrophie-Muster über verschiedene Epilepsiesyndrome hinweg identifiziert und somit eine neue Taxonomie postuliert. Bei fokalen Epilepsiesyndromen ging die Atrophie primär von den Basalganglien, dem Kortex oder den Hippocampi aus. Bei idiopathisch generalisierten Syndromen fand man hingegen einen sog. Basalganglien- und Kortex-Typ. Eine Atrophie ausgehend von den Basalganglien war mit einer höheren Anfallsfrequenz und schlechterem Therapieansprechen assoziiert (Xiao et al., 2023).

Zusammenfassend konnten MRT-basierte Analysen ausgedehnte strukturelle Veränderungen bei Personen mit Epilepsie nachweisen. Die Erhebung und Auswertung von MRT-Daten ist jedoch sehr ressourcenintensiv und zeitaufwändig.

Ein einfacher und ökonomischer durchzuführendes Diagnostikverfahren wäre daher wünschenswert.

2.3 Optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ermöglicht eine in-vivo Schichtanalyse des Augenhintergrundes und wurde im Jahr 1990 erstmals vorgestellt (Huang et al., 1991). Die OCT ist für Untersuchungen in der Neurologie von großer Bedeutung, nachdem der Augenhintergrund als „Fenster zum Gehirn“ verstanden wird. Hintergrund ist, dass die Retina und das Gehirn entwicklungsgeschichtlich beide aus dem Neuroektoderm hervorgehen und daher morphologische und physiologische Ähnlichkeiten aufweisen und synaptisch miteinander verbunden bleiben. So können mittels OCT nicht nur Rückschlüsse auf die retinale Integrität, sondern auch auf die des zentralen Nervensystems (ZNS) gezogen werden (Xie et al., 2022).

Die OCT basiert, ähnlich wie ein Ultraschallgerät, auf der Reflexion von hochfrequenten Wellen. Während beim Ultraschall akustische Wellen verwendet werden, basiert die OCT auf Licht mit Wellenlängen im Infrarot-Bereich und damit auf optischen Strahlen. Aufgrund der hohen Geschwindigkeit (Lichtgeschwindigkeit) können die Laufzeiten des Lichts und die Laufzeitdifferenzen zwischen verschiedenen Lichtstrahlen nicht direkt gemessen werden. Daher ist bei der OCT ein „Umweg“ über ein Interferometer notwendig, das entsprechend physikalischer Prinzipien und mathematischer Berechnungen Aussagen ermöglicht (Horstmann et al., 2017).

Bei der Untersuchung sendet das Gerät Strahlen im Infrarot-Bereich auf die Retina. Das Licht wird von einem Trennspiegel geteilt, sodass ein Strahl auf das Gewebe trifft, während der andere Strahl einen Referenzweg durchläuft. Die Reflexionen der beiden Strahlen treffen sich in einem Michelson-Interferometer, welches das Interferenzmuster bestimmt und so Information darüber gibt, in welcher Tiefe das Licht reflektiert wurde. Insgesamt erhält man durch die Methode Einblick in die Dicke der zu untersuchenden Gewebsschichten (Huang et al., 1991). Moderne Geräte erreichen eine Eindringtiefe von 1 bis 3 Millimeter und eine axiale Auflösung von 5 bis 20 Mikrometern (Aumann et al., 2019; Teussink et al.,

2019). Um ein komplettes Bild der Retina zu erhalten, werden mehrere tausend Punkte gescannt und die Ergebnisse zu einem zweidimensionalen Bild zusammengefügt. Durch Addieren dieser Bilder ist zudem eine 3D-Darstellung möglich (Aumann et al., 2019).

In den ersten Jahren wurde eine „time-domain OCT“ (td-OCT) verwendet. Bei dieser Methode wird ein Teil des Lichts auf einen sich bewegenden Referenzspiegel gelenkt. Dadurch wird der Referenzweg verkürzt oder verlängert. Im Interferometer ergeben sich daher spezifische Interferenzmuster, die Aufschluss über die Dicke des zu untersuchenden Gewebes geben. Im Lauf der Jahre wurde dieses Model zu einer spectral domain (sd-OCT) Methode weiterentwickelt. Diese ist im Vergleich zur td-OCT deutlich schneller und wesentlich hochauflösender (Aumann et al., 2019). Im Detail basiert diese Methode auf dem Prinzip der Fourier- Transformation. Bei dieser Methode wird festgestellt, welches Spektrum an Wellenlängen des einfallenden Lichtstrahls reflektiert wird und welche Amplituden dabei die Lichtwellen haben. Das Licht wird durch ein Prisma oder ein optisches Gitter geführt, das Licht abhängig von der jeweiligen Wellenlänge ablenkt. Mit dieser Methode wird es möglich, ein spezifisches Spektrum an Wellenlängen zu detektieren. Die Quantität der einzelnen Wellenlängen wird mittels einer Kamera erfasst und gibt Aufschluss über die Gewebstiefe, in der das Licht reflektiert wurde (Teussink et al., 2019). Im Gegensatz zur td-OCT wird hier also nicht die zeitliche Differenz zwischen Referenz -und Messstrahl erfasst, sondern die Interferenz spezifischer Wellenlängen dargestellt.

Die OCT-Untersuchung ist nicht-invasiv, kostengünstig und schnell durchführbar. Ein Weittropfen der Pupille ist nicht notwendig und die Untersuchung kann beliebig oft durchgeführt werden. Daher hat sich die OCT in den letzten Jahren zu einer attraktiven Untersuchungsmethode in verschiedensten Fachbereichen, allen voran der Ophthalmologie entwickelt.

2.4 Optische Kohärenztomographie in der Neurologie

Neben der breiten Anwendung der OCT in der Ophthalmologie gewinnt die OCT auch in der Neurologie zunehmend an Bedeutung. Im Bereich neuroimmunologi-

scher Krankheitsbilder, die mit Entzündungen des Sehnervens einhergehen, allen voran der Multiplen Sklerose (MS), ist die OCT bereits in der klinischen Praxis etabliert. So kann im Falle einer Optikusneuritis i.d.R. eine Schwellung des Sehnervenkopfes dargestellt werden (Kupersmith et al., 2011). Akute neuroinflammatorische Aktivität wird mit einer transienten Volumenzunahme der inneren nukleären Schicht (INL) in Zusammenhang gebracht (Petzold et al., 2017). Im weiteren Verlauf sind ein Dickenverlust der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) sowie der Ganglionzellschicht und innere plexiforme Schicht (GCIP), zusammengefasst als GCC (Ganglionzellkomplex), sensitiver Marke für eine stattgehabte Optikusneuritis (Britze et al., 2017; Gabilondo et al., 2015). Aber auch ohne nachweisbarer Optikusneuritis tritt bei MS-Erkrankten ein retinaler neuroaxonomer Verlust auf (Petzold et al., 2017). Dessen Quantifizierung eignet sich als Biomarker für den Krankheitsverlauf, da das Ausmaß des Verlustes mit der klinischen Beeinträchtigung, einer zentralen Atrophie und der Läsionslast im MRT korreliert (Abalo-Lojo et al., 2014; Britze et al., 2017; Oh et al., 2015; Petzold et al., 2017). Noch ausgeprägtere retinale neuroaxonale Verluste als bei MS-Erkrankten wurde bei Erkrankten einer Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease (MOGAD) oder Neuromyelitis Optica Spectrumerkrankung (NMOSD) nach Sehnervenentzündung beschrieben (Filippatou et al., 2020; Peng et al., 2017).

Abbildung 1: Schichten der Retina. Übersetzt aus Wang et al., 2023. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Erste explorative Studien konnten auch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer Demenz oder der Parkinson Erkrankung eine Abnahme der retinalen Nervenzellschichten nachweisen (Bayhan et al., 2014; Chrysou et al.,

2019; Sari et al., 2015; Ucak, 2016). Das Ausmaß der Atrophie korrelierte dabei mit der Krankheitsschwere und der Progression der Erkrankung (Bayhan et al., 2014; Chrysou et al., 2019; Sari et al., 2015; Ucak, 2016).

Auch bei Gesunden besteht ein Zusammenhang zwischen den Volumina der inneren Retinaschichten und dem Gesamthirnvolumen, dem Volumen der zerebralen grauen und weißen Substanz sowie dem Hippokampusvolumen, wie die Rheinland Bevölkerungsstudie mit 2872 teilnehmenden Personen berichtete (Mauschitz et al., 2022). Hervorzuheben ist, dass auch bei Gesunden die Dicke retinaler Schichten mit dem kognitiven Leistungsniveau sowie mit der späteren Entwicklung einer kognitiven Einschränkung korreliert, sodass die retinale Nervenzellschichtdicke möglicherweise einen sehr sensitiven bzw. frühen Biomarker für neurodegenerative Prozesse darstellt (Ko et al., 2018; Mutlu et al., 2018). Ähnliche Muster neuroaxonalen Verlusts mit einhergehender reduzierter Sehleistung und reduzierter Lebensqualität wurde auch bei professionellen Kontaktsport-Athleten beschrieben (Leong et al., 2018).

Zentrale neurodegenerative Prozesse können sich auf retinaler Ebene durch direkte retrograde neuroaxonale Degeneration und/oder durch trans-synaptische retrograde neuroaxonale Degeneration äußern (De Vries-Knoppert et al., 2019; Jindahra et al., 2009). In diesem Zusammenhang wurde die innerste Retinaschicht, die RNFL am häufigsten untersucht. Diese enthält die unmyelinisierten Axone der retinalen Ganglienzellen, die zum größten Teil zum Corpus geniculatum laterale projizieren. Retrograde neuroaxonale Degeneration beschränkt sich jedoch nicht nur auf die RNFL, sondern wurde auch in den angrenzenden Schichten, der GCIP beschrieben. Die Dicke dieser Schicht wird in der Detektion retrograder neuroaxonaler Degeneration als überlegen im Vergleich zur der RNFL angesehen (Cheung et al., 2015). Die daran angrenzende INL ist typischerweise nicht mehr von retrograder neuroaxonaler Degeneration betroffen und stellt somit in Richtung der äußeren Schichten eine Barriere dar (De Vries-Knoppert et al., 2019).

Zusammenfassend stellt die Dicke der inneren Retinaschichten (RNFL und GCIP) einen sensitiven Surrogat-Marker für zerebrale Schädigung bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen dar.

2.5 Optische Kohärenztomographie in der Epileptologie

Erste OCT Untersuchungen bei Epilepsieerkrankten berichten eine reduzierte Dicke der inneren Retinaschichten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Akçakaya et al., 2010; Balestrini et al., 2016; Bayraktar Bilen et al., 2021; González de la Aleja et al., 2019; Tak et al., 2019). Die Verdünnung der RNFL zeigte dabei einen Zusammenhang mit einer Volumenminderung des Hirnparenchyms im MRT (Balestrini et al., 2016). Das Ausmaß der Atrophie korrelierte mit der Krankheitsdauer und intellektueller Minderbegabung (Balestrini et al., 2016). Besonders ausgeprägt war der retinale Dickenverlust bei therapierefraktären Personen, sowie bei Personen, die mit Polypharmakotherapie oder bestimmten ASM behandelt wurden. Diese ASM waren Vigabatrin, Ethosuximid, Primidon, Phenytoin, Topiramat und Valproat (Akçakaya et al., 2010; Balestrini et al., 2016; Bayraktar Bilen et al., 2021; Origlieri et al., 2016). Die wichtigsten klinischen und demographischen Faktoren für retinalen neuroaxonalen Verlust bei Epilepsieerkrankten sind jedoch noch unbekannt.

Longitudinale OCT-Studien bei Epilepsie, die kausale Schlüsse erlauben, gibt es bisher kaum. In einer Kohorte von Jugendlichen (n= 45) mit Carbamazepin- oder Valproat-Monotherapie zeigte sich nach einem Jahr keine retinale Dickenänderung (Lobefalo et al., 2006). In einer anderen Kohorte an erwachsenen Epilepsieerkrankten (n= 55) wurde ein Jahr nach Ansetzen einer Vigabatrin-Therapie eine Dickenzunahme der RNFL berichtet, deren Bedeutung unklar bleibt (Sergott et al., 2016). In einer weiteren Längsschnittstudie wurde bei Erkrankten mit Gesichtsfelddefekten nach epilepsiechirurgischer Temporallappenteilresektion (n= 25) ein Dickenverlust in den zum resezierten Areal korrespondierenden GCIP Retinafeldern beschrieben (De Vries-Knoppert et al., 2019). Somit konnte neben der bisher bekannten direkten retrograden neuroaxonalen Degeneration auch eine trans-synaptische neuroaxonale Degeneration nachgewiesen werden. Das Ausmaß der Degeneration korrelierte dabei mit dem Volumen des resezierten Areals (De Vries-Knoppert et al., 2019).

Bisherige OCT Studien zu Epilepsie untersuchten meist nur die peripapilläre RNFL (pRNFL) (Balestrini et al., 2016; Bayraktar Bilen et al., 2021; Gomceli et al., 2016; Xiong et al., 2019), hatten nur niedrige Einschlusszahlen (Bayraktar

Bilen et al., 2021; Tak et al., 2019) oder fokussierten sich nur auf einzelne Epilepsiesyndrome (Gomceli et al., 2016) oder ASM (Akçakaya et al., 2010; Origlieri et al., 2016; Xiong et al., 2019) und ließen Anfallsfrequenz und -semiologie unberücksichtigt. Darüber hinaus berücksichtigte bisher keine Studie die Latenz seit dem letzten epileptischen Anfall oder seit der letzten Medikamentenumstellung. Dabei ist bekannt, dass das Absetzen oder der Wiederbeginn einer Therapie mit Natriumkanalblockern fokale zerebrale Ödeme verursachen kann (Zöllner et al., 2019). Änderungen in den retinalen Schichtdicken und dadurch verursachte Verzerrungen bisheriger Studienergebnisse scheinen daher möglich. TKA sind mit einer transienten Blut-Hirnschranken-Störung assoziiert und könnten ebenfalls die bisher veröffentlichten Ergebnisse beeinflusst haben (Cudna et al., 2023; Rüber et al., 2018).

2.6 Fragestellungen und Ziele

Ziel der Querschnittstudie (Delazer et al., 2023) war es, (1) das Ausmaß und die Ausdehnung der neuroaxonalen Degeneration bei Erwachsenen mit Epilepsie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zu charakterisieren, sowie (2) klinische und demographische Einflussfaktoren zu identifizieren. (3) In der darauffolgenden Längsschnittstudie sollten Rückschlüsse auf die zeitlich-räumliche Dynamik der retinalen neuroaxonalen Degeneration gezogen werden. (4) Diese explorative Studie sollte zudem evaluieren, ob eine Assoziation zwischen dem Ausmaß des retinalen neuroaxonalen Verlustes und der Zahl stattgehabter epileptischer Anfälle besteht.

Den Studienvorhaben lagen folgende Hypothesen zugrunde:

(1) Im Vergleich zu Gesunden, weisen Erwachsene mit Epilepsie dünnere inneren Retinaschichten auf. Der neuroaxonale Verlust umfasst eine Verminderung der pRNFL, mRNFL, und GCIPL Dicke sowie des TMV. Da retrograde trans-synaptische retinale neuroaxonale Degeneration typischerweise an der INL anhält, sollte diese nicht von einem Volumenverlust betroffen sein.

(2) Es ist anzunehmen, dass höheres Alter (Balestrini et al., 2016; Xiong et al., 2019) mit einer verminderten retinalen Integrität einhergeht. Des Weiteren könnte die Krankheitsschwere, gemessen anhand der Anzahl aktuell eingenommener

ASM und Anfallsfrequenz- und semiologie, einen Prädiktor für retinale neuroaxonale Degeneration darstellen (Balestrini et al., 2016). Da das Auftreten von TKA mit kortikaler Atrophie einhergeht (Bernhardt, Worsley, et al., 2009), ist zu erwarten, dass es auch zu retinalen Veränderungen kommt.

(3) In einer longitudinalen Erfassung zeigen Epilepsie-Patienten einen rascheren neuroaxonalen Verlust als gesunde Vergleichsprobanden. Dabei zeigen sich im kurzfristigen Intervall nur im Bereich der inneren Retinaschichten relevante Veränderungen.

(4) Das Auftreten und eine höhere Frequenz von TKA, sowie eine höhere Anzahl aktuell eingenommener ASM gehen im Verlauf mit einem beschleunigten retinalen neuroaxonalen Verlust einher.

3. Zusammenfassung:

Das wiederholte Auftreten epileptischer Anfälle, insbesondere tonisch klonischer Anfälle (TKA) führt langfristig wahrscheinlich zu einer Schädigung des Gehirns im Sinne eines beschleunigten Nervenzellverlusts. Entsprechend konnte in kernspintomographischen Untersuchungen im Verlauf der Krankheit eine kortikale und subkortikale Atrophie nachgewiesen werden, die über das physiologische Maß hinausgeht und deren Ausmaß mit der Anfallsfrequenz, Polytherapie und Krankheitsdauer korreliert. Bildgebende Verfahren sind jedoch ressourcenintensiv. In den letzten Jahren hat sich die optische Kohärenztomographie (OCT) als nicht-invasive und ressourcenschonende Methode zur Erfassung retinaler neuroaxonaler Degeneration als Marker für zerebrale Krankheitsprozesse etabliert. Erste Studien deuteten darauf hin, dass es auch bei Epilepsieerkrankten zu retinaler neuroaxonaler Degeneration kommt.

Ziel der vorliegenden unizentrischen Kohortenstudien war es, systematisch die retinale Integrität in einer breiten Kohorte an Epilepsieerkrankten zu untersuchen. Es sollten die Ausdehnung und das Ausmaß der retinalen Veränderungen charakterisiert, und die Assoziation mit klinischen und demographischen Parametern evaluiert werden. Übergeordnetes Ziel war es, die Wertigkeit der retinalen Veränderungen als potenzieller Biomarker für die Krankheitsschwere zu evaluieren.

In einem ersten Schritt wurden in einer Querschnittstudie 98 konsekutive Epilepsieerkrankte und 85 gesunden Kontrollpersonen mittels OCT untersucht. Hiervon konnten 44 Epilepsieerkrankte und 56 Kontrollpersonen nach sechs bis acht Monaten für eine Follow-up Untersuchung gewonnen werden.

Erkrankte wiesen im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikante retinale neuroaxonale Verluste in allen untersuchten Schichten (peripapilläre retinale Nervenfaserschicht (pRNFL), makuläre retinale Nervenfaserschicht- (mRNFL), Ganglionzell - innere plexiforme Schicht (GCIP), innere nukleäre Schicht (INL) und im gesamten Makulavolumen (TMV)) auf. Die Anzahl der aktuell eingenommenen anfallssupprimierenden Medikamente (ASM) und die Frequenz tonisch klonischer Anfälle (TKA) waren dabei die wichtigsten Prädiktoren für retinalen neuroaxonalen Verlust. Der Unterschied zur Kontrollkohorte war nur bei Erkrankten mit TKA signifikant, nicht hingegen bei Erkrankten mit ausschließlich fokalen Anfällen. Das Ausmaß des Dickenverlustes der pRNFL war bei Männern ausgeprägter als bei Frauen.

Nach einem Intervall von sechs bis acht Monaten nahm die Dicke der pRNFL und das Volumen der GCIP, sowie das Makulagesamtvolumen bei den Erkrankten im Vergleich zur Voruntersuchung signifikant ab. Die Prädiktoren für eine Volumenabnahme der mRNFL waren eine höhere Anzahl an aktuell eingenommenen

ASM und Alter. Die Anzahl der TKA im Intervall war hingegen ein Prädiktor für eine Volumenzunahme der mRNFL. Auf die Dickeveränderung der anderen retinalen Schichten hatten die klinischen und demographischen Variablen keinen relevanten Einfluss. Auch in der longitudinalen Analyse zeigte sich, dass es nur bei Erkrankten mit TKA im Intervall zu einem signifikanten retinalen neuroaxonalen Verlust (in der pRNFL) gekommen ist, nicht jedoch bei Erkrankten ohne bzw. nur fokalen Anfällen.

Beide Studien geben Einblick in das Ausmaß und die Dynamik des neuroaxonalen Verlustes bei Epilepsie und identifizieren erste klinische Einflussfaktoren. Die Studienergebnisse suggerieren, dass die retinale Integrität, gemessen mittels OCT, als Biomarker für die Krankheitsschwere grundsätzlich geeignet sein könnte. Es sind jedoch weitere Folgeuntersuchungen in größeren Kohorten und größeren Zeitabständen notwendig, um u.a. konfundierende Variablen, Akutveränderungen und die Retinotopie der Veränderungen zu identifizieren.

4. Abstract (English):

Ongoing epileptic seizures, in particular tonic clonic seizures (TCS), probably lead to long-term consequences such as neuronal loss. Accordingly, magnetic resonance imaging studies have demonstrated widespread cortical and subcortical atrophy in the course of the disease, which exceeded the physiological degree of atrophy and whose extent correlates with measures of disease severity. However, these imaging techniques are time-consuming, expensive and have limited sensitivity for changes over a short period of time. In recent years, optical coherence tomography (OCT) has been established as a non-invasive and easily applicable method for detecting retinal neuroaxonal degeneration as a marker for central neurodegenerative processes in neurological conditions. First cross-sectional OCT studies indicated that retinal neuroaxonal loss occurs in people with epilepsy (PwE) too.

The objective of the present unicenter cohort study was to systematically examine retinal integrity in a consecutive, unselected cohort of PwE. The study aimed to characterize the extent of retinal alterations and to assess their association with clinical and demographic parameters. The overarching goal was to evaluate the potential of retinal changes as a biomarker for disease severity.

In the first step, a cross-sectional study was conducted in which 98 consecutive patients with epilepsy and 85 healthy controls were examined using OCT. Of these, 44 epilepsy patients and 56 controls were recruited for a follow-up examination after six to eight months.

PwE exhibited a significantly reduced peripapillary retinal nerve fibre layer (pRNFL) thickness and significantly reduced macular RNFL (mRNFL), ganglion cell/inner plexiform layer (GCIP), inner nuclear layer (INL) and total macular (TMV) volumes compared to measures of healthy individuals. The number of currently taken antiseizure medications (ASM) and the frequency of tonic clonic seizures (TCS) was the main predictor for retinal neuroaxonal loss. A significant difference to healthy controls was only observed in people who had experienced at least one TCS in their life; in people who had experienced only focal seizures, the difference to healthy controls was not significant. The extent of pRNFL loss was more pronounced in men than in women.

In PwE, the pRNFL thickness and the volumes of GCIP and the total macula decreased significantly after six to eight months. The number of currently taken ASM and age were predictors for mRNFL loss, whereas the number of TCS experienced in the interval was a predictor for a volume increase in the mRNFL. In the other layers, clinical and demographic variables were not associated with retinal changes.

A subgroup analysis revealed, however, a significant pRNFL loss only in PwE with TCS during the interval; no significant differences were observed in PwE without seizures or PwE who experienced only focal seizures compared with the baseline measures.

The present studies suggest that retinal integrity, as assessed by OCT, could serve as a biomarker for disease severity in epilepsy. However, further follow-up studies in larger cohorts and with longer intervals between examinations are necessary to better assess the actual value in clinical practice and research and to identify possible confounding variables. In particular, it is yet unknown how TCS affect retinal integrity over time.

5. Publikation I

Delazer, L., Bao, H., Lauseker, M., Stauner, L., Nübling, G., Conrad, J., Noachtar, S., Havla, J., & Kaufmann, E. (2024). Association between retinal thickness and disease characteristics in adult epilepsy: A cross-sectional OCT evaluation. *Epilepsia open*, 9(1), 236–249. <https://doi.org/10.1002/epi4.12859>

6. Publikation II

Stauner, L., Bao, H., Delazer, L., Kirsch, I., Christmann, T., Noachtar, S., Havla, J., Lauseker, M., & Kaufmann, E. (2024). Longitudinal evaluation of retinal neuroaxonal loss in epilepsy using optical coherence tomography. *Epilepsia*, 65(12), 3644–3654. <https://doi.org/10.1111/epi.18139>

7. Literaturverzeichnis

- Abalo-Lojo, J. M., Limeres, C. C., Gómez, M. A., Baleato-González, S., Cadarso-Suárez, C., Capeáns-Tomé, C., & Gonzalez, F. (2014). Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, Brain Atrophy, and Disability in Multiple Sclerosis Patients. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 34(1), 23–28. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000057>
- Akçakaya, A. A., Gökçeer, S., Erbil, H. H., Işık, N., Özdöker, L., Salar, S., Aykan, F., Aydin, T., Yaylali, S. A., & Kesim, Ö. (2010). Detecting retinal vigabatrin toxicity in patients with partial symptomatic or cryptogenic epilepsy. *European Journal of Ophthalmology*, 20(4), 763–769. <https://doi.org/10.1177/112067211002000419>
- Alvim, M. K. M., Coan, A. C., Campos, B. M., Yasuda, C. L., Oliveira, M. C., Morita, M. E., & Cendes, F. (2016). Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 57(4), 621–629. <https://doi.org/10.1111/epi.13334>
- Aumann, S., Donner, S., Fischer, J., & Müller, F. (2019). Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology* (S. 59–85). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16638-0_3
- Balestrini, S., Clayton, L. M. S., Bartmann, A. P., Chinthapalli, K., Novy, J., Coppola, A., Wandschneider, B., Stern, W. M., Acheson, J., Bell, G. S., Sander, J. W., & Sisodiya, S. M. (2016). Retinal nerve fibre layer thinning is associated with drug resistance in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(4), 396–401. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310521>
- Bayhan, H. A., Aslan Bayhan, S., Tanık, N., & Gürdal, C. (2014). The Association of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Determined Ganglion Cell Complex Parameters and Disease Severity in Parkinson's Disease. *Current Eye Research*, 39(11), 1117–1122. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.894080>
- Bayraktar Bilen, N., Titiz, A. P., Bilen, S., Polat Gultekin, B., Sahin Hamurcu, M., & Kalayci, D. (2021). Optical coherence tomography and neurodegeneration in epilepsy. *European Journal of Ophthalmology*, 13(1), 252–257. <https://doi.org/10.1177/1120672119881982>
- Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- Bernhardt, B. C., Hong, S., Bernasconi, A., & Bernasconi, N. (2013). Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00624>
- Bernhardt, B. C., Rozen, D. A., Worsley, K. J., Evans, A. C., Bernasconi, N., & Bernasconi, A. (2009). Thalamo-cortical network pathology in idiopathic generalized epilepsy: Insights from MRI-based morphometric correlation analysis. *NeuroImage*, 46(2), 373–381. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.055>
- Bernhardt, B. C., Worsley, K. J., Kim, H., Evans, A. C., Bernasconi, A., & Bernasconi, N. (2009). Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 72(20), 1747–1754. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345969.57574.f5>
- Briellmann, R. S., Berkovic, S. F., Syngeniotis, A., King, M. A., & Jackson, G. D. (2002). Seizure-associated hippocampal volume loss: A longitudinal magnetic resonance study of temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 51(5), 641–644. <https://doi.org/10.1002/ana.10171>
- Britze, J., Pihl-Jensen, G., & Frederiksen, J. L. (2017). Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 264(9), 1837–1853. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8531-y>
- Caciagli, L., Bernasconi, A., Wiebe, S., Koepp, M. J., Bernasconi, N., & Bernhardt, B. C. (2017). A meta-Analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: Time is brain? *Neurology*, 89(5), 506–516. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000004176>
- Cheung, C. Y., Ong, Y. T., Hilal, S., Ikram, M. K., Low, S., Ong, Y. L., Venketasubramanian, N., Yap, P., Seow, D., Chen, C. L. H., & Wong, T. Y. (2015). Retinal Ganglion Cell Analysis Using High-Definition Optical Coherence Tomography in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(1), 45–56. <https://doi.org/10.3233/JAD-141659>

- Chrysou, A., Jansonius, N. M., & van Laar, T. (2019). Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism and Related Disorders*, 64(April), 40–49. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.04.023>
- Cudna, A., Bronisz, E., Jopowicz, A., & Kurkowska-Jastrzębska, I. (2023). Changes in serum blood-brain barrier markers after bilateral tonic-clonic seizures. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 106, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.02.012>
- De Vries-Knoppert, W. A., Baaijen, J. C., & Petzold, A. (2019). Patterns of retrograde axonal degeneration in the visual system. *Brain*, 142(9), 2775–2786. <https://doi.org/10.1093/brain/awz221>
- Delazer, L., Bao, H., Lauseker, M., Stauner, L., Nübling, G., Conrad, J., Noachtar, S., Havla, J., & Kaufmann, E. (2023). Association between retinal thickness and disease characteristics in adult epilepsy: A cross-sectional OCT evaluation. *Epilepsia Open*, epi4.12859. <https://doi.org/10.1002/epi4.12859>
- Farrell, J. S., Wolff, M. D., & Teskey, G. C. (2017). Neurodegeneration and Pathology in Epilepsy: Clinical and Basic Perspectives. In P. Beart, M. Robinson, M. Rattray, & N. J. Maragakis (Hrsg.), *Neurodegenerative Diseases* (Bd. 15, S. 317–334). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57193-5_12
- Filippatou, A. G., Mukharesh, L., Saidha, S., Calabresi, P. A., & Sotirchos, E. S. (2020). AQP4-IgG and MOG-IgG Related Optic Neuritis—Prevalence, Optical Coherence Tomography Findings, and Visual Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, 11, 540156. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.540156>
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), 11050–11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Gabilondo, I., Martínez-Lapiscina, E. H., Fraga-Pumar, E., Ortiz-Perez, S., Torres-Torres, R., Andorra, M., Llufríu, S., Zubizarreta, I., Saiz, A., Sanchez-Dalmau, B., & Villoslada, P. (2015). Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Annals of Neurology*, 77(3), 517–528. <https://doi.org/10.1002/ana.24351>
- Galovic, M., van Dooren, V. Q. H., Postma, T. S., Vos, S. B., Caciagli, L., Borzì, G., Cueva Rosillo, J., Vuong, K. A., de Tisi, J., Nachev, P., Duncan, J. S., & Koepp, M. J. (2019). Progressive Cortical Thinning in Patients With Focal Epilepsy. *JAMA Neurology*, 76(10), 1230. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1708>
- Gomceli, Y. B., Dogan, B., Genc, F., Uygur, E., Turgut Coban, D., Erdal, A., & Kazım Erol, M. (2016). Optical coherence tomography parameters in patients with photosensitive juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*, 35, 36–40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.014>
- González de la Aleja, J., Guerrero-Molina, M., Saíz-Díaz, R. A., López-Muñoz, F., Raga-Martínez, I., Hernández-Gallego, J., Navarrete-Chamorro, P., & Povedano-Montero, F. J. (2019). Peripapillary retinal nerve fibre layer thinning in genetic generalized epilepsy. *Seizure*, 71(February), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.022>
- Helmstaedter, C., & Witt, J.-A. (2009). Neuropsychologie bei Epilepsie. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 77(11), 639–645. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109796>
- Horstmann, J., Siebelmann, S., Schulz-Hildebrandt, H., Glasunow, I., Schadschneider, A., & Höttnann, G. (2017). OCT verstehen—Teil 1: Physikalische Grundlagen. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*, 234(1), 131–143. <https://doi.org/10.1055/s-0042-119126>
- Huang, D., Swanson, E. a, Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotire, T., Gregory, K., Puliafito, C. a, & Fujimoto, J. G. (1991). *Optical Coherence*. 1–4.
- Jindahra, P., Petrie, A., & Plant, G. T. (2009). Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain*, 132(3), 628–634. <https://doi.org/10.1093/brain/awp001>
- Ko, F., Muthy, Z. A., Gallacher, J., Sudlow, C., Rees, G., Yang, Q., Keane, P. A., Petzold, A., Khaw, P. T., Reisman, C., Strouthidis, N. G., Foster, P. J., Patel, P. J., & for the UK Biobank Eye & Vision Consortium. (2018). Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning With Current and Future Cognitive Decline: A Study Using Optical Coherence Tomography. *JAMA Neurology*, 75(10), 1198.

<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1578>

Kupersmith, M. J., Mandel, G., Anderson, S., Meltzer, D. E., & Kardon, R. (2011). Baseline, one and three month changes in the peripapillary retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis: Relation to baseline vision and MRI. *Journal of the Neurological Sciences*, 308(1–2), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.039>

Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. In *Epilepsia* (Bd. 51, Nummer 6, S. 1069–1077). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>

Kwan, P., & Sander, J. W. (2004). The natural history of epilepsy: An epidemiological view. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Bd. 75, Nummer 10, S. 1376–1381). BMJ Publishing Group Ltd. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045690>

Larivière, S., Rodríguez-Cruces, R., Royer, J., Caligiuri, M. E., Gambardella, A., Concha, L., Keller, S. S., Cendes, F., Yasuda, C., Bonilha, L., Gleichgerrcht, E., Focke, N. K., Domin, M., Von Podewills, F., Langner, S., Rummel, C., Wiest, R., Martin, P., Kotikalapudi, R., ... Bernhardt, B. C. (2020). Network-based atrophy modeling in the common epilepsies: A worldwide ENIGMA study. *Science Advances*, 6(47), eabc6457. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc6457>

Leong, D., Morettin, C., Messner, L. V., Steinmetz, R. J., Pang, Y., Galetta, S. L., & Balcer, L. J. (2018). Visual Structure and Function in Collision Sport Athletes. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 38(3), 285–291. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000572>

Liu, R. S. N., Lemieux, L., Bell, G. S., Hammers, A., Sisodiya, S. M., Bartlett, P. A., Shorvon, S. D., Sander, J. W. A. S., & Duncan, J. S. (2003). Progressive neocortical damage in epilepsy. *Annals of Neurology*, 53(3), 312–324. <https://doi.org/10.1002/ana.10463>

Lobefalo, L., Rapinese, M., Altobelli, E., Di Mascio, R., Lattanzi, D., Gallenga, P. E., Chiarelli, F., & Verrotti, A. (2006). Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Thickness in Adolescents with Epilepsy Treated with Valproate and Carbamazepine. *Epilepsia*, 47(4), 717–719. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00505.x>

Mauschitz, M. M., Lohner, V., Koch, A., Stöcker, T., Reuter, M., Holz, F. G., Finger, R. P., & Breteler, M. M. B. (2022). Retinal layer assessments as potential biomarkers for brain atrophy in the Rhineland Study. *Scientific Reports*, 12(1), 2757. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06821-4>

Mutlu, U., Colijn, J. M., Ikram, M. A., Bonnemaier, P. W. M., Licher, S., Wolters, F. J., Tiemeier, H., Koudstaal, P. J., Klaver, C. C. W., & Ikram, M. K. (2018). Association of Retinal Neurodegeneration on Optical Coherence Tomography With Dementia: A Population-Based Study. *JAMA Neurology*, 75(10), 1256. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.1563>

Nevalainen, O., Ansakorpi, H., Simola, M., Raitanen, J., Isojärvi, J., Artama, M., & Auvinen, A. (2014). *VIEWS & REVIEWS Epilepsy-related clinical characteristics and mortality A systematic review and meta-analysis*.

Oh, J., Sotirchos, E. S., Saidha, S., Whetstone, A., Chen, M., Newsome, S. D., Zackowski, K., Balcer, L. J., Frohman, E., Prince, J., Diener-West, M., Reich, D. S., & Calabresi, P. A. (2015). Relationships between quantitative spinal cord MRI and retinal layers in multiple sclerosis. *Neurology*, 84(7), 720–728. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001257>

Origlieri, C., Geddie, B., Karwoski, B., Berl, M. M., Elling, N., McClintock, W., Alexander, J., Bazemore, M., De Beaufort, H., Hutcheson, K., Miller, M., Taylormore, J., Jaafar, M. S., & Madigan, W. (2016). Optical coherence tomography to monitor vigabatrin toxicity in children. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 20(2), 136–140. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2015.10.020>

Peng, A., Qiu, X., Zhang, L., Zhu, X., He, S., Lai, W., & Chen, L. (2017). Evaluation of the retinal nerve fiber layer in neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 383, 108–113. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.10.028>

Petzold, A., Balcer, L., Calabresi, P. A., Costello, F., Frohman, T., Frohman, E., Martinez-Lapiscina, E. H., Green, A., Kardon, R., Outteryck, O., Paul, F., Schipling, S., Vermersch, P., Villoslada, P., Balk, L., Aktas, O., Albrecht, P., Ashworth, J., Asgari, N., ... Zimmermann, H. (2017). Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 16(10), 797–812. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30278-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30278-8)

- Rüber, T., David, B., Lüchters, G., Nass, R. D., Friedman, A., Surges, R., Stöcker, T., Weber, B., Deichmann, R., Schlaug, G., Hattingen, E., & Elger, C. E. (2018). Evidence for peri-ictal blood–brain barrier dysfunction in patients with epilepsy. *Brain*, *141*(10), 2952–2965. <https://doi.org/10.1093/brain/awy242>
- Sari, E. S., Koc, R., Yazici, A., Sahin, G., & Ermis, S. S. (2015). Ganglion Cell–Inner Plexiform Layer Thickness in Patients With Parkinson Disease and Association With Disease Severity and Duration. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, *35*(2), 117–121. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000203>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Sergott, R. C., Johnson, C. A., Laxer, K. D., Wechsler, R. T., Cherny, K., Whittle, J., Feng, G., Lee, D., & Isojarvi, J. (2016). Retinal structure and function in vigabatrin-treated adult patients with refractory complex partial seizures. *Epilepsia*, *57*(10), 1634–1642. <https://doi.org/10.1111/epi.13495>
- Stauner, L., Bao, H., Delazer, L., Kirsch, I., Christmann, T., Noachtar, S., Havla, J., Lauseker, M., & Kaufmann, E. (2024). Longitudinal evaluation of retinal neuroaxonal loss in epilepsy using optical coherence tomography. *Epilepsia*, epi.18139. <https://doi.org/10.1111/epi.18139>
- Sutula, T. P., Hagen, J., & Pitkänen, A. (2003). Do epileptic seizures damage the brain?: *Current Opinion in Neurology*, *16*(2), 189–195. <https://doi.org/10.1097/00019052-200304000-00012>
- Tak, A. Z. A., Şengül, Y., Ekmekçi, B., & Karadağ, A. S. (2019). Comparison of optic coherence tomography results in patients with diagnosed epilepsy: Findings in favor of neurodegeneration. *Epilepsy and Behavior*, *92*, 140–144. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.021>
- Teussink, M. M., Donner, S., Otto, T., Williams, K., & Tafreshi, ; Ali. (2019). *State-of-the-art commercial Spectral-Domain and Swept-Source OCT technologies and their clinical applications in ophthalmology*. May.
- Ucak, T. (2016). Analysis of the retinal nerve fiber and ganglion cell – Inner plexiform layer by optical coherence tomography in Parkinson’s patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, *31*, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.07.004>
- Vaughan, D. N., Raffelt, D., Curwood, E., Tsai, M., Tournier, J., Connelly, A., & Jackson, G. D. (2017). Tract-specific atrophy in focal epilepsy: Disease, genetics, or seizures? *Annals of Neurology*, *81*(2), 240–250. <https://doi.org/10.1002/ana.24848>
- Wang, Y. X., Pan, Z., Xue, C. C., Xie, H., Wu, X., & Jonas, J. B. (2023). Macular outer nuclear layer, ellipsoid zone and outer photoreceptor segment band thickness, axial length and other determinants. *Scientific Reports*, *13*(1), 5386. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32629-x>
- Whelan, C. D., Altmann, A., Botía, J. A., Jahanshad, N., Hibar, D. P., Absil, J., Alhusaini, S., Alvim, M. K. M., Auvinen, P., Bartolini, E., Bergo, F. P. G., Bernardes, T., Blackmon, K., Braga, B., Caligiuri, M. E., Calvo, A., Carr, S. J., Chen, J., Chen, S., ... Sisodiya, S. M. (2018). Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*, *141*(2), 391–408. <https://doi.org/10.1093/brain/awx341>
- Xiao, F., Caciagli, L., Wandschneider, B., Sone, D., Young, A. L., Vos, S. B., Winston, G. P., Zhang, Y., Liu, W., An, D., Kanber, B., Zhou, D., Sander, J. W., Thom, M., Duncan, J. S., Alexander, D. C., Galovic, M., & Koepp, M. J. (2023). Identification of different MRI atrophy progression trajectories in epilepsy by subtype and stage inference. *Brain*, *146*(11), 4702–4716. <https://doi.org/10.1093/brain/awad284>
- Xie, J. S., Donaldson, L., & Margolin, E. (2022). The use of optical coherence tomography in neurology: A review. *Brain*, *145*(12), 4160–4177. <https://doi.org/10.1093/brain/awac317>
- Xiong, W., Lu, L., Zhang, Y., Xiao, Y., Gao, H., Zhang, M., & Zhou, D. (2019). Attenuation of retinal nerve fibre layer in people with epilepsy receiving valproate. *Epilepsy Research*, *154*(May), 144–148. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.05.015>
- Zöllner, J. P., Rosenow, F., Wagner, M., Hattingen, E., Müller-Eschner, M., & Strzelczyk, A. (2019). Rapid discontinuation of sodium channel–blocking antiseizure drugs evokes focal edema in the splenium corporis callosi: A matched case-control study. *Epilepsia*, *60*(7), 1353–1364. <https://doi.org/10.1111/epi.16052>

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schichten der Retina. Übersetzt aus Wang et al., 2023. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Seite 13

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Elisabeth Kaufmann. Sie hat von Anfang an Begeisterung für die neurologische Forschung vermittelt und so den Zeitraum der Promotion zu einem überaus bereichernden Lebensabschnitt für mich gemacht. Sowohl wissenschaftlich als auch klinisch, habe ich sehr viel von ihr gelernt. Ich konnte zudem zu jedem Zeitpunkt ein offenes Ohr bei ihr finden und eine außergewöhnliche Unterstützung und Förderung durch sie genießen.

Bei Prof. Dr. Soheyl Noachtar möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, in seiner Arbeitsgruppe zu promovieren. Er hat uns bei allen Schritten stets mit gutem Rat unterstützt, eine motivierende Arbeitsatmosphäre geschaffen und mit vielen Anekdoten das Lernen erleichtert und bereichert. Ich möchte mich zudem für das Ermöglichen eines Auslandsaufenthaltes, welcher in vielerlei Hinsicht sehr bereichernd für mich war, bedanken.

PD Dr. Joachim Havla danke ich für stetiges konstruktives Feedback und gute Ideen. Er hat uns das OCT-Gerät und die Räumlichkeiten für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt.

PD Dr. Georg Nübling und PD Dr. Julian Conrad danke ich für die große Hilfe bei der Rekrutierung der Probandinnen und Probanden und für viele Kilogramm Pommes frites rot-weiß (rot).

Ich möchte mich auch ausdrücklich bei allen Patientinnen und Patienten, sowie Bekannten bedanken, die ihre Zeit und Augen für die Studie zur Verfügung gestellt haben und so das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben.

Tara Christmann und Angelika Bamberger haben die OCT-Untersuchungen unterstützt, wofür ich dankbar bin.



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Delazer, Luisa

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Evaluation der Wertigkeit der OCT als Krankheitsmarker bei Epilepsie

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

13.02.2026

Ort, Datum

Luisa Delazer

Unterschrift Luisa Delazer