

Aus dem Institut für Klinische Neuroimmunologie und dem Biomedizinischen Zentrum  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor:

Prof. Dr. med. Martin Kerschensteiner

**Biomarker der Inflammation und Neurodegeneration zur Diagnostik und  
individuellen Therapie entzündlicher ZNS-Erkrankungen**

Kumulative Habilitationsschrift im Fach Klinische Neuroimmunologie  
an der Fakultät für Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München

**vorgelegt von Dr. med. Joachim Havla (2019)**

## **Inhaltsverzeichnis**

### **A. Thema: Biomarker der Inflammation und Neurodegeneration zur Diagnostik und individuellen Therapie entzündlicher ZNS-Erkrankungen**

#### **A.1 Einleitung**

A.1.1 Multiple Sklerose (MS)

A.1.2 Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD) und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-IgG)-assoziierte Erkrankungen

A.1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

#### **A.2 Zielsetzung der habilitationsrelevanten Arbeiten**

#### **A.3 Ergebnisse und Diskussion der habilitationsrelevanten Arbeiten**

A.3.1 Biomarker zur Diagnostik entzündlicher ZNS-Erkrankungen

A.3.1.1 Diagnose des Erkrankungsschubes am Beispiel Optikusneuritis

A.3.1.2 Die optische Kohärenztomographie zur Differentialdiagnostik entzündlicher ZNS-Erkrankungen

A.3.2 Prädiktoren zur individuellen Therapieentscheidung entzündlicher ZNS-Erkrankungen

A.3.2.1 Marker einer individuellen Therapieentscheidung

A.3.2.2 Marker des Sicherheitsmanagements zur Risikominimierung der MS-Therapie

#### **A.4 Ausblick**

#### **A.5 Zusammenfassung**

#### **A.6 Literatur**

### **B. Lebenslauf**

### **C. Publikationsverzeichnis**

### **D. Danksagungen**

### **E. Anhang der habilitationsrelevanten Originalarbeiten**

## **A. Thema: Biomarker der Inflammation und Neurodegeneration zur Diagnostik und individuellen Therapie entzündlicher ZNS-Erkrankungen**

### **A.1 Einleitung**

Der Bedarf an individuellen Biomarkern zur differentialdiagnostischen Einordnung, Therapieentscheidung und zur Verlaufsuntersuchung entzündlicher Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) ist groß. Das Ideal einer „personalisierten Medizin“ ist noch weit entfernt, da es insbesondere im Bereich der individuellen Therapieauswahl bisher lediglich relativ allgemeine Kriterien gibt [Rotstein and Montalban, 2019]. Aber auch in der Differentialdiagnose entzündlicher ZNS-Erkrankungen, in der Abgrenzung einer Multiplen Sklerose (MS) von einer Neuromyelitis optica Spektrumerkrankung (NMOSD) oder anderen entzündlichen Systemerkrankungen mit ZNS-Beteiligung, ist die Etablierung von Biomarkern zur frühzeitigen Differenzierung der Krankheitsentitäten dringend notwendig. Im folgenden Exposé soll basierend auf den habilitationsrelevanten Arbeiten Marker der Inflammation und Neurodegeneration diskutiert und aufgezeigt werden, wie diese Marker als Prädiktoren für Therapieansprechen und für das therapeutische Risiko-Management Verwendung finden sollen.

#### **A.1.1 Multiple Sklerose (MS)**

Die MS ist eine chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankung, die meist im jungen Erwachsenenalter beginnt [Warnke, **Havla et al.**, 2019]. Der Erkrankungsverlauf der MS kann sehr unterschiedlich sein und ist gekennzeichnet durch eine große klinische, radiologische, genetische und pathologische Heterogenität [**Havla**, Kumpfel *et al.*, 2012]. Durch neue bildgebende Verfahren, wie etwa die Diffusions-Tensor-Bildgebung, aber auch durch neuropathologische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es neben der Demyelinisierung bei der MS auch zu einer wesentlichen Schädigung von Axonen kommt [Warnke, **Havla et al.**, 2019]. Die Diagnose der MS orientiert sich an den modifizierten „McDonald-Kriterien“ [Klotz, Gold *et al.*, 2011]. Die meisten Patienten zeigen zu Beginn einen schubförmig-remittierenden (RRMS) Verlauf, der in der Regel später in einen sekundär progredienten MS-Verlauf (SPMS) übergeht. In ungefähr 10-15 % der Patienten kommt es von Beginn an zu einem progredienten Verlauf, dem sogenannten primär progredienten Verlauf der MS (PPMS). Eine chronische Progredienz ist geprägt durch eine schleichende und unaufhaltsame Zunahme der neurologischen Defizite, meist charakterisiert durch eine Abnahme der Gehfähigkeit [Warnke, **Havla et al.**, 2019]. „Schübe“ manifestieren sich als transiente Episoden von neurologischen Symptomen. Dabei kann es subakut zu unterschiedlichen neurologischen Symptomen kommen, die im Verlauf vollständig remittieren, aber

auch mit residualer Behinderung einhergehen können. Klinische Schubaktivität wird häufig begleitet von dem Nachweis paraklinischer Krankheitsaktivität wie aktiven, neuen oder sich vergrößernden Läsionen in der Kernspintomographie [Brownlee, Hardy *et al.*, 2017, Thompson, Banwell *et al.*, 2018]. Die Klassifizierung in einen dieser Verlaufstypen, unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität (basierend auf der klinischer Aktivität und den bildgebenden Verfahren) und der Schub-unabhängigen Behinderungsprogression, ist Grundlage für die Auswahl der geeigneten Basistherapie [Lublin, Reingold *et al.*, 2014]. Die Ätiologie der MS ist nach wie vor ungeklärt, auch wenn es mittlerweile überzeugende Argumente für eine (Auto)-Immunpathogenese der MS gibt. Dazu zählen die neuropathologischen Befunde, die vielfältigen Analogien zu den autoimmunen Tiermodellen und vor allem auch das Ansprechen der MS auf verschiedene immunsuppressive Therapien [Thompson, Baranzini *et al.*, 2018]. Auch die genetische Forschung stützt die (Auto)-Immunpathogenese: nahezu alle „Risikogene“ der MS vermitteln immunologische Funktionen [Sawcer, Hellenthal *et al.*, 2011]. Zusätzlich zeigt sich analog zu anderen Autoimmunerkrankungen ein großer Einfluss von Umweltfaktoren (Vitamin D, Rauchen, Virusinfekte) auf die Erkrankungsentstehung und den Verlauf [Warnke, Havla *et al.*, 2019]. Seit Einführung des ersten Interferon-beta-Präparats vor über 20 Jahren hat sich die Therapie der Multiplen Sklerose (MS) mit zunehmender Geschwindigkeit weiterentwickelt. Das Arsenal der MS-Therapeutika umfasst verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. So unterscheidet man z.B. B-Zell-, T-Zell-orientierte oder Zytokin-basierte Immuntherapien, sowie Therapien, die die Adhäsion, Chemotaxis, Migration, und/oder Aktivierung und Proliferation von Immunzellen beeinflussen. Neben der Verbesserung von Effektivität und Selektivität besteht eine zunehmende Auswahl an Applikationsformen [Havla, Kumpfel *et al.*, 2012, Havla, Kumpfel *et al.*, 2015, Havla, Pellkofer *et al.*, 2011, Kumpfel, Havla *et al.*, 2010, Warnke, Havla *et al.*, 2019]. Wichtigste Therapieziele sind die Reduktion der Schubrate und Verzögerung des Eintritts bzw. Verlangsamung oder Stopp der bestätigten Behinderungsprogression [Wingerchuk and Weinshenker, 2016]. Allerdings bleiben relevante prognostische Faktoren, die den Erkrankungsverlauf vorhersagen könnten, weiter unklar. Als ungünstig bezüglich des zu erwartenden weiteren Verlaufes gelten frühe motorische und zerebelläre Symptome, lang andauernde Schübe, ein polysymptomatischer Beginn, eine schlechte Rückbildung der Schubepisoden, initial zahlreiche Läsionen in der MRT und früh pathologische Werte in der Elektrophysiologie (SEP und MEP) [Gold, 2012, Ergänzung 12.04.2014].

### A.1.2 Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD) und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-IgG)-assoziierte Erkrankungen

Die NMOSD ist eine autoimmun vermittelte ZNS-Erkrankung. In bis zu 80% der NMOSD-Patienten können serologisch Autoantikörper mit Spezifität für das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 (AQP4-Ak) nachgewiesen werden. AQP4-Ak grenzen als hochspezifischer Diagnosemarker die seropositive NMOSD von der MS als eigenständige Entität ab. Die Autoantikörper gelten als pathogen und haben deswegen Einfluss auf das klinische Erscheinungsbild und den Schweregrad der Erkrankung [Wildemann, Jarius *et al.*, 2013]. Ätiologisch spielen genetische und hormonelle Faktoren (u.a. Geschlecht, Alter) eine Rolle in der Pathogenese der NMOSD [Borisow, Kleiter *et al.*, 2016]. Eine NMOSD geht typischerweise mit einer uni- oder bilateralen Optikusneuritis (ON) und einer langstreckigen Myelitis (bisweilen mit Übergang in die Medulla oblongata) einher, die entweder simultan oder sequenziell auftreten können. Eigene Arbeiten zeigen, dass auch das Auftreten neuropathischer Schmerzen, insbesondere nach Myelitis, pathognomonisch für eine NMOSD assoziierte Myelitis ist. Dafür wurden 11 NMO Patienten sowohl klinisch als auch mit der Methode des „Quantitative Sensory Testing (QST)“ nach dem Protokoll des Deutschen Netzwerks für neuropathische Schmerzen (DFNS) untersucht. Darüber hinaus wurden die Plasmaendocannabinoidwerte sowie Fragebögen zu chronischem Stress und Depressionen ausgewertet. In 10 von 11 Patienten zeigten sich dabei NMO-assoziierte neuropathische Schmerzen [Pellkofer, Havla *et al.*, 2013]. Neben der Myelitis sind aber auch zerebrale Läsionen möglich. Hier sind entzündliche Läsionen im Bereich der Area postrema, des Dienzephalons und generell des periventrikulären und subkortikalen Marklagers beschrieben [Aktas, Wattjes *et al.*, 2018, Weinschenker and Wingerchuk, 2017].

Die derzeitige Erstlinien-Therapie der NMOSD besteht aus Rituximab, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil, mit oder ohne orale Steroide zu Beginn [Trebst, Jarius *et al.*, 2014]. Insbesondere bei AQP4-Ak-positiver NMOSD und schwerem Schub wird Rituximab eingesetzt, nachdem dieses unter anderen in einer eigenen Kohortenstudie eine gute Langzeit-Wirksamkeit auf die Krankheitsaktivität gezeigt hatte. Dafür führten wir eine prospektive Studie mit 10 Patienten mit AQP4-Ak-positiver NMO durch, die mit bis zu 5 Zyklen Rituximab behandelt wurden. Bei den meisten Patienten kam es zu einer nachhaltigen klinischen Stabilisierung, welche zwar mit der gewünschten B-Zell-Depletion, nicht aber mit den AQP4-Ak Level korrelierte [Pellkofer, Krumbholz *et al.*, 2011]. Allerdings bedarf es auf Grund des off-label Einsatzes der Medikation einer besonderen Nutzen-Risiko-Abwägung. Infektiöse Risiken mit schweren, auch opportunistischen Infektionen bei Immunsuppression sind bekannt. Deswegen sind unter Therapie regelmäßige klinisch-neurologische Kontrollen, Labor-Kontrollen sowie radiologische

Kontrollen indiziert. So können spezifische Risiken wie z.B. eine Hypogammaglobulinämie (IgG-Mangel) oder wie die von uns in NMOSD berichtete „late-onset Neutropenie (LON)“ unter Therapie mit Rituximab erkannt werden und in der Folge erhebliche Infektionsrisiken verhindert werden [Plate, Havla *et al.*, 2014]. Grundsätzlich kann die Schubtherapie bei der NMOSD wie bei der MS erfolgen [Gold, 2012, Ergänzung 12.04.2014]. Jedoch ist im Vergleich zu MS-Schüben ein eher frühzeitiger Einsatz von Plasmapherese oder Immunadsorption indiziert. Wir konnten in der Analyse von 207 Erkrankungsschüben in 105 NMOSD Patienten, rekrutiert in einem großen internationalen NMOSD-Netzwerk (Neuromyelitis optica Studiengruppe, NEMOS), multizentrisch zeigen, dass bei schweren Erkrankungsschüben eine frühzeitige Behandlung mit Plasmapherese erwogen werden sollte, da zumindest in unserer Kohorte ein früher Beginn mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert war [Kleiter, Gahlen *et al.*, 2018]. Die NMOSD ist nosologisch gesehen nicht als Erkrankung, sondern als Syndrom einzuordnen. Deshalb sind auch andere Autoantikörper für den klinischen Phänotyp denkbar. Bei einigen Patienten mit AQP4-Ak-negativem Serostatus finden sich häufig serologisch Autoantikörper gegen konformationsabhängige Epitope des Myelin-Oligodendrozyten-Glykoproteins (MOG-IgG) [Jarius, Ruprecht *et al.*, 2016]. Es ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, ob MOG-IgG einen weiteren Antikörper bei NMOSD darstellt oder ob MOG-IgG eine eigene Krankheitsentität definiert (z.B. MOG-Erkrankung, MOG-IgG-Autoimmunität oder MOG-Enzephalomyelitis) [Hohlfeld, Dornmair *et al.*, 2016, Jarius, Paul *et al.*, 2018]. Das Bouquet der klinischen Manifestationen bei MOG-IgG-positiven Erkrankungen ist nicht einfach zu differenzieren und überschneidet sich phänotypisch mit AQP4-positiver NMOSD und in seltenen Fällen auch mit einer MS [Oertel, Outteryck *et al.*, 2019, Spadaro, Gerdes *et al.*, 2016]. In histopathologischen Studien bei MOG-IgG positiven Patienten fanden sich ähnliche histopathologische Veränderungen wie bei MS Patienten mit einem MS-Typ II [Jarius, Metz *et al.*, 2016, Spadaro, Winklmeier *et al.*, 2018]. Eine Pathogenität der MOG-Autoantikörper kann vermutet werden. Eine Arbeitsgruppe aus unserem Institut konnte nach Aufreinigung von MOG-IgG aus dem Blut von MOG-positiven Patienten mit Optikusneuritis (ON) nachweisen, dass bei Transfer dieser Autoantikörper eine vermehrte Entzündung und eine Demyelinisierung im Tierversuch induzierbar ist [Spadaro, Winklmeier *et al.*, 2018].

### **A.1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)**

Die OCT ermöglicht das Kardinalsymptom Sehstörung im Rahmen unterschiedlicher inflammatorischer oder neurodegenerativer neurologischer Erkrankungen nichtinvasiv durch eine Untersuchung der Retina als Teil des ZNS zu beurteilen. Sie ist ein nicht-invasives Untersuchungsverfahren des

Augenhintergrunds, bei dem Licht geringer Kohärenzlänge zur Erstellung von Querschnitts- und 3D-Bildern der Retina mit hoher axialer Auflösung bei hoher Messgeschwindigkeit verwendet wird [Huang, Swanson *et al.*, 1991]. Sie erlaubt eine präzise morphologische Darstellung der Makula/Fovea, der Sehnervpapille, der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) sowie der darunterliegenden Schichten der Netzhaut. Die OCT hat sich in den vergangenen Jahren rasant technisch entwickelt [Oertel, Zimmermann *et al.*, 2017]. Durch den aktuellen Standard einer Spektral-Domain(SD)-OCT-Technologie kann durch einen fixierten Referenzspiegel und simultane Analyse aller Echos der verschiedenen retinalen Schichten eine deutlich reduzierte Rate an Bewegungsartefakten und eine bessere Reproduzierbarkeit sowie eine 50- bis 100-mal schnellere Durchführbarkeit als frühere Methoden erreicht werden [Oertel, Zimmermann *et al.*, 2017]. Die RNFL ist die erste Schicht unter der inneren Grenzmembran und enthält die aus der Ganglienzellschicht stammenden Axone, die bis zum Durchtritt durch die Lamina cribrosa nicht myelinisiert sind. Daher stellt sie ein gutes Modell zur Untersuchung von neuroaxonomer Degeneration und Neuroprotektion dar. Die pRNFL wird im Ringscan um den Sehnervenkopf bestimmt und zumeist als durchschnittliche Dicke (in  $\mu\text{m}$ ) angegeben. Eine Ausdünnung der Ganglienzellschicht (GCL) selbst erlaubt darüber hinaus Rückschlüsse auf neuronale Degenerationsprozesse. Die Ganglienzellen bilden ca. 34 % des totalen makulären Volumens. Daher wird die GCL meist als perifoveales Volumen (in  $\text{mm}^3$ ) angegeben. Im Gegensatz zu der pRNFL ist die GCL in der Akutphase einer ON nicht in dem Maße von einer Schwellung betroffen (siehe Abb. 1), deswegen eignet sich die GCL besonders zur Quantifizierung einer retinalen neuroaxonomalen Degeneration nach ON [Oertel, Zimmermann *et al.*, 2017]. Zusätzlich kann über die Abnahme der GCL das Ausmaß der weiteren Behinderungsprogression in den Folgejahren abgeschätzt werden [Martinez-Lapiscina, Arnow *et al.*, 2016]. Ein Zusammenhang zwischen der Atrophie der grauen und weißen Substanz, der pRNFL-Atrophie bzw. der kombinierten Schicht der Ganglienzellschicht und der inneren plexiformen Schicht (GCIP) konnte gezeigt werden [Petzold, Balcer *et al.*, 2017, Saidha, Al-Louzi *et al.*, 2015]. Dennoch spielt die OCT bislang keine Rolle in offiziellen Diagnosekriterien der MS, könnte aber perspektivisch an Bedeutung gewinnen, z. B. auch zum nichtinvasiven Monitoring von therapeutischen Effekten [Petzold, Balcer *et al.*, 2017]. Dafür ist besonders die innere Körnerschicht (INL) von Bedeutung. Es konnte hier eine Assoziation zwischen der INL-Dicke mit der Krankheitsaktivität bei MS gezeigt werden [Saidha, Sotirchos *et al.*, 2012]. Darauf aufbauend wurde berichtet, dass es im Rahmen einer erfolgreichen Immuntherapie der MS zu einer Abnahme des INL Volumens kommt, wohingegen bei anhaltender Krankheitsaktivität unter Immuntherapie keine Änderung des INL Volumens zu beobachten ist [Knier, Schmidt *et al.*, 2016].

## A.2 Zielsetzung der habilitationsrelevanten Arbeiten

Die Zielsetzungen der für die Habilitation relevanten Originalarbeiten folgen diesen Fragestellungen:

- ⇒ (Bio)Marker der Inflammation und Neurodegeneration zur Diagnostik entzündlicher ZNS-Erkrankungen
  - Welche Marker einer Optikusneuritis können zur Differentialdiagnostik beitragen?
  - Welche prognostischen Marker können als Outcome-Parameter der Optikusneuritis dienen?
  - Welchen Stellenwert hat die optische Kohärenztomographie im Bereich der Differentialdiagnostik und Prädiktion bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen?
- ⇒ Prädiktoren zur individuellen Therapieentscheidung bei Patienten mit Multipler Sklerose
  - Welche Marker einer individuellen Therapieentscheidung sind im Alltag relevant?
  - Welche Marker tragen zur Risikominimierung der MS-Therapie bei?
- ⇒ Ausblick
  - Welche Strategien können in Zukunft zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung beitragen?

### **A.3 Ergebnisse und Diskussion der rehabilitationsrelevanten Arbeiten**

#### **A.3.1 Biomarker zur Diagnostik entzündlicher ZNS-Erkrankungen**

##### **A.3.1.1 Diagnose des Erkrankungsschubes am Beispiel Optikusneuritis (ON)**

Ein Schub ist definiert durch neue oder reaktivierte neurologische Symptome, die entweder klinisch berichtet werden oder durch eine neurologische Untersuchung objektiviert werden können. Diese Symptome müssen mindestens 24 Stunden anhalten, mit einem Zeitintervall von mind. 30 Tagen zum Beginn eines vorausgegangenen Schubes aufgetreten sein und dürfen nicht durch eine Änderung der Körpertemperatur bei Infektionen erklärbar sein [Gold, 2012, Ergänzung 12.04.2014]. Eine akut aufgetretene, schwere Sehstörung ohne wegweisenden Augenbefund ist das typische Merkmal einer ON. In über 70% der Patienten sind Frauen betroffen. In Mitteleuropa liegt das Durchschnittsalter bei Auftreten der ON bei 36 Jahren, die Inzidenz bei 5 pro 100 000/Jahr [Wilhelm and Schabet, 2015]. Initial kommt es dabei zu einem Augenbewegungsschmerz, gefolgt von einer Sehverschlechterung sowie häufig einer Farbentsättigung. Der Spontanverlauf einer ON geht in der Regel mit einer Besserung der Sehstörung nach 1-2 Wochen einher [Beck, Cleary *et al.*, 1992]. Nach 2 Monaten haben etwa 60% der Patienten wieder eine normale Sehschärfe erreicht [Beck, Cleary *et al.*, 1992]. Allerdings bleibt das Kontrastsehen oft merklich reduziert. Die differentialdiagnostische Einordnung einer ON ist jedoch auch für die weitere Behandlung entscheidend. Die typische Symptomatik einer ON mit einseitiger Sehstörung, Augenbewegungsschmerz und Besserung im Verlauf wird typischerweise v.a. im Rahmen einer Multiplen Sklerose beobachtet. Hinweise auf alternative Ursachen geben v.a. das Fehlen des Augenbewegungsschmerzes, der fehlenden Besserungstendenz sowie auch ein beidseitiges Auftreten der ON beispielweise bei der NMOSD [Morrow and Wingerchuk, 2012]. Als wichtiger Marker der bildgebenden Verfahren bei akuter ON sowie in der Verlaufsbeurteilung hat sich in den letzten Jahren die Methodik der OCT etabliert, welche in v.a. universitären Zentren mit neurovisuellem Schwerpunkt als Standarddiagnostik eingesetzt wird (siehe Abb. 1).

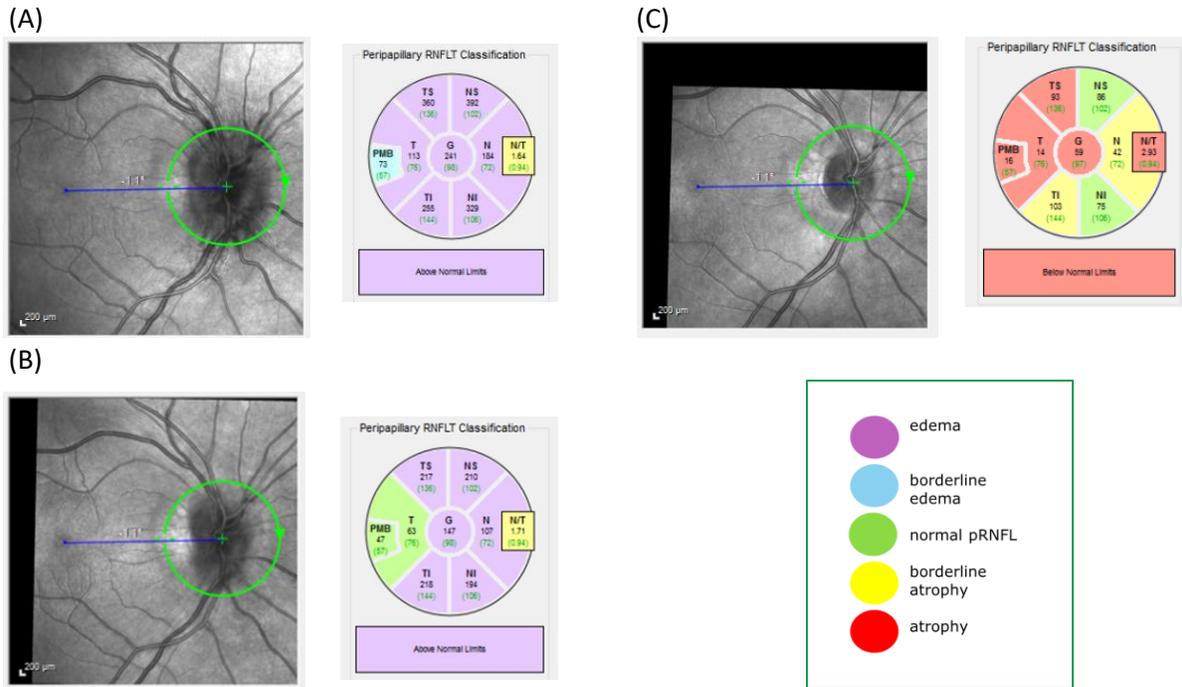


Abb. 1

Die pRNFL ist während der akuten Phase der ON oft geschwollen und lässt so wenig Rückschlüsse auf den retrograden axonalen Schaden zu: (A) Papillenschwellung bei ON in der Akutphase, 2 Wochen nach Beginn der Symptomatik (B) und schließlich 4 Monate nach Beginn der Sehstörung (C). Gezeigt wird dabei die Atrophie der peripapillären retinalen Nervenfasern nach ON. (eigene Abbildung)

Damit kann die OCT über die Messung der pRNFL zur Diagnose, aber auch zur Differentialdiagnose der Sehstörung beitragen. In nationalen und internationalen Kooperationen und Konsortien (z.B. IMSVISUAL) mit unserer Beteiligung konnte ein wichtiger Stellenwert der OCT in der Diagnostik und Verlaufsuntersuchung bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen weiter etabliert werden. Jede ON hinterlässt eine „pRNFL-Narbe“ (siehe Abb. 1), die durch die OCT quantifiziert werden kann. Es ist bereits bekannt, dass das Ausmaß der pRNFL-Abnahme nach ON über die wahrscheinliche Erholung des Visus bestimmt [Costello, Coupland *et al.*, 2006]. Dabei ist es nicht entscheidend, ob die ON klinisch manifest war oder subklinisch abgelaufen ist. In einer multizentrischen internationalen Studie mit 11 Zentren konnten wir in der Analyse von 1530 Patienten zeigen, dass ein gemessener pRNFL-Unterschied von 5 µm zwischen zwei Augen bereits robust für eine abgelaufene ON in dem Auge mit dünneren pRNFL Werten spricht. Genauso zeigte sich, dass ein Unterschied von 4 µm bezogen auf die GCIP mit einer abgelaufenen ON im betroffenen Auge assoziiert ist (siehe Abb. 2) [Nolan-Kenney, Liu *et al.*, 2019].

Aus Copyrightgründen kann leider kein Abdruck in der Online-Version erfolgen. Die Abb. kann eingesehen werden in <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.25462>

Abb. 2 aus Nolan-Kenney, [...], Havla, [...] et al. 2019, *Annals of Neurology*:

ROC-Kurvenanalyse (Receiver Operating Characteristic) bei MS-Patienten zur Identifizierung einer einseitigen ON. Die Abbildung zeigt die ROC-Kurvenanalyse zur Darstellung der höchsten Sensitivität und Spezifität einer Inter-Eye Differenz. Gezeigt ist die ROC-Kurve für die pRNFL und die GCIP. Details in [Nolan-Kenney, Liu *et al.*, 2019]

Retinale neurodegenerative Prozesse können jedoch auch unabhängig von Optikusneuritiden mit der OCT quantifiziert werden. Auch Augen von MS-Patienten ohne ON in der Vorgeschichte (NON-Augen) zeigen progressive retinale Atrophie, die als Ausdruck neurodegenerativer Prozesse im ZNS eingeordnet werden können. Diese Veränderungen korrelieren ebenso mit einer klinischen Behinderungsprogression sowie kognitiven Einschränkungen [Papadopoulou, Oertel *et al.*, 2018]. Es konnte gezeigt werden, dass eine pRNFL Atrophie in NON-Augen auf Werte kleiner 87  $\mu\text{m}$  mit einem erhöhten Risiko einer Behinderungsprogression in den folgenden 5 Jahren einhergeht (Erhöhung der Hazard Ratio (HR) um das 3,81-fache) [Martinez-Lapiscina, Arnow *et al.*, 2016]. Als Richtwert für die jährliche Abnahme der pRNFL in MS NON-Augen zeigte sich eine progrediente Atrophie-Rate von ca. 0,5 bis 1,5  $\mu\text{m}/\text{Jahr}$  (siehe Abb. 3) [Petzold, Balcer *et al.*, 2017].

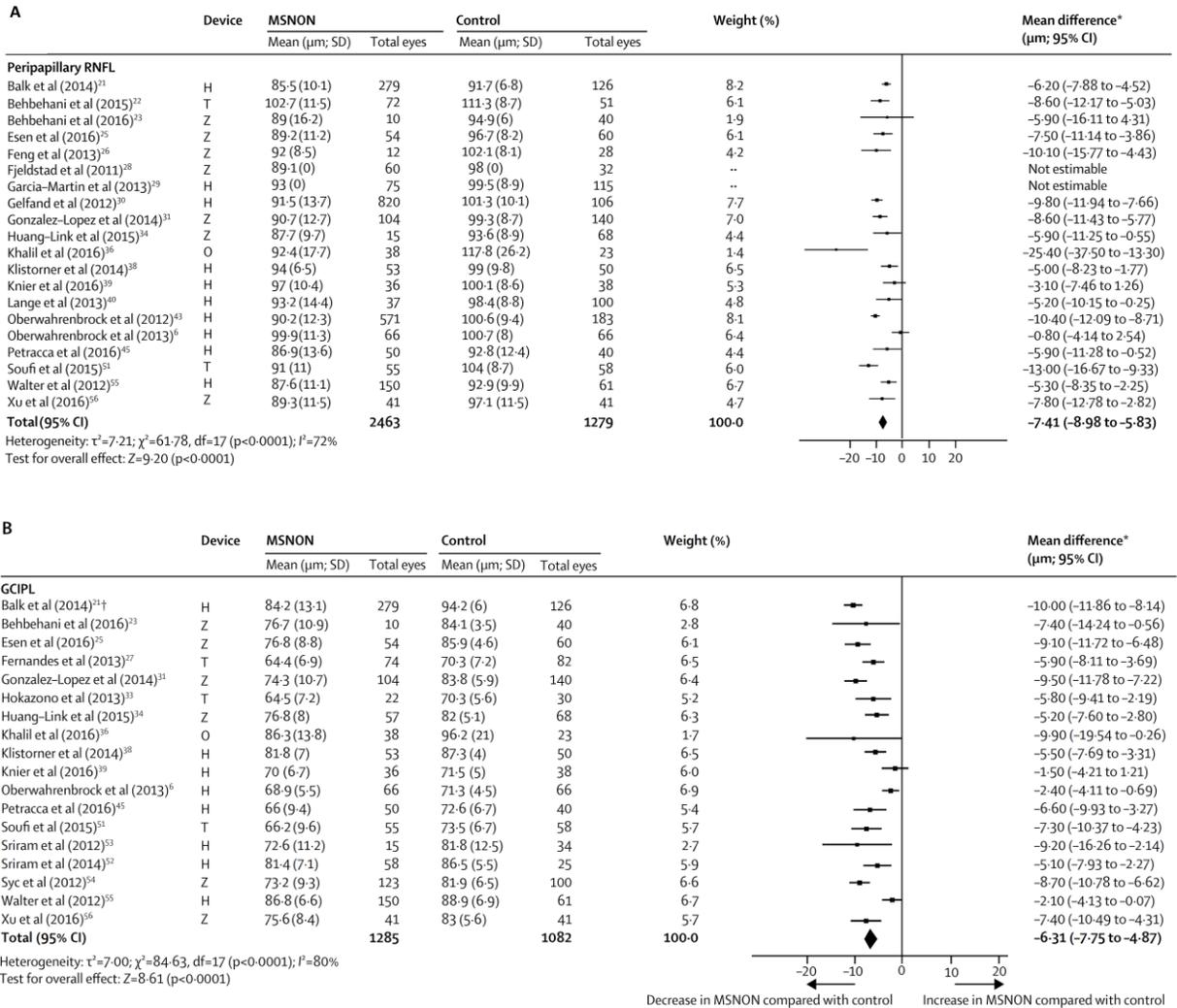


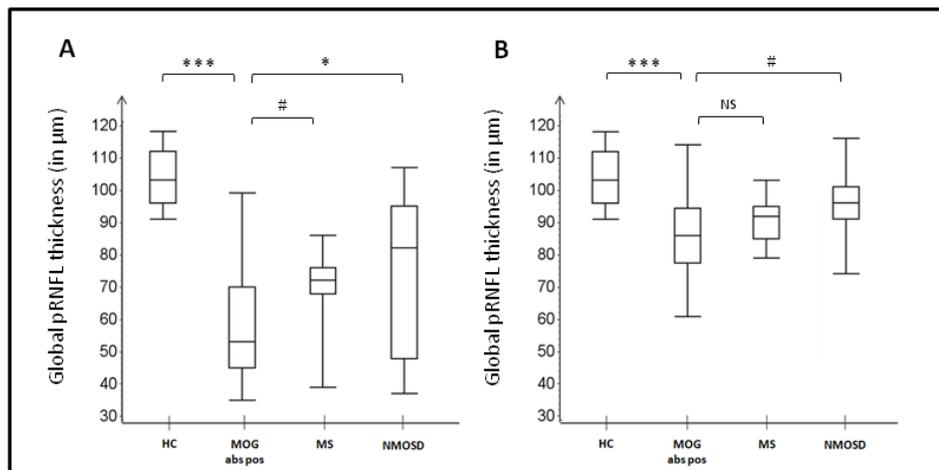
Abb. 3 aus Petzold et al. 2017, Lancet Neurology: Meta-Analyse von SD-OCT-Daten

pRNFL (A) und GCIPL-Daten (B) von MS NON-Augens im Vergleich zu Kontrollaugen. Der horizontale Balken zeigt das 95% Konfidenzintervall an. GCIPL=Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht. OCT=optische Kohärenztomographie. MS NON eyes=Augen von MS-Patienten ohne ON in der Vorgeschichte. Details in [Petzold, Balcer *et al.*, 2017]

Auch die Abnahme der GCL ist dabei ein wichtiger prädiktiver Marker. Es wurde gezeigt, dass Patienten bei der Ausgangsuntersuchung mit einem GCIPL-Volumen kleiner 2 mm<sup>3</sup> (in NON-Augens) ein 6,4-fach erhöhtes Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung (EDSS-Progression) und ein 3,1-fach erhöhtes Risiko haben, die NEDA-3-Kriterien nicht zu erfüllen [Knier, Leppenitier *et al.*, 2017].

### A.3.1.2 Die optische Kohärenztomographie zur Differentialdiagnostik entzündlicher ZNS-Erkrankungen

Die ON ist ein häufiges Symptom einer Multiplen Sklerose, allerdings kann sie auch bei anderen entzündlichen ZNS Erkrankungen auftreten. Damit ist eine spezifische Differentialdiagnostik von Nöten um die Erkrankungsentitäten voneinander abzugrenzen, nachdem sich die Behandlung der NMOSD von der Immuntherapie der MS unterscheidet: so zeigen Medikamente wie Interferon-beta oder Natalizumab bei der NMO keine überzeugende Wirksamkeit oder sind sogar schädlich [Kleiter, Hellwig *et al.*, 2012]. An eine ON im Rahmen einer alternativen Ursache sollte insbesondere bei beidseitiger oder bei schmerzloser Manifestation sowie bei einer ungewöhnlich schweren Sehstörung mit nur schlechter Remission gedacht werden. Ziel ist es Marker und Prädiktoren zu definieren, die eine Unterscheidung in solchen Fällen ermöglichen. Mittels der Methodik der optischen Kohärenztomographie konnten wir hier in den vergangenen Jahren v.a. im Bereich der Neuromyelitis optica Spektrumerkrankung (NMOSD) oder der mit Myelin-Oligodendrozyten-Glycoprotein (MOG)-IgG assoziierten Erkrankungen (MOG-Enzephalomyelitis) mit klinischen Untersuchungen zu retinalen Erkrankungsphänotypen beitragen. In einer ersten Querschnittsanalyse konnten wir in einer Kohorte von 13 MOG-IgG positiven Patienten, 13 MOG-IgG negativen MS-Patienten, 13 gesunden Kontrollen



**Abb. 4** aus Havla *et al.* 2017, *Journal of Neurology*: Globale pRNFL in ON-Augern (a) oder in NON-Augern (b). Untersucht wurden gesunde Kontrollen, MOG-IgG-positive Patienten, MS-Patienten und AQP4-AK positive NMOSD Patienten. NS = nicht signifikant; # $p < 0.1$ ; \* $p < 0.05$ ; \*\*\* $p < 0.001$ . Details in [Havla, Kumpfel *et al.*, 2017]

und 19 AQP4-Ak positive NMO/D Patienten zeigen, dass es auch bei einer MOG-ON zu einer deutlichen retinalen Atrophie und Visusminderung kommen kann, die im Vergleich zu MS-ON möglicherweise ausgeprägter ist (siehe Abb. 4 + 5) [Havla, Kumpfel *et al.*, 2017]. Bei Betrachtung aller Augen zeigte sich dabei die globale pRNFL [in  $\mu\text{m}$ , Mittelwert (SD)] bei MOG-positiven Patienten signifikant reduziert [72.56 (22.71)] im Vergleich zu MS [80.81 (13,55),  $p = 0,0128$ ], HCs [103,54 (8,529),  $p = 0,0014$ ] und NMO/D [88.32 (18.43),  $p = 0.0353$ ] [Havla, Kumpfel *et al.*, 2017].

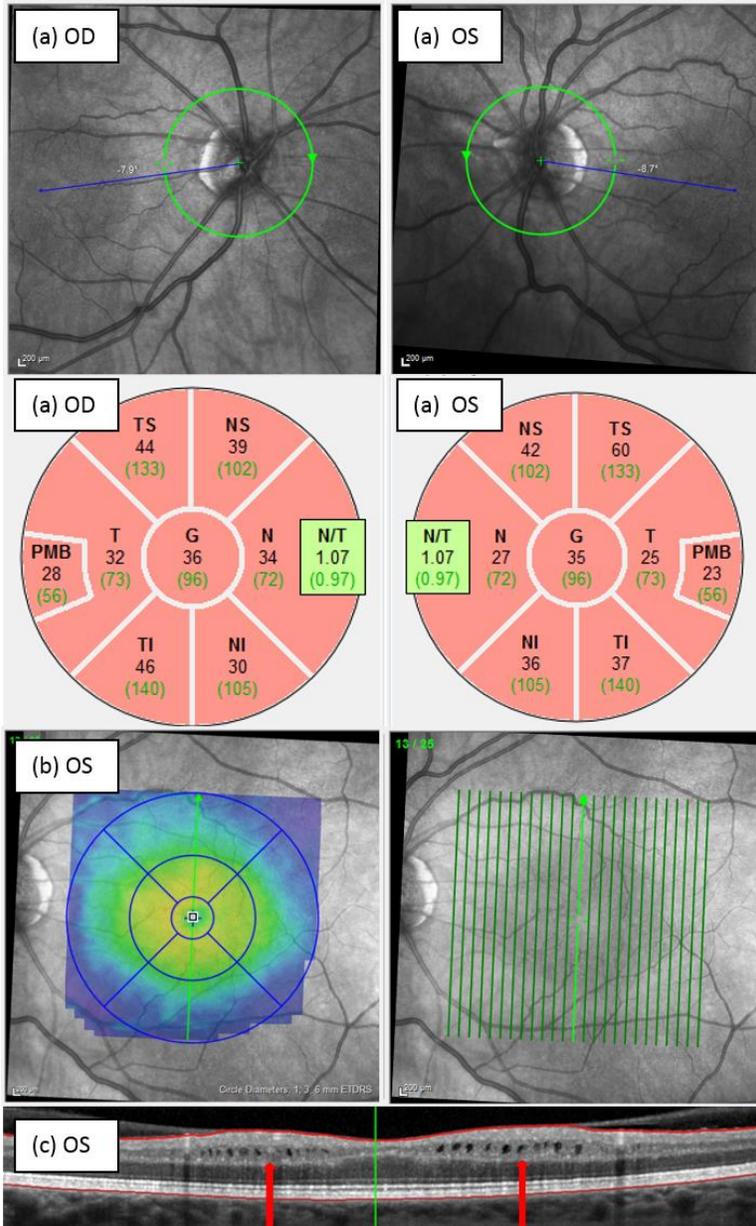


Abb. 5 aus Havla *et al.* 2017, *Journal of Neurology*:

Peripapilläre und makuläre Scans bei einem Patienten mit MOG-IgG assoziierter bilateraler ON; rechter (oculus dexter, OD) und linker (oculus sinister) peripapillärer Ringscan; (b) linker Makula-Volumenscan; (c) Mikrozysten (MME) im Bereich der INL links.

Details in [Havla, Kumpfel *et al.*, 2017]

Zusätzlich zeigte sich in unserer Kohorte - ähnlich einer „klassischen“ MS-Kohorte und im Gegensatz zu einer „klassischen“ NMOSD-Kohorte - eine subklinische, temporal betonte, retinale Atrophie auch in den Augen, die bislang nicht von einer Sehnervenentzündung betroffen waren (NON-Augen) [Havla, Kumpfel *et al.*, 2017]. Allerdings gibt es bislang widersprüchliche Ergebnisse aus anderen Querschnittsuntersuchungen, ob es bei der NMOSD oder der MOG-Erkrankung zu einer subklinischen Atrophie retinaler Schichten unabhängig von ON kommen kann.

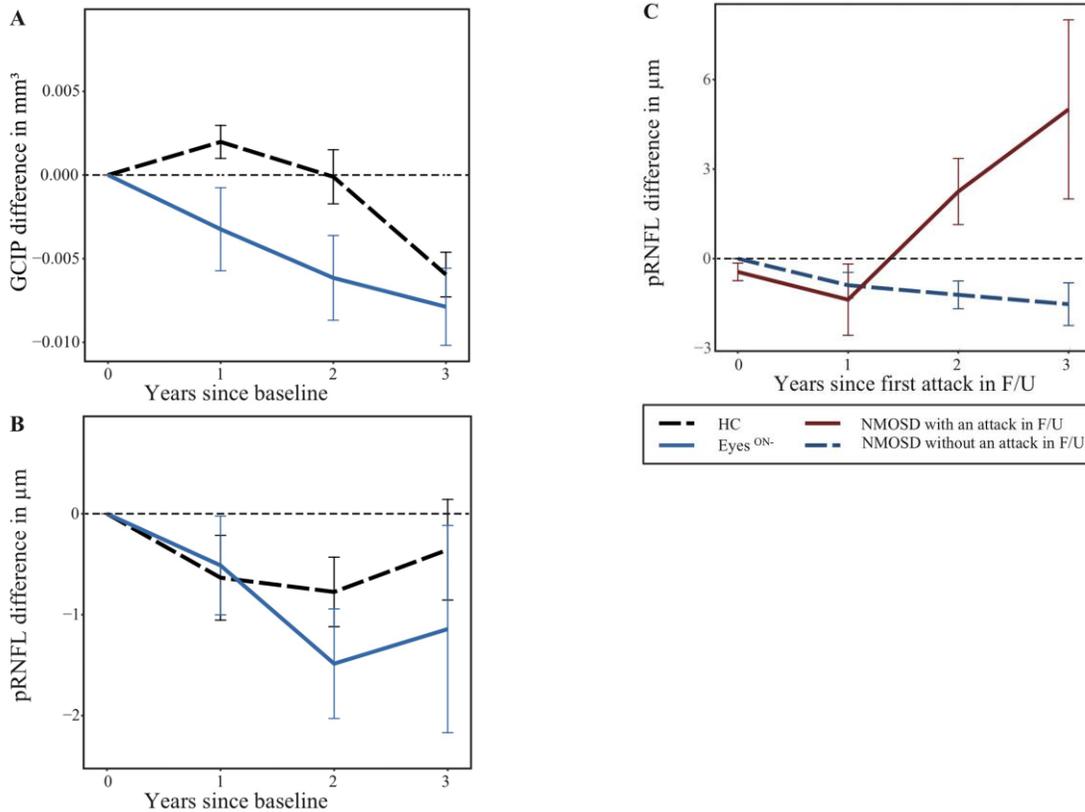


Abb. 6 aus Oertel & Havla *et al.* 2018, JNNP:

Longitudinale Diagramme. Dargestellt ist die Änderung über die Zeit seit Baseline für (A) GCIP und (B) pRNFL für NON in der Vorgeschichte (blau, kontinuierlich) und gesunde Kontrollen (schwarz, gestrichelte Linie). (C) pRNFL-Änderungen bei NMOSD-Patienten mit (dunkelrot, kontinuierlich) und ohne klinische Krankheitsaktivität (keine ON) während des F/U. Abkürzungen: F/U: Follow-up, GCIP: kombinierte Ganglienzelle und innere plexiforme Schicht, HC: Gesunde Kontrolle, NMOSD: Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen, EyesON-: Augen ohne Vorgeschichte von ON (=NON-Augen), ON: Optikusneuritis, OCT: Optische Kohärenztomographie, pRNFL: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, SE: Standardabweichung. Details in [Oertel, Havla *et al.*, 2018]

Einige Studien berichteten über eine reduzierte pRNFL- oder GCIP-Dicke in NON-Augen, andere Studien konnten dies jedoch nicht zeigen. Deswegen führten wir zunächst eine multizentrische, internationale, longitudinale OCT-Studie zur Analyse longitudinaler retinaler Veränderungen bei AQP4-Ak positiven NMOSD-Patienten durch. Aus einer Kohorte von 157 AQP4-positiven NMOSD-Patienten konnten 94 Augen von 51 Patienten ohne ON während des Follow-up (F/U) eingeschlossen werden. Als Kontrollkohorte dienten 56 Augen von 28 alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollen (HC) (Medianer F/U 2,3 Jahre). Von den 94 AQP4-positiven Augen hatten 60 Augen keine (NON-Augen) und 34 Augen mindestens eine ON (ON-Augen) in der Vorgeschichte. In der longitudinalen Analyse konnten wir eine Atrophie der GCIP in NON-Augen zeigen ( $p=0,044$ ). Der GCIP-Verlust war in unserer Analyse klar unabhängig von einer ON. Wir diskutierten als eine mögliche Erklärung für die progressive GCIP-Atrophie eine mögliche primäre Retinopathie (siehe Abb. 6) [Oertel, Havla *et al.*, 2018].

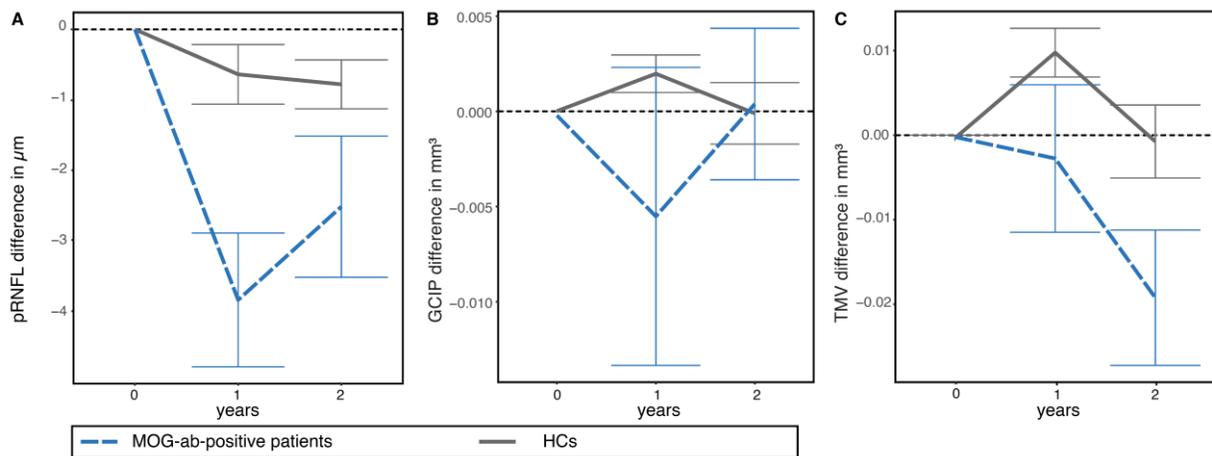


Abb. 7 aus Oertel, [...] und Havla 2019, Journal of Neuroinflammation:

Balkendiagramme der longitudinalen OCT-Daten. Geplottete Änderung (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) für (A) pRNFL und (B) GCIP und (C) TMV; Augen von MOG-IgG-positiven Patienten (blau, gestrichelt) und gesunde Kontrollen (HC, grau, kontinuierlich), dargestellt bis zur medianen F/U-Zeit von 2 Jahren. Abkürzungen: F/U: Follow-up; GCIP: kombinierte Ganglienzell- und innere plexiforme Schicht; HC: gesunde Kontrolle; pRNFL: peripapilläre retinale Nervenfaserschicht; SE: Standardfehler, MV: Makula-Volumen. Details in [Oertel, Outteryck *et al.*, 2019]

Auch für die MOG-Erkrankung führten wir eine multizentrische, internationale, longitudinale OCT-Studie zur Analyse progressiver oder subklinischer Atrophie der Netzhaut ohne Auftreten einer neuen klinischen ON durch (siehe Abb. 7). Dafür konnten wir 38 Augen von 24 MOG-positiven Patienten ohne ON während des F/U [medianer F/U in Jahre (IQR) 1,9 (1,0-2,2)] und 56 Augen von 28 alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollen (HC) einschließen. Von den 38 Augen der MOG-positiven Patienten hatten 18 Augen keine (NON-Augen) und 20 Augen mindestens eine ON in der Vorgeschichte (ON-Augen). Im Gegensatz zur progressiven GCIP-Reduktion bei AQP4-positiver NMOSD (und MS) [Oertel, **Havla et al.**, 2018] konnten wir keine progressive GCIP-Atrophie während des F/U bei MOG-positiven Patienten feststellen. Allerdings zeigte sich in der longitudinalen Analyse eine pRNFL-Atrophie mit einer jährlichen Atrophierate von  $-2,20 \pm 4,29 \mu\text{m}$  im Vergleich zu HC ( $-0,35 \pm 1,17 \mu\text{m}$ ,  $p = 0,009$ ). Eine Subgruppenanalyse zeigte jedoch, dass dieser Effekt vor allem von den Patienten getrieben war, die innerhalb von 6 Monaten vor Baseline einen NON Erkrankungsschub hatten. Eine hypothetische Erklärung der erhöhten Atrophierate könnte also eine Remission des Schub-bedingten pRNFL-Ödems sein.

### A.3.2 Prädiktoren zur individuellen Therapieentscheidung entzündlicher ZNS-Erkrankungen

#### A.3.2.1 Marker einer individuellen Therapieentscheidung

Die Auswahl der Immuntherapeutika erfolgt bislang basierend auf der Diagnose, des bisherigen Erkrankungsverlaufes, der Behinderungsprogression sowie einer Nutzen-Risiko-Analyse für den Patienten. Zusätzlich spielen auch Faktoren wie Vereinbarkeit mit dem Alltag des Patienten, Adhärenz und Compliance eine wichtige Rolle in der Therapieauswahl. Eine individuelle Therapieentscheidung basierend auf prädiktiven Daten ist noch nicht etabliert, ist aber erklärtes Ziel unterschiedlicher nationaler und internationaler großer Forschungsverbände. Als ein Beispiel dafür wurde im Rahmen der Initiative Medizinische Informatik des Bundesministeriums für Bildung und Forschung das Forschungskonsortium Datenintegration für die Zukunftsmedizin (DIFUTURE) ausgewählt. Ziel dieses Konsortiums, zu dem wir als auditiertes Anwendungsfall Multiple Sklerose seit 2017 als Kernpartner beitragen, ist es, die zukünftige Medizin prädiktiv, präventiv, personalisiert, partizipativ und digital zu machen. Integrierte klinische Routinedaten und Wissen in umfassender Tiefe und Breite müssen für die Forschung als Grundlage für eine gezielte Diagnose und Therapie zur Verfügung stehen [Prasser, Kohlbacher *et al.*, 2018]. Im Rahmen dieser Untersuchungen sollen Marker und Algorithmen entwickelt werden, um den Krankheitsverlauf zu Beginn vorherzusagen und frühzeitig personalisierte Behandlungsentscheidungen zu ermöglichen. Damit soll die Voraussetzung geschaffen werden, einen maximalen Behandlungserfolg bei minimalen Risiken für den MS-Patienten zu erreichen [Prasser, Kohlbacher *et al.*, 2018]. Als zusammenfassendes Erfolgskriterium der Therapie wurde die fehlende Evidenz für Krankheitsaktivität („no evidence of disease activity“, NEDA-3), das heißt jeweils auf einen Zeitraum bezogene Schub- und Progressionsfreiheit sowie fehlende Aktivität in der Magnetresonanztomographie (MRT), festgelegt. Als zusätzliches Kriterium wurde eine fehlende Beschleunigung der physiologischen Hirnvolumenminderung vorgeschlagen (NEDA-4). Allerdings sind die NEDA-Kriterien bislang nicht in klinischen Studien evaluiert und berücksichtigen nicht alle krankheitsrelevanten klinischen Aspekte [Havla, Warnke *et al.*, 2016]. Sollten die Therapieziele trotz adäquater Behandlungsdauer unter Immuntherapie verfehlt werden oder eine ungünstige Nutzen-Risiko-Relation für den Patienten festgestellt werden, muss eine Therapieentscheidung im Verlauf revidiert und eine Therapieumstellung veranlasst werden. Hier muss berücksichtigt werden, dass mit der Beendigung der Immuntherapie auch eine Wiederkehr der Krankheitsaktivität erwartet werden muss [Havla, Kleiter *et al.*, 2013]. Dennoch führt die Angst vor opportunistischen Infektionen häufig zur Entscheidung, eine wirksame Therapie zu beenden und mit einer alternativen Therapie zu ersetzen. Rational ist dies verständlich, sind doch opportunistische Infektionen oft von einem hohen Maß an

Mortalität und Morbidität gekennzeichnet. Besonders das die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)-auslösende John Cunningham-Polyomavirus (JCV) spielt hier eine wichtige Rolle. Das Risiko unter einer MS-Therapie eine PML zu entwickeln, begrenzt den Einsatz hocheffektiver Therapien, auch vor dem Hintergrund, dass inzwischen zahlreiche Alternativpräparate zugelassen wurden. Trotz regelmäßiger MRT-Bildgebung bei MS-Patienten mit einem hohen PML-Risiko sowie einer breiten Sensibilisierung von MS-Neurologen ist die diagnostische Einordnung nicht immer einfach, beispielsweise die Abgrenzung von einem MS-Schub (siehe Abb. 8) [Havla, Hohlfeld *et al.*, 2014].

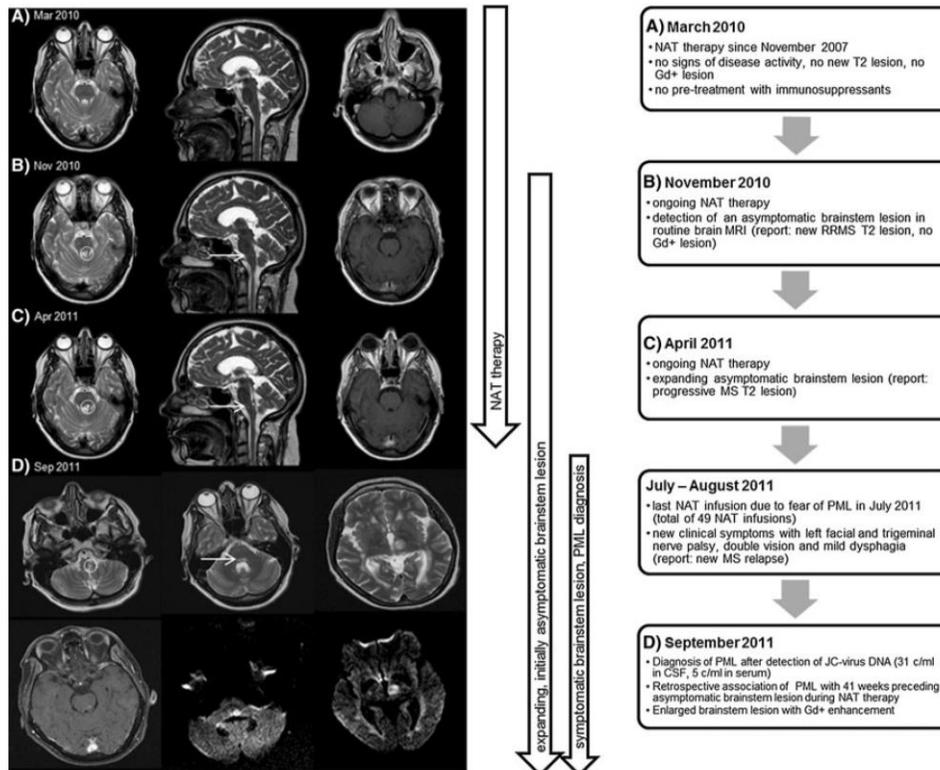


Abb. 8 Havla *et al.*, 2014, *Journal of Neurology*:

MRT-Scans (A) März 2010 = 68 Wochen vor dem klinischen Beginn der PML, ohne Nachweis einer Hirnstammläsion. (B) November 2010 = 41 Wochen vor dem klinischen Beginn der PML, mit einer neuen hyperintensiven T2-Läsion im Hirnstamm (eingearbeitet als MS-Läsion). (C) April 2011 = 18 Wochen vor klinischem Beginn der PML, Nachweis einer Volumenzunahme der T2-Läsion im Hirnstamm; der Patient war zu diesem Zeitpunkt weiterhin asymptomatisch. (D) September 2011 = 4 Wochen nach klinischem Beginn der PML, mit erheblicher Krankheitsprogression mit teilweise Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen in Kleinhirn und Mittelhirn. Details in [Havla, Hohlfeld *et al.*, 2014]

Da die JCV-Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Polymerase-Kettenreaktion(PCR), auf der die Diagnose PML oft zentral basiert, sowohl falschnegative als auch (selten) falschpositive Resultate hervorbringen kann und die biopsische Sicherung nur selten erfolgt, ist eine höhere Dunkelziffer möglich, aber nicht

bewiesen [Havla, Hohlfeld *et al.*, 2014, Havla, Warnke *et al.*, 2016]. Aktuelle Untersuchungen legen nahe, dass eine frühzeitige Diagnose einer PML mittels Screening in der kraniellen MRT (cMRT), mit einer verbesserten Prognose einhergehen kann (Rote Hand Brief, Biogen, 11. 3. 2016). Im besten Fall könnte die nachfolgende Therapie effektiv Krankheitsaktivität verhindern, genauso ist aber auch ein Therapieversagen unter der Folgetherapie oder eine (ggf. überschießende) Wiederkehr der Krankheitsaktivität schon in der Umstellungsphase möglich [Havla, Kleiter *et al.*, 2013]. Dennoch muss bei manifesten schweren Nebenwirkungen, trotz möglicher Umstellungsrisiken, eine Therapieumstellung durchgeführt werden. In dem von uns berichteten Fall musste ein Patient eine individuell hocheffektive Therapie mit Fingolimod nach Diagnose eines malignen Melanoms unter Therapie beenden. Bei dem Patienten kam es zu einer raschen „Rebound-artigen“, überschießenden Wiederkehr der Krankheitsaktivität zeitnah nach Beendigung der Therapie mit Fingolimod [Havla, Pellkofer *et al.*, 2012]. Die Wiederkehr der Krankheitsaktivität ist dabei ein Phänomen aller Medikamente zur Behandlung der hochaktiven MS ohne anhaltende Therapieeffekte, dazu zählt neben Fingolimod auch Natalizumab. Deswegen sind besonders für diese Medikamente Strategien zur Therapieumstellung mit minimalem Risiko der Wiederkehr der Krankheitsaktivität gefragt. Denkbar wäre eine Umstellung auf der Ebene der Zweitlinienmedikamente (Natalizumab auf Fingolimod, Natalizumab auf Alemtuzumab, Natalizumab auf Ocrelizumab, Natalizumab auf Cladribin) oder eine Deeskalationsstrategie (Natalizumab auf Basistherapie). Für die Deeskalationsstrategie untersuchten wir eine Kohorte von 13 MS-Patienten aus unserer neuroimmunologischen Ambulanz und Kooperationskliniken bei Umstellung von Natalizumab auf Glatirameracetat (N=7) bzw. ohne Initiierung einer anderen Therapie (N=6) [Havla, Gerdes *et al.*, 2011]. In beiden Gruppen beobachteten wir ein rasches Wiederauftreten der Krankheitsaktivität (5/7 GLAT-behandelte Patienten und 6/6 Patienten ohne DMT) innerhalb von 12 Monaten nach der Beendigung der Natalizumab-Therapie. Die mittlere Zeit bis zum ersten Erkrankungsschub war 5,5 Monate für alle Patienten. Diese Daten deuteten darauf hin, dass eine Deeskalationsstrategie eine Wiederkehr der Krankheitsaktivität nicht zuverlässig verhindern kann (siehe Abb. 9) [Havla, Gerdes *et al.*, 2011].

Abb. 9 aus Havla et al., 2011, Journal of Neurology:

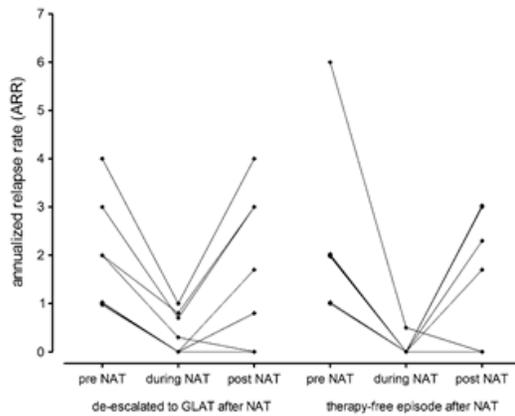


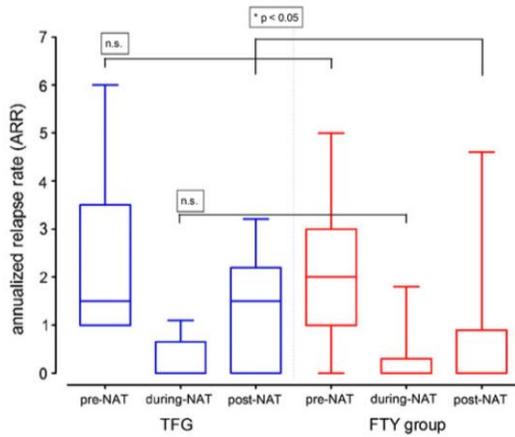
Fig. 1 Estimated annualized relapse rate (ARR) pre, during and post natalizumab treatment

ARR vor – während – nach einer Behandlung mit Natalizumab

Gezeigt ist die Gruppe mit einer Umstellung auf Glatirameracetat (GLAT) im Vergleich zu der Gruppe ohne Folgetherapie (Therapie-freie Gruppe).

Details in [Havla, Gerdes *et al.*, 2011]

Für die Strategie des Therapiewechsels innerhalb der Ebene der Zweitlinienmedikamente untersuchten wir eine Umstellung von Natalizumab auf Fingolimod. Dafür schlossen wir 26 hochaktive MS-Patienten mit einer Umstellung von Natalizumab auf Fingolimod innerhalb von 24 Wochen sowie 10 hochaktive MS-Patienten ohne Folgetherapie (Therapie-freie Gruppe, TFG) ein. In einer Untergruppe (n = 20) wurde die Wiederkehr paraklinischer Krankheitsaktivität mit dem Nachweis von neuen Kontrastmittelaufnehmenden Läsionen untersucht. 11 Patienten (42 %) in der Fingolimod-Gruppe und 7 Patienten (70 %) in der TFG zeigten Krankheitsaktivität nach Beendigung der Therapie mit Natalizumab ( $p < 0.05$ ). Einer der 11 (9 %) Patienten in der Fingolimod-Gruppe und 6 der 9 (67 %) Patienten in der TFG zeigten Kontrastmittelaufnahme in der Kernspintomographie während der Nachbeobachtung ( $p < 0.05$ ). Unsere Analyse deutete darauf hin, dass eine frühere Umstellung in den ersten 12 Wochen nach Beendigung der Therapie mit Natalizumab mit einem niedrigeren Risiko für Krankheitsaktivität in der Umstellungsphase oder kurz danach einhergeht (siehe Abb. 10) [Havla, Tackenberg *et al.*, 2013].

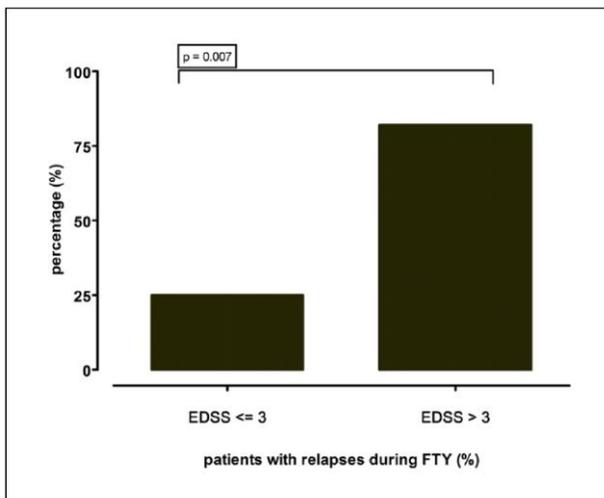


**Abb. 10** aus Havla et al., 2013, *Journal of Neurology*:

Errechnete jährliche Schubrate (ARR) vor, während und nach einer Behandlung mit Natalizumab. TFG = Therapy free group, d.h. Patienten, die nach dem Absetzen keine alternative Immuntherapie begonnen haben vs. FTY group = Patienten, die auf Fingolimod umgestellt wurden.

Details in [Havla, Tackenberg et al., 2013]

Als wichtiger Prädiktor für Krankheitsaktivität in der Umstellungsphase wurde das Intervall bis zur Umstellung in mehreren Arbeiten weiter charakterisiert [Clerico, Artusi et al., 2017, Kappos, Radue et al., 2015]. Als zusätzlichen Marker eines Umstellungsrisikos konnten wir für die Therapieumstellung von Natalizumab auf Fingolimod den letzten EDSS in der Umstellungsphase, d.h. den Behinderungsgrad vor Umstellung, identifizieren. Dafür analysierten wir 34 Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden nachdem sie Natalizumab beendet hatten. In dieser Kohorte trennte ein EDSS > 3 (letzter EDSS in der Umstellungsphase) stark zwischen den Patienten mit von denen ohne Krankheitsaktivität in der Umstellungsphase (Sensitivität 64%, Spezifität 88%). 75 Prozent der Patienten mit einem EDSS ≤ 3 blieben in der Umstellungsphase ohne Krankheitsaktivität, wohingegen dies nur für 18% der Patienten mit einem EDSS > 3 galt (siehe Abb. 11) [Hoepner, Havla et al., 2014].



**Abb. 11** aus Hoepner, Havla et al., 2014, *Multiple Sclerosis Journal*:

Anteil an Patienten mit einem Schub nach Therapieumstellung auf Fingolimod (FTY) in % abhängig vom letzten gemessenen EDSS vor Umstellung in der Umstellungsperiode. EDSS ≤ 3 n = 20, EDSS >3 n = 11.

Details in [Hoepner, Havla et al., 2014]

Die Wiederkehr der Krankheitsaktivität tritt unabhängig von der Ursache des Therapiewechsels auf. Problematisch ist dies, wenn eine Umstellung auf Grund einer geplanten oder eingetretenen Schwangerschaft nötig wird. Bei einer Schwangerschaft kann man zwar von Schub-protectiven Effekten insbesondere im 2. und 3. Trimenon (bis zu 80% Abnahme der Schubrate) ausgehen [Confavreux, Hutchinson *et al.*, 1998], allerdings kommt es bereits meist in der Frühschwangerschaft (1. Trimenon) nach Absetzen der Immuntherapie bei aktiven MS-Patientinnen zu einer Wiederkehr der Krankheitsaktivität. In einer Case-Series haben wir den Krankheitsverlauf während der Schwangerschaft bei fünf Frauen beschrieben, die die Therapie mit Fingolimod auf Grund einer eingetretenen oder geplanten Schwangerschaft unterbrochen hatten (siehe Abb. 12). Bei allen Patienten kam es in dieser Kohorte zu Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft und/oder nach der Geburt [Meinl, Havla *et al.*, 2018]. Eine besondere Beachtung des Kinderwunsches bei MS mit einer angepassten, individuellen Therapiestrategie ist demnach geboten [Gold, 2012, Ergänzung 12.04.2014].

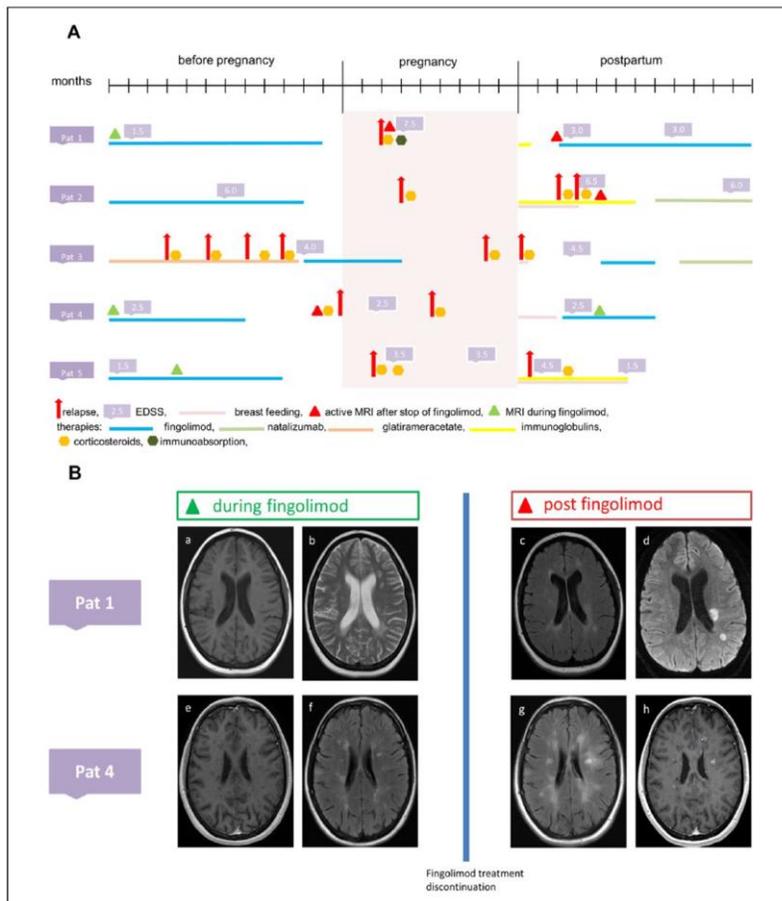


Abb. 12 aus Meinl, Havla *et al.*, 2018, *Multiple Sclerosis Journal*:

(A) Krankheitsverlauf vor, während und nach der Schwangerschaft bei fünf Patienten nach Beendigung einer Fingolimod-Therapie auf Grund einer Schwangerschaft und (B) MRT Scans der Patienten 1 und 4 vor der Schwangerschaft und nach Absetzen von Fingolimod

Details in [Meinl, Havla *et al.*, 2018]

### A.3.2.2 Marker des Sicherheitsmanagements zur Risikominimierung der MS-Therapie

Potentiell schwere Nebenwirkungen, teilweise sogar mit fatalem Ausgang, erfordern ein wirksames Risiko-Management und angemessene Überwachung der MS-Therapie [Forster, Kury *et al.*, 2019, **Havla**, Warnke *et al.*, 2016, Klotz, **Havla et al., 2019]. Vor allem das Infektionsrisiko opportunistischer Erreger bei MS-Patienten unter immunsuppressiver Therapie stellt eine große Herausforderung dar. Globale Veränderungen des (Differenzial)Blutbildes und der Lymphozytensubpopulationen sind im Ausmaß sehr unterschiedlich und wirkstoffabhängig ausgeprägt. Zusätzlich trägt das Alter des Patienten wesentlich zum individuellen Risiko bei [Mills and Mao-Draayer, 2018]. Ein aussagekräftiger Rückschluss auf die Immunkompetenz ist deswegen oft nicht möglich. Unter einer Therapie mit Natalizumab besteht das im Vergleich aller MS-Therapeutika höchste PML-Risiko [Saure, Warnke *et al.*, 2011, Warnke, Smolianov *et al.*, 2011]. Weltweit sind mehr als 795 PML Fälle dokumentiert und teilweise auf Grund interessanter Teilaspekte als Einzelfälle publiziert (Stand 09/2018, Biogen) [**Havla**, Berthele *et al.*, 2013, **Havla**, Hohlfeld *et al.*, 2014, Hohlfeld, **Havla et al., 2017]. Auf Grund der berichteten Zahlen ergibt sich eine Inzidenz (pro Eintausend Natalizumab-behandelter MS Patienten) von  $795/190.800 = 4.17/1000$ . Bei Vorliegen einer spezifischen Risikokonstellation kann das über die Zeit kumulierende Risiko der PML-Entwicklung jedoch bei  $\geq 1/100$  liegen. Nicht zuletzt auf Grund etablierter Risiko-Management-Pläne bleibt Natalizumab derzeit dennoch eine wichtige Therapieoption zur Behandlung der hochaktiven Multiplen Sklerose [Klotz, **Havla et al., 2019]. Teil der Risikostratifizierung sind regelmäßige Magnetresonanztomographie-Untersuchungen, regelmäßige Bestimmungen der Anti-John-Cunningham-Virus(JCV)-Ak sowie die Berechnung des Maßes der Anti-JCV-Antikörperantwort (Index). Dieser Index ist mit dem Risiko für eine PML insbesondere bei einem Index  $> 1,5$  und bei einer Therapiedauer  $> 2$  Jahre assoziiert. Allerdings hat sich trotz des etablierten Risikomanagementplans die Inzidenz der PML unter Natalizumab bisher nicht sicher reduziert [Cutter and Stuve, 2014]. Deswegen wird durch weitere, teilweise sich in der Validierung befindliche Biomarker angestrebt, dass zukünftig eine noch individuellere Risikoberechnung einer PML möglich ist. In einer internationalen multizentrischen Studie konnten wir dazu beitragen zu zeigen, dass ein niedriger Prozentsatz von CD62L-exprimierenden CD41 T-Zellen hochgradig mit der PML-Entwicklung korreliert. Damit könnte in der Zukunft die CD62L-Expression ein potentieller zusätzlicher Biomarker für ein erhöhtes Risiko von Natalizumab-assoziiertes PML sein [Schwab, Schneider-Hohendorf *et al.*, 2013]. Dennoch kann auch ein effektives Risiko-Management eine PML nicht sicher verhindern. Wenn es zur Diagnose einer akuten PML unter Immunsuppression bei MS-Patienten kommt, bedürfen diese Patienten einer besonderen Betreuung [Blankenbach, Schwab *et al.*, 2019]. Dabei könnte es geboten sein, Hochrisikopatienten******

unter beispielsweise Natalizumab-Therapie von akut-erkrankten PML-Patienten räumlich zu trennen, um eine möglich denkbare Ansteckung zu verhindern [Bacchetta, Mathias *et al.*, 2017, **Havla**, Berthele *et al.*, 2013, Hohlfeld, **Havla et al.**, 2017]. In den von uns berichteten Fällen einer „Infusionsgruppe“ konnten wir auch nach molekulargenetischer Analyse relevanter Bereichssequenzen des JC-Virus (nicht-kodierenden Kontrollregionen (NCCR)) eine gegenseitige „Ansteckung“ zwar nicht nachweisen, dennoch erscheint eine virale Transmission des pathogenen Virus in absoluten Ausnahmefällen nicht ausschließbar (siehe Abb. 13). Die Infusionsgruppe bestand in unserem Fall aus einer Gruppe von MS-Patienten, die immer zusammen in einem Infusionsraum beim niedergelassenen Neurologen die monatlichen Infusionen verabreicht bekamen. Nachdem PML bei dem ersten Patienten diagnostiziert wurde, stoppte der zweite Patient Natalizumab aus Angst vor PML. Sechs Wochen später entwickelte der zweite Patient eine neue Hirnstammsymptomatik als klinisches Korrelat einer infratentoriellen PML-Läsion [**Havla**, Berthele *et al.*, 2013].

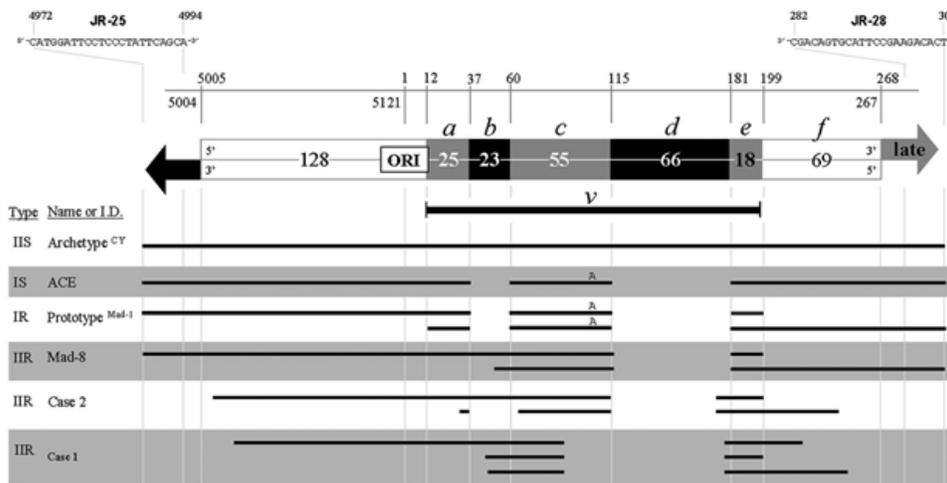


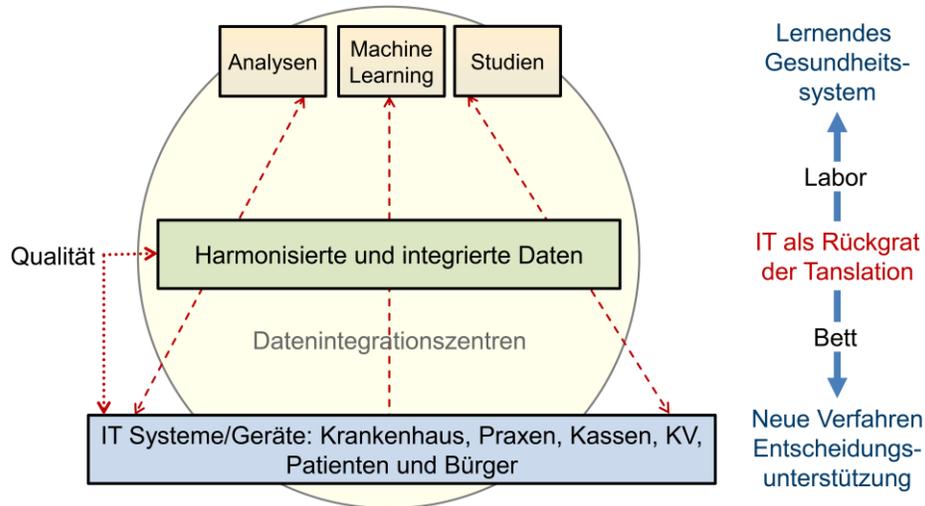
Abb. 13 aus Havla *et al.*, 2013, *Multiple Sclerosis Journal*: Skalierte lineare Darstellung nicht-kodierenden regulatorischen Bereichssequenzen des JC-Virus. Details in [Havla, Berthele *et al.*, 2013]

Vergleichbar zeigte sich ein zweiter Fallbericht von zwei Stiefschwestern, die mit Natalizumab gegen MS behandelt wurden und im Abstand von 5 Monaten eine PML entwickelten [Bacchetta, Mathias *et al.*, 2017]. Die beiden beschriebenen Stiefschwestern hatten engen Kontakt, bevor und nachdem bei der ersten Schwester sich eine PML entwickelte. Deswegen bestand die zweite Schwester auf ein Kontroll-cMRT, welches eine asymptotische zerebelläre PML-Läsion zeigte. Ein Vergleich der mutierten nicht-kodierenden Kontrollregionen (NCCR) der viralen DNA wurde in diesem Fallbericht nicht unternommen [Bacchetta, Mathias *et al.*, 2017].

#### A.4 Ausblick

Die hier vorgestellten Daten der habilitationsrelevanten Originalpublikationen zeigen Marker der Differentialdiagnose, des Therapieansprechens, Möglichkeiten und Perspektiven individueller Therapieentscheidungen und die hohe Relevanz des Sicherheitsmanagements zur Risikominimierung in der MS-Therapie. In Bezug auf das übergeordnete Ziel der Präzisionsmedizin soll in naher Zukunft mittels solcher Prädiktoren eine gezielte Ausrichtung von Prävention, Diagnostik, Therapie und Verlaufsbeurteilung ermöglicht werden. Seit 2017 sind wir maßgeblich im Rahmen des auditierten Anwendungsfalls Multiple Sklerose am Konsortium Datenintegration für die Zukunftsmedizin (DIFUTURE) beteiligt (siehe Abb. 14) [Prasser, Kohlbacher *et al.*, 2018]. Vier universitäre Zentren (Universitätsklinikum Rechts der Isar, Universitätsklinikum München, Universitätsklinikum Tübingen sowie Universitätsklinikum Augsburg) verfolgen zusammen das Ziel eines lernenden Gesundheitssystems. Die zukünftige Universitätsmedizin soll dabei prädiktiv, präventiv, personalisiert, partizipativ und digital sein [Prasser, Kohlbacher *et al.*, 2018]. Dafür müssen klinische Routinedaten der Forschung zugänglich gemacht werden und effektive Schnittstellen zur Datenintegration sowie zum Datenaustausch etabliert werden. Voraussetzung dafür ist eine Standardisierung und Strukturierung der Datenstrukturen aller klinischen Routinedaten (Labordaten, Bildgebungsdaten, Apparative Daten). Die Standardisierung sowie die Harmonisierung über die Zentren hinweg umfasst dabei nicht nur die Datenerhebung, sondern auch die strukturierte Befundung. Basierend auf diesen Datensätzen sollen schließlich in einem zweiten Schritt Marker und Algorithmen entwickelt werden, die dazu beitragen den Krankheitsverlauf zu Beginn der Erkrankung vorherzusagen und frühzeitig personalisierte Behandlungsentscheidungen im Sinne einer Präzisionsmedizin zu ermöglichen. Damit soll mittelfristig der Behandlungserfolg maximiert und die Nutzen-Risiko-Analyse für den Patienten optimiert werden [Prasser, Kohlbacher *et al.*, 2018].

## Ansatz von DIFUTURE



## Beispiel: Anwendungsfall Multiple Sklerose

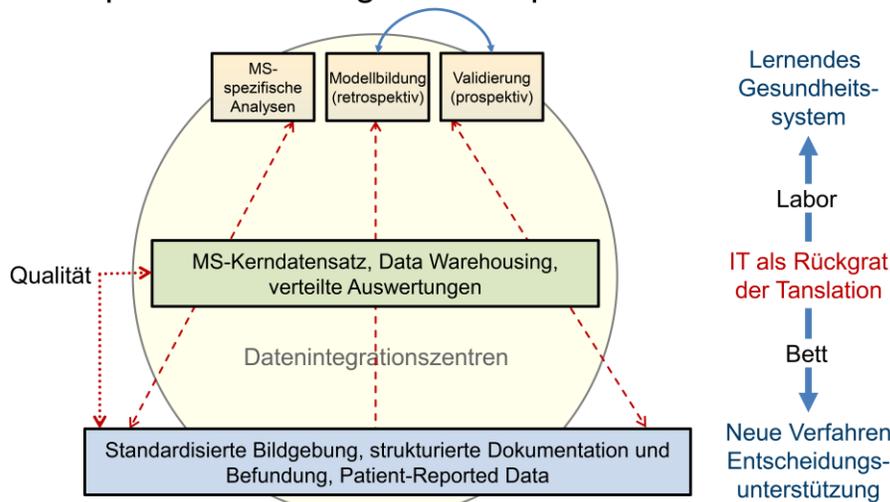


Abb. 14 nach Kuhn et al. 2018, Digital Health Summit:

Gezeigt ist der Ansatz des Konsortiums Datenintegration für die Zukunftsmedizin (DIFUTURE) in Theorie und unter Berücksichtigung des auditierten Anwendungsfalles Multiple Sklerose (online verfügbar, <https://www.medizininformatik-initiative.de/sites/default/files/2019-04/DIFUTURE-DMEA-2019.pdf>)

## A.5 Zusammenfassung

Bis heute ist eine Vorhersage des Langzeitverlaufes einer MS ab Krankheitsbeginn nicht sicher möglich. Es fehlen weiterhin verlässliche prädiktive Marker. Eine informierte Nutzen-Risiko-Abwägung ist für MS-Therapeutika deswegen fast unmöglich. Als wichtige Therapieziele gelten zwar die Reduktion der Schubrate sowie die Verzögerung des Eintritts der Behinderungsprogression, dennoch ist im Sinne der Präzisionsmedizin die dafür individuell geeignetste Strategie noch unklar. Zwar konnte in umfassenden Zulassungsstudien für alle MS-Therapeutika relevante Effekte auf die Schubrate, die Behinderungsprogression sowie die kernspintomographischen Aktivitätskriterien gezeigt werden, jedoch ist noch nicht endgültig verstanden, ob diese positiven Effekte auch mit einer besseren Prognose einhergehen. Beispielsweise bleibt die Effektstärke der Schubratenreduktion bezüglich der Verhinderung einer langfristigen Behinderungsprogression umstritten [Cree, Hollenbach *et al.*, 2019]. Dabei ist die MS ein Musterbeispiel für die Notwendigkeit der Präzisionsmedizin: es gibt ein breites Spektrum klinischer Manifestationen mit unterschiedlichen Verläufen und ein Armamentarium therapeutischer Ansätze mit unterschiedlichem Risiko-Profil. Prädiktive (Bio)Marker zur Vorhersage des Verlaufes müssen validiert werden und früh in den diagnostischen Prozess integriert werden. Damit könnte der Therapieerfolg optimiert und das Medikamenten-assoziierte Risiko individuell minimiert werden. Grundlage für die weitere wissenschaftliche Entwicklung des Habilitanden waren die Ziele der Habilitations-relevanten Originalarbeiten:

**Ziel (1)** war die Einführung und Etablierung der optischen Kohärenztomographie zur Diagnose, aber auch zur Differentialdiagnose neuroimmunologischer Erkrankungen, insbesondere zur Differenzierung einer MS von einer NMOSD und MOG-IgG assoziierten Erkrankungen. Dabei konnte der Habilitand in nationalen und internationalen Kooperationen und Konsortien (z.B. IMSVISUAL, NEMOS, Guthy-Jackson-Foundation) dazu beitragen, dass die OCT bereits einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik und Verlaufsuntersuchung bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen einnimmt und zukünftig auch für Therapieentscheidungen mit eingesetzt werden könnte.

**Ziel (2)** war die Untersuchung und Etablierung von geeigneten Markern einer individuellen Therapieentscheidung, insbesondere bei Umstellung von einer Therapie mit Natalizumab auf eine andere MS Therapie aufgrund eines erhöhten Risikos für eine PML. Es wurden prädiktive Marker erfasst, die dabei helfen, Risiken unter Therapie zu minimieren, eine Therapieumstellung zu steuern und das Ansprechen auf die Folgetherapie vorherzusagen.

Ein entscheidendes **Ziel (3)** im Rahmen der zukünftigen Arbeiten, laufenden Projekte und beantragten Fördergelder stellt die strukturierte Integration aller klinischen Routinedaten in eine für Analysezwecke optimierte zentrale Datenbank, ein sogenanntes „Data Warehouse“, dar. Damit sollen die Daten in Echtzeit der Forschung zur Verfügung stehen.

## A.6 Literatur

- O. Aktas, M.P. Wattjes, M. Stangel, and H.P. Hartung, *[Diagnosis of multiple sclerosis: revision of the McDonald criteria 2017]*. *Nervenarzt*, 2018. 89(12): p. 1344-1354.
- F. Bacchetta, A. Mathias, M. Schluep, and R. Du Pasquier, *Progressive multifocal leukoencephalopathy in two natalizumab-treated stepsisters: An intriguing coincidence*. *Mult Scler*, 2017. 23(2): p. 300-303.
- R.W. Beck, P.A. Cleary, M.M. Anderson, Jr., J.L. Keltner, W.T. Shults, D.I. Kaufman, E.G. Buckley, J.J. Corbett, M.J. Kupersmith, N.R. Miller, and et al., *A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group*. *N Engl J Med*, 1992. 326(9): p. 581-588.
- K. Blankenbach, N. Schwab, B. Hofner, O. Adams, B. Keller-Stanislawski, and C. Warnke, *Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany*. *Neurology*, 2019. 92(19): p. e2232-e2239.
- N. Borisow, I. Kleiter, A. Gahlen, K. Fischer, K.D. Wernecke, F. Pache, et al., *Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Mult Scler*, 2016.
- W.J. Brownlee, T.A. Hardy, F. Fazekas, and D.H. Miller, *Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges*. *The Lancet*, 2017. 389(10076): p. 1336-1346.
- M. Clerico, C.A. Artusi, A.D. Liberto, S. Rolla, V. Bardina, P. Barbero, S.F. Mercanti, and L. Durelli, *Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management*. *Int J Mol Sci*, 2017. 18(5).
- C. Confavreux, M. Hutchinson, M.M. Hours, P. Cortinovis-Tourniaire, and T. Moreau, *Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*, 1998. 339(5): p. 285-291.
- F. Costello, S. Coupland, W. Hodge, G.R. Lorello, J. Koroluk, Y.I. Pan, M.S. Freedman, D.H. Zackon, and R.H. Kardon, *Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography*. *Ann Neurol*, 2006. 59(6): p. 963-969.
- B.A.C. Cree, J.A. Hollenbach, R. Bove, G. Kirkish, S. Sacco, E. Caverzasi, et al., *Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2019. 85(5): p. 653-666.
- G.R. Cutter and O. Stuve, *Does risk stratification decrease the risk of natalizumab-associated PML? Where is the evidence?* *Mult Scler*, 2014. 20(10): p. 1304-1305.
- M. Forster, P. Kury, O. Aktas, C. Warnke, J. Havla, R. Hohlfeld, J. Mares, H.P. Hartung, and D. Kremer, *Managing Risks with Immune Therapies in Multiple Sclerosis*. *Drug Saf*, 2019. 42(5): p. 633-647.

- R. Gold. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose*. 2012, Ergänzung 12.04.2014 10.08.2019]; Available from: <https://www.dgn.org/leitlinien/2333-ll-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose>.
- J. Havla, A. Berthele, T. Kumpfel, M. Krumbholz, A. Jochim, H. Kronsbein, C. Ryschkewitsch, P. Jensen, K. Lippmann, B. Hemmer, E. Major, and R. Hohlfeld, *Co-occurrence of two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy in a natalizumab "infusion group"*. *Mult Scler*, 2013. 19(9): p. 1213-1215.
- J. Havla, L.A. Gerdes, I. Meinl, M. Krumbholz, H. Faber, F. Weber, H.L. Pellkofer, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, *De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate*. *J Neurol*, 2011. 258(9): p. 1665-1669.
- J. Havla, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, *Unusual natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy starting in the brainstem*. *J Neurol*, 2014. 261(1): p. 232-234.
- J. Havla, I. Kleiter, and T. Kumpfel, *Bridging, switching or drug holidays - how to treat a patient who stops natalizumab?* *Ther Clin Risk Manag*, 2013. 9: p. 361-369.
- J. Havla, T. Kumpfel, and R. Hohlfeld, *[2012: Update on diagnosis and treatment of multiple sclerosis]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012. 137(17): p. 894-899.
- J. Havla, T. Kumpfel, and R. Hohlfeld, *[Immunotherapies for multiple sclerosis : review and update]*. *Internist (Berl)*, 2015. 56(4): p. 432-445.
- J. Havla, T. Kumpfel, R. Schinner, M. Spadaro, E. Schuh, E. Meinl, R. Hohlfeld, and O. Outteryck, *Myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) autoantibodies as potential markers of severe optic neuritis and subclinical retinal axonal degeneration*. *J Neurol*, 2017. 264(1): p. 139-151.
- J. Havla, H.L. Pellkofer, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, *[Multiple sclerosis: can therapy delay ongoing disability?]*. *MMW Fortschr Med*, 2011. 153(14): p. 63-66.
- J. Havla, B. Tackenberg, K. Hellwig, I. Meinl, M. Krumbholz, F. Seitz, C. Eienbroker, R. Gold, R. Hohlfeld, I. Kleiter, and T. Kumpfel, *Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis*. *J Neurol*, 2013. 260(5): p. 1382-1387.
- J. Havla, C. Warnke, T. Derfuss, L. Kappos, H.P. Hartung, and R. Hohlfeld, *Interdisciplinary Risk Management in the Treatment of Multiple Sclerosis*. *Dtsch Arztebl Int*, 2016. 113(51-52): p. 879-886.
- J.B. Havla, H.L. Pellkofer, I. Meinl, L.A. Gerdes, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, *Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment*. *Arch Neurol*, 2012. 69(2): p. 262-264.

- R. Hoepner, J. Havla, C. Eienbroker, B. Tackenberg, K. Hellwig, I. Meinl, R. Hohlfeld, R. Gold, T. Kumpfel, and I. Kleiter, *Predictors for multiple sclerosis relapses after switching from natalizumab to fingolimod*. *Mult Scler*, 2014. 20(13): p. 1714-1720.
- R. Hohlfeld, K. Dornmair, E. Meinl, and H. Wekerle, *The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets*. *Lancet Neurol*, 2016. 15(2): p. 198-209.
- R. Hohlfeld, J. Havla, and T. Kumpfel, *Patient-to-Patient transmission of natalizumab-associated PML*. *Mult Scler*, 2017.
- D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin, J.S. Schuman, W.G. Stinson, W. Chang, M.R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C.A. Puliafito, and et al., *Optical coherence tomography*. *Science*, 1991. 254(5035): p. 1178-1181.
- S. Jarius, I. Metz, F.B. König, K. Ruprecht, M. Reindl, F. Paul, W. Bruck, and B. Wildemann, *Screening for MOG-IgG and 27 other anti-glia and anti-neuronal autoantibodies in 'pattern II multiple sclerosis' and brain biopsy findings in a MOG-IgG-positive case*. *Mult Scler*, 2016. 22(12): p. 1541-1549.
- S. Jarius, F. Paul, O. Aktas, N. Asgari, R.C. Dale, J. de Seze, D. Franciotta, K. Fujihara, A. Jacob, H.J. Kim, I. Kleiter, T. Kumpfel, M. Levy, J. Palace, K. Ruprecht, A. Saiz, C. Trebst, B.G. Weinschenker, and B. Wildemann, *MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing*. *J Neuroinflammation*, 2018. 15(1): p. 134.
- S. Jarius, K. Ruprecht, I. Kleiter, N. Borisow, N. Asgari, K. Pitarokoili, et al., *MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin*. *J Neuroinflammation*, 2016. 13(1): p. 279.
- L. Kappos, E.W. Radue, G. Comi, X. Montalban, H. Butzkueven, H. Wiendl, G. Giovannoni, H.P. Hartung, T. Derfuss, Y. Naegelin, T. Sprenger, N. Mueller-Lenke, S. Griffiths, P. von Rosenstiel, R. Gottschalk, Y. Zhang, F. Dahlke, D. Tomic, and T.s. group, *Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS*. *Neurology*, 2015. 85(1): p. 29-39.
- I. Kleiter, A. Gahlen, N. Borisow, K. Fischer, K.D. Wernecke, K. Hellwig, et al., *Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(6): p. e504.
- I. Kleiter, K. Hellwig, A. Berthele, T. Kumpfel, R.A. Linker, H.P. Hartung, F. Paul, O. Aktas, and G. Neuromyelitis Optica Study, *Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica*. *Arch Neurol*, 2012. 69(2): p. 239-245.

- L. Klotz, R. Gold, B. Hemmer, T. Korn, F. Zipp, R. Hohlfeld, B.C. Kieseier, and H. Wiendl, *[Diagnosis of multiple sclerosis 2010 revision of the McDonald criteria]*. *Nervenarzt*, 2011. 82(10): p. 1302-1309.
- L. Klotz, J. Havla, N. Schwab, R. Hohlfeld, M. Barnett, S. Reddel, and H. Wiendl, *Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12: p. 1756286419836571.
- B. Knier, P. Schmidt, L. Aly, D. Buck, A. Berthele, M. Muhlau, C. Zimmer, B. Hemmer, and T. Korn, *Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis*. *Brain*, 2016. 139(11): p. 2855-2863.
- T. Kumpfel, J. Havla, and R. Hohlfeld, *[Progress of therapy in patients with multiple sclerosis]*. *MMW Fortschr Med*, 2010. 152(9): p. 42-44.
- F.D. Lublin, S.C. Reingold, J.A. Cohen, G.R. Cutter, P.S. Sorensen, A.J. Thompson, et al., *Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions*. *Neurology*, 2014. 83(3): p. 278-286.
- E.H. Martinez-Lapiscina, S. Arnow, J.A. Wilson, S. Saidha, J.L. Preinergerova, T. Oberwahrenbrock, et al., *Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study*. *Lancet Neurol*, 2016. 15(6): p. 574-584.
- I. Meinl, J. Havla, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, *Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2018. 24(7): p. 991-994.
- E.A. Mills and Y. Mao-Draayer, *Aging and lymphocyte changes by immunomodulatory therapies impact PML risk in multiple sclerosis patients*. *Mult Scler*, 2018. 24(8): p. 1014-1022.
- M.J. Morrow and D. Wingerchuk, *Neuromyelitis optica*. *J Neuroophthalmol*, 2012. 32(2): p. 154-166.
- R.C. Nolan-Kenney, M. Liu, O. Akhand, P.A. Calabresi, F. Paul, A. Petzold, et al., *Optimal intereye difference thresholds by optical coherence tomography in multiple sclerosis: An international study*. *Ann Neurol*, 2019. 85(5): p. 618-629.
- F.C. Oertel, J. Havla, A. Roca-Fernandez, N. Lizak, H. Zimmermann, S. Motamedi, N. Borisow, O. White, J. Bellmann-Strobl, P. Albrecht, K. Ruprecht, S. Jarius, J. Palace, M.I. Leite, T. Kuempfel, F. Paul, and A.U. Brandt, *Retinal Ganglion Cell Loss in Neuromyelitis Optica: A Longitudinal Study*. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2018.
- F.C. Oertel, J. Havla, A. Roca-Fernandez, N. Lizak, H. Zimmermann, S. Motamedi, N. Borisow, O.B. White, J. Bellmann-Strobl, P. Albrecht, K. Ruprecht, S. Jarius, J. Palace, M.I. Leite, T. Kuempfel, F. Paul, and A.U. Brandt, *Retinal ganglion cell loss in neuromyelitis optica: a longitudinal study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89(12): p. 1259-1265.

- F.C. Oertel, O. Outteryck, B. Knier, H. Zimmermann, N. Borisow, J. Bellmann-Strobl, A. Blaschek, S. Jarius, M. Reindl, K. Ruprecht, E. Meinl, R. Hohlfeld, F. Paul, A.U. Brandt, T. Kumpfel, and J. Havla, *Optical coherence tomography in myelin-oligodendrocyte-glycoprotein antibody-seropositive patients: a longitudinal study*. *J Neuroinflammation*, 2019. 16(1): p. 154.
- F.C. Oertel, H. Zimmermann, A.U. Brandt, and F. Paul, [*Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders*]. *Nervenarzt*, 2017. 88(12): p. 1411-1420.
- A. Papadopoulou, F.C. Oertel, H. Zimmermann, O. Zeitz, A.U. Brandt, and F. Paul, [*Optical Coherence Tomography in Disorders of the Central Nervous System*]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2018. 235(11): p. 1242-1258.
- H.L. Pellkofer, J. Havla, D. Hauer, G. Schelling, S.C. Azad, T. Kuempfel, W. Magerl, and V. Hugel, *The major brain endocannabinoid 2-AG controls neuropathic pain and mechanical hyperalgesia in patients with neuromyelitis optica*. *PLoS One*, 2013. 8(8): p. e71500.
- H.L. Pellkofer, M. Krumbholz, A. Berthele, B. Hemmer, L.A. Gerdes, J. Havla, R. Bittner, M. Canis, E. Meinl, R. Hohlfeld, and T. Kuempfel, *Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab*. *Neurology*, 2011. 76(15): p. 1310-1315.
- A. Petzold, L.J. Balcer, P.A. Calabresi, F. Costello, T.C. Frohman, E.M. Frohman, E.H. Martinez-Lapiscina, A.J. Green, R. Kardon, O. Outteryck, F. Paul, S. Schippling, P. Vermersch, P. Villoslada, L.J. Balk, and I. Ern-Eye, *Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Neurol*, 2017. 16(10): p. 797-812.
- A. Plate, J. Havla, and T. Kumpfel, *Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica*. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3(2): p. 269-272.
- F. Prasser, O. Kohlbacher, U. Mansmann, B. Bauer, and K.A. Kuhn, *Data Integration for Future Medicine (DIFUTURE)*. *Methods Inf Med*, 2018. 57(S 01): p. e57-e65.
- D. Rotstein and X. Montalban, *Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis*. *Nat Rev Neurol*, 2019. 15(5): p. 287-300.
- S. Saidha, O. Al-Louzi, J.N. Ratchford, P. Bhargava, J. Oh, S.D. Newsome, J.L. Prince, D. Pham, S. Roy, P. van Zijl, L.J. Balcer, E.M. Frohman, D.S. Reich, C. Crainiceanu, and P.A. Calabresi, *Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study*. *Ann Neurol*, 2015. 78(5): p. 801-813.
- S. Saidha, E.S. Sotirchos, M.A. Ibrahim, C.M. Crainiceanu, J.M. Gelfand, Y.J. Sepah, J.N. Ratchford, J. Oh, M.A. Seigo, S.D. Newsome, L.J. Balcer, E.M. Frohman, A.J. Green, Q.D. Nguyen, and P.A. Calabresi, *Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and*

- disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study.* Lancet Neurol, 2012. 11(11): p. 963-972.
- C. Saure, C. Warnke, F. Zohren, T. Schroeder, I. Bruns, R.P. Cadetdu, C. Weigelt, U. Fischer, G. Kobbe, H.P. Hartung, O. Adams, B.C. Kieseier, and R. Haas, *Natalizumab and impedance of the homing of CD34+ hematopoietic progenitors.* Arch Neurol, 2011. 68(11): p. 1428-1431.
- S. Sawcer, G. Hellenthal, M. Pirinen, C.C. Spencer, N.A. Patsopoulos, L. Moutsianas, et al., *Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis.* Nature, 2011. 476(7359): p. 214-219.
- N. Schwab, T. Schneider-Hohendorf, V. Posevitz, J. Breuer, K. Gobel, S. Windhagen, et al., *L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients.* Neurology, 2013. 81(10): p. 865-871.
- M. Spadaro, L.A. Gerdes, M. Krumbholz, B. Ertl-Wagner, F. Thaler, E. Schuh, I. Metz, A. Blaschek, A. Dick, W. Brück, R. Hohlfeld, E. Meinl, and T. Kümpfel, *Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis.* Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016. 3(5).
- M. Spadaro, S. Winklmeier, E. Beltran, C. Macrini, R. Hoftberger, E. Schuh, F.S. Thaler, L.A. Gerdes, S. Laurent, R. Gerhards, S. Brandle, K. Dornmair, C. Breithaupt, M. Krumbholz, M. Moser, G. Krishnamoorthy, F. Kamp, D. Jenne, R. Hohlfeld, T. Kumpfel, H. Lassmann, N. Kawakami, and E. Meinl, *Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein.* Ann Neurol, 2018. 84(2): p. 315-328.
- A.J. Thompson, B.L. Banwell, F. Barkhof, W.M. Carroll, T. Coetzee, G. Comi, et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria.* The Lancet Neurology, 2018. 17(2): p. 162-173.
- A.J. Thompson, S.E. Baranzini, J. Geurts, B. Hemmer, and O. Ciccarelli, *Multiple sclerosis.* Lancet, 2018. 391(10130): p. 1622-1636.
- C. Trebst, S. Jarius, A. Berthele, F. Paul, S. Schippling, B. Wildemann, N. Borisow, I. Kleiter, O. Aktas, T. Kumpfel, and G. Neuromyelitis Optica Study, *Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS).* J Neurol, 2014. 261(1): p. 1-16.
- C. Warnke, J. Havla, M. Kitzrow, A.-S. Biesalski, and S. Knauss, *Entzündliche Erkrankungen, in Neurologische Pathophysiologie: Ursachen und Mechanismen neurologischer Erkrankungen, D. Sturm, A.-S. Biesalski, and O. Höffken, Editors. 2019, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 51-98.*

- C. Warnke, V. Smolianov, T. Dehmel, M. Andree, H. Hengel, F. Zohren, G. Arendt, H. Wiendl, R. Haas, H.P. Hartung, O. Adams, and B.C. Kieseier, *CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus*. *Mult Scler*, 2011. 17(2): p. 151-156.
- B.G. Weinshenker and D.M. Wingerchuk, *Neuromyelitis Spectrum Disorders*. *Mayo Clin Proc*, 2017. 92(4): p. 663-679.
- B. Wildemann, S. Jarius, and F. Paul, [*Neuromyelitis optica*]. *Nervenarzt*, 2013. 84(4): p. 436-441.
- H. Wilhelm and M. Schabet, *The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis*. *Dtsch Arztebl Int*, 2015. 112(37): p. 616-625; quiz 626.
- D.M. Wingerchuk and B.G. Weinshenker, *Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis*. *BMJ*, 2016. 354: p. i3518.

**B. Lebenslauf**

Auf den Lebenslauf in der PDF-Version der Hochschulschrift wurde verzichtet

**C. Publikationsverzeichnis**      **total IF: 204.6, total h-Index: 16;**

individuelle Autorenschaften: 39, **IF: 170.0;**      Beiträge als Kollaborator: 2, **IF: 34.6**

Die im nächsten Abschnitt einzeln abgedruckten Publikationen sind im Publikationsverzeichnis am linken Seitenrand gekennzeichnet.

1. R.C. Nolan-Kenney, M. Liu, O. Akhand, P.A. Calabresi, F. Paul, A. Petzold, L. Balk, A.U. Brandt, E.H. Martinez-Lapiscina, S. Saidha, P. Villoslada, A.A. Al-Hassan, R. Behbehani, E.M. Frohman, T. Frohman, J. **Havla**, B. Hemmer, H. Jiang, B. Knier, T. Korn, L. Leocani, A. Papadopoulou, M. Pisa, H. Zimmermann, S.L. Galetta, L.J. Balcer, and C. International Multiple Sclerosis Visual System, Optimal intereye difference thresholds by optical coherence tomography in multiple sclerosis: An international study. *Ann Neurol*, 2019. 85(5): p. 618-629. (IF 10.2)
2. M. Forster, P. Kury, O. Aktas, C. Warnke, J. **Havla**, R. Hohlfeld, J. Mares, H.P. Hartung, and D. Kremer, Managing Risks with Immune Therapies in Multiple Sclerosis. *Drug Saf*, 2019. 42(5): p. 633-647. (IF 3.6)
3. F.C. Oertel, O. Outteryck, B. Knier, H. Zimmermann, N. Borisow, J. Bellmann-Strobl, A. Blaschek, S. Jarius, M. Reindl, K. Ruprecht, E. Meinl, R. Hohlfeld, F. Paul, A.U. Brandt, T. Kumpfel, and J. **Havla**, Optical coherence tomography in myelin-oligodendrocyte-glycoprotein antibody-seropositive patients: a longitudinal study. *J Neuroinflammation*, 2019. 16(1): p. 154. (IF 6.0)
4. C. Graetz, A. Groger, F. Luessi, A. Salmen, D. Zoller, J. Schultz, N. Siller, V. Fleischer, B. Bellenberg, A. Berthele, V. Biberacher, J. **Havla**, M. Hecker, R. Hohlfeld, C. Infante-Duarte, J.S. Kirschke, T. Kumpfel, R. Linker, F. Paul, S. Pfeuffer, P. Samann, G. Toenges, F. Weber, U.K. Zettl, A. Jahn-Eimermacher, G. Antony, S. Groppa, H. Wiendl, B. Hemmer, M. Muhlau, C. Lukas, R. Gold, C.M. Lill, and F. Zipp, Association of smoking but not HLA-DRB1\*15:01, APOE or body mass index with brain atrophy in early multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2019. 25(5): p. 661-668. (IF 4.8)
5. L. Klotz, J. **Havla**, N. Schwab, R. Hohlfeld, M. Barnett, S. Reddel, and H. Wiendl, Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12: p. 1756286419836571. (IF 4.8)
6. I. Kleiter, A. Gahlen, N. Borisow, K. Fischer, K.D. Wernecke, K. Hellwig, F. Pache, K. Ruprecht, J. **Havla**, T. Kumpfel, O. Aktas, H.P. Hartung, M. Ringelstein, C. Geis, C. Kleinschnitz, A. Berthele, B. Hemmer, K. Angstwurm, J.P. Stellmann, S. Schuster, M. Stangel, F. Lauda, H. Tumani, C. Mayer, M. Krumbholz, L. Zeltner, U. Ziemann, R. Linker, M. Schwab, M. Marziniak, F. Then Bergh, U. Hofstadt-van Oy, O. Neuhaus, U.K. Zettl, J. Faiss, B. Wildemann, F. Paul, S. Jarius, C. Trebst, and Nemos, Apheresis therapies

- for NMOs attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(6): p. e504. (IF 7.4)
7. I. Meinl, J. **Havla**, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2018. 24(7): p. 991-994. (IF 4.8)
8. M. Unterrainer, C. Mahler, L. Vomacka, S. Lindner, J. **Havla**, M. Brendel, G. Boning, B. Ertl-Wagner, T. Kumpfel, V.M. Milenkovic, R. Rupprecht, M. Kerschensteiner, P. Bartenstein, and N.L. Albert, TSPO PET with [(18)F]GE-180 sensitively detects focal neuroinflammation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. 45(8): p. 1423-1431. (IF 7.3)
9. F. Trillsch, P. Eichhorn, L. Oliveira-Ferrer, T. Kuempfel, A. Burges, S. Mahner, and J. **Havla**, No need for NMDA receptor antibody screening in neurologically asymptomatic patients with ovarian teratomas. *J Neurol*, 2018. 265(2): p. 431-432. (IF 3.4)
- 10.F.C. Oertel\*, J. **Havla**\*, A. Roca-Fernandez, N. Lizak, H. Zimmermann, S. Motamedi, N. Borisow, O.B. White, J. Bellmann-Strobl, P. Albrecht, K. Rupprecht, S. Jarius, J. Palace, M.I. Leite, T. Kuempfel, F. Paul, and A.U. Brandt, Retinal ganglion cell loss in neuromyelitis optica: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89(12): p. 1259-1265. (IF 7.4)
- 11.R. Hohlfeld, J. **Havla**, and T. Kumpfel, Patient-to-patient transmission of natalizumab-associated PML? *Mult Scler*, 2017. 23(11): p. 1564-1565. (IF 4.8)
- 12.A. Petzold, L.J. Balcer, P.A. Calabresi, F. Costello, T.C. Frohman, E.M. Frohman, E.H. Martinez-Lapiscina, A.J. Green, R. Kardon, O. Outteryck, F. Paul, S. Schippling, P. Vermersch, P. Villoslada, L.J. Balk, and **IMSVISUAL consortium** & Ern-Eye, Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2017. 16(10): p. 797-812. (IF 26.3)
- 13.N. Borisow, I. Kleiter, A. Gahlen, K. Fischer, K.D. Wernecke, F. Pache, K. Rupprecht, J. **Havla**, M. Krumbholz, T. Kumpfel, O. Aktas, M. Ringelstein, C. Geis, C. Kleinschnitz, A. Berthele, B. Hemmer, K. Angstwurm, R. Weissert, J.P. Stellmann, S. Schuster, M. Stangel, F. Lauda, H. Tumani, C. Mayer, L. Zeltner, U. Ziemann, R.A. Linker, M. Schwab, M. Marziniak, F. Then Bergh, U. Hofstadt-van Oy, O. Neuhaus, A. Winkelmann, W. Marouf, L. Ruckriem, J. Faiss, B. Wildemann, F. Paul, S. Jarius, C. Trebst, K. Hellwig, and Nemos, Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2017. 23(8): p. 1092-1103. (IF 4.8)

- 14.J. **Havla**, T. Kumpfel, R. Schinner, M. Spadaro, E. Schuh, E. Meinl, R. Hohlfeld, and O. Outteryck, Myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) autoantibodies as potential markers of severe optic neuritis and subclinical retinal axonal degeneration. *J Neurol*, 2017. 264(1): p. 139-151. (IF 3.4)
- 15.J.P. Stellmann, M. Krumbholz, T. Friede, A. Gahlen, N. Borisow, K. Fischer, K. Hellwig, F. Pache, K. Ruprecht, J. **Havla**, T. Kumpfel, O. Aktas, H.P. Hartung, M. Ringelstein, C. Geis, C. Kleinschnitz, A. Berthele, B. Hemmer, K. Angstwurm, K.L. Young, S. Schuster, M. Stangel, F. Lauda, H. Tumani, C. Mayer, L. Zeltner, U. Ziemann, R.A. Linker, M. Schwab, M. Marziniak, F. Then Bergh, U. Hofstadt-van Oy, O. Neuhaus, U. Zettl, J. Faiss, B. Wildemann, F. Paul, S. Jarius, C. Trebst, I. Kleiter, and Nemos, Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88(8): p. 639-647. (IF 6.8)
- 16.J. **Havla**, In Reply. *Dtsch Arztebl Int*, 2017. 114(17): p. 299.
- 17.M. Brendel, S. Schonecker, G. Hoglinger, S. Lindner, J. **Havla**, J. Blautzik, J. Sauerbeck, G. Rohrer, C. Zach, F. Vettermann, A.E. Lang, L. Golbe, G. Nubling, P. Bartenstein, K. Furukawa, A. Ishiki, K. Botzel, A. Danek, N. Okamura, J. Levin, and A. Rominger, [(18)F]-THK5351 PET Correlates with Topology and Symptom Severity in Progressive Supranuclear Palsy. *Front Aging Neurosci*, 2017. 9: p. 440. (IF 4.5)
- 18.A. Cruz-Herranz, L.J. Balk, T. Oberwahrenbrock, S. Saidha, E.H. Martinez-Lapiscina, W.A. Lagreze, J.S. Schuman, P. Villoslada, P. Calabresi, L. Balcer, A. Petzold, A.J. Green, F. Paul, A.U. Brandt, P. Albrecht, and **IMS VISUAL consortium**, The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology*, 2016. 86(24): p. 2303-2309. (IF 8.2)
- 19.I. Kleiter, A. Gahlen, N. Borisow, K. Fischer, K.D. Wernecke, B. Wegner, K. Hellwig, F. Pache, K. Ruprecht, J. **Havla**, M. Krumbholz, T. Kumpfel, O. Aktas, H.P. Hartung, M. Ringelstein, C. Geis, C. Kleinschnitz, A. Berthele, B. Hemmer, K. Angstwurm, J.P. Stellmann, S. Schuster, M. Stangel, F. Lauda, H. Tumani, C. Mayer, L. Zeltner, U. Ziemann, R. Linker, M. Schwab, M. Marziniak, F. Then Bergh, U. Hofstadt-van Oy, O. Neuhaus, A. Winkelmann, W. Marouf, J. Faiss, B. Wildemann, F. Paul, S. Jarius, C. Trebst, and G. Neuromyelitis Optica Study, Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79(2): p. 206-216. (IF 9.6)
- 20.J. **Havla**, C. Warnke, T. Derfuss, L. Kappos, H.P. Hartung, and R. Hohlfeld, Interdisciplinary Risk Management in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Dtsch Arztebl Int*, 2016. 113(51-52): p. 879-886. (IF 3.7)
- 21.J. **Havla**, T. Kumpfel, and R. Hohlfeld, [Immunotherapies for multiple sclerosis: review and update]. *Internist (Berl)*, 2015. 56(4): p. 432-445. (IF 0.3)

- 22.R. Hoepner\*, J. **Havla\***, C. Eienbroker, B. Tackenberg, K. Hellwig, I. Meinl, R. Hohlfeld, R. Gold, T. Kumpfel, and I. Kleiter, Predictors for multiple sclerosis relapses after switching from natalizumab to fingolimod. *Mult Scler*, 2014. 20(13): p. 1714-1720. (IF 4.8)
- 23.A. Plate, J. **Havla**, and T. Kumpfel, Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3(2): p. 269-272. (IF 1.2)
- 24.J. **Havla**, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, Unusual natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy starting in the brainstem. *J Neurol*, 2014. 261(1): p. 232-234. (IF 3.8)
- 25.N. Schwab, T. Schneider-Hohendorf, V. Posevitz, J. Breuer, K. Gobel, S. Windhagen, B. Brochet, P. Vermersch, C. Lebrun-Frenay, A. Posevitz-Fejfar, R. Capra, L. Imberti, V. Straeten, J. Haas, B. Wildemann, J. **Havla**, T. Kumpfel, I. Meinl, K. Niessen, S. Goelz, C. Kleinschnitz, C. Warnke, D. Buck, R. Gold, B.C. Kieseier, S.G. Meuth, J. Foley, A. Chan, D. Brassat, and H. Wiendl, L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology*, 2013. 81(10): p. 865-871. (IF 8.3)
- 26.J. **Havla**, B. Tackenberg, K. Hellwig, I. Meinl, M. Krumbholz, F. Seitz, C. Eienbroker, R. Gold, R. Hohlfeld, I. Kleiter, and T. Kumpfel, Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2013. 260(5): p. 1382-1387. (IF 3.6)
- 27.J. **Havla**, P. Lohse, L.A. Gerdes, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, Symptoms related to tumor necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrome, multiple sclerosis, and severe rheumatoid arthritis in patients carrying the TNF receptor superfamily 1A D12E/p.Asp41Glu mutation. *J Rheumatol*, 2013. 40(3): p. 261-264. (IF 3.2)
- 28.J. **Havla**, A. Berthele, T. Kumpfel, M. Krumbholz, A. Jochim, H. Kronsbein, C. Ryschkewitsch, P. Jensen, K. Lippmann, B. Hemmer, E. Major, and R. Hohlfeld, Co-occurrence of two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy in a natalizumab "infusion group". *Mult Scler*, 2013. 19(9): p. 1213-1215. (IF 4.5)
- 29.R. Schniepp, V. Jakl, M. Wuehr, J. **Havla**, T. Kumpfel, M. Dieterich, M. Strupp, and K. Jahn, Treatment with 4-aminopyridine improves upper limb tremor of a patient with multiple sclerosis: a video case report. *Mult Scler*, 2013. 19(4): p. 506-508. (IF 4.5)
- 30.J. **Havla**, I. Kleiter, and T. Kumpfel, Bridging, switching or drug holidays - how to treat a patient who stops natalizumab? *Ther Clin Risk Manag*, 2013. 9: p. 361-369. (IF 1.3)

- 31.H.L. Pellkofer, J. **Havla**, D. Hauer, G. Schelling, S.C. Azad, T. Kuempfel, W. Magerl, and V. Hüge, The major brain endocannabinoid 2-AG controls neuropathic pain and mechanical hyperalgesia in patients with neuromyelitis optica. PLoS One, 2013. 8(8): p. e71500. (IF 3.5)
- 32.T. Kumpfel, L.A. Gerdes, T. Wacker, A. Blaschek, J. **Havla**, M. Krumbholz, W. Pollmann, W. Feneberg, R. Hohlfeld, and P. Lohse, Familial Mediterranean fever-associated mutation pyrin E148Q as a potential risk factor for multiple sclerosis. Mult Scler, 2012. 18(9): p. 1229-1238. (IF 4.5)
- 33.J.B. **Havla**, H.L. Pellkofer, I. Meinl, L.A. Gerdes, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. Arch Neurol, 2012. 69(2): p. 262-264. (IF 7.6)
- 34.J. **Havla**, T. Kumpfel, and R. Hohlfeld, [2012: Update on diagnosis and treatment of multiple sclerosis]. Dtsch Med Wochenschr, 2012. 137(17): p. 894-899. (IF 0.7)
- 35.J. **Havla**, L.A. Gerdes, I. Meinl, M. Krumbholz, H. Faber, F. Weber, H.L. Pellkofer, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. J Neurol, 2011. 258(9): p. 1665-1669. (IF 3.5)
- 36.H.L. Pellkofer, M. Krumbholz, A. Berthele, B. Hemmer, L.A. Gerdes, J. **Havla**, R. Bittner, M. Canis, E. Meinl, R. Hohlfeld, and T. Kuempfel, Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. Neurology, 2011. 76(15): p. 1310-1315. (IF 8.3)
- 37.J. **Havla**, H.L. Pellkofer, R. Hohlfeld, and T. Kumpfel, [Multiple sclerosis: can therapy delay ongoing disability?]. MMW Fortschr Med, 2011. 153(14): p. 63-66.
- 38.T. Kumpfel, J. **Havla**, and R. Hohlfeld, [Progress of therapy in patients with multiple sclerosis]. MMW Fortschr Med, 2010. 152(9): p. 42-44.
- 39.J.B. **Havla**, A.S. Lotz, E. Richter, K. Froelich, R. Hagen, R. Staudenmaier, and N.H. Kleinsasser, Cartilage tissue engineering for auricular reconstruction: in vitro evaluation of potential genotoxic and cytotoxic effects of scaffold materials. Toxicol In Vitro, 2010. 24(3): p. 849-853. (IF 2.1)
- 40.A.S. Lotz, J.B. **Havla**, E. Richter, K. Frolich, R. Staudenmaier, R. Hagen, and N.H. Kleinsasser, Cytotoxic and genotoxic effects of matrices for cartilage tissue engineering. Toxicol Lett, 2009. 190(2): p. 128-133. (IF 3.5)
- 41.J.B. **Havla**, C.E. Hill, S.Z. Abdel-Rahman, and E. Richter, Evaluation of the mutagenic effects of myosmine in human lymphocytes using the HPRT gene mutation assay. Food Chem Toxicol, 2009. 47(1): p. 237-241. (IF 3.5)

## **D. Danksagungen**

Ich bin sehr dankbar für die große Unterstützung, das wohlwollende Entgegenkommen und die glücklichen Fügungen in den bisherigen Jahren meiner Ausbildung und beruflichen Tätigkeit.

Ich danke Frau Prof. Dr. Tania Kümpfel für die tägliche kontinuierliche Anleitung meines klinischen und wissenschaftlichen Weges.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Martin Kerschensteiner für die große Chance, ein innovatives klinisches und wissenschaftliches Arbeitsumfeld am Institut für klinische Neuroimmunologie mitgestalten zu dürfen und die Möglichkeit, die optische Kohärenztomographie als moderne wissenschaftliche Methode im klinischen Alltag der Neuroimmunologie zu integrieren.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld für die große Unterstützung und das menschliche Arbeitsumfeld am Institut, das er über Jahre geprägt hat.

Ich danke Frau Prof. Dr. Marianne Dieterich, Direktorin der Neurologischen Klinik, und Herrn Prof. Dr. W. Pfister, Personaloberarzt der Klinik, stellvertretend für alle Oberärztinnen und Oberärzte der Neurologischen Klinik, für die Ausbildung zum Facharzt für Neurologie.

Ich danke dem gesamten neuroimmunologischen Team für die berufliche Unterstützung und familiäre Zusammenarbeit.

Ich danke den Herren Prof. Dr. Ulrich Mansmann (Direktor des IBE an der Medizinischen Fakultät der LMU München) und Dr. Fady Albashiti (CEO, MeDIC<sup>LMU</sup> – Medical Data Integration Center) für die Möglichkeit den auditierten Anwendungsfall Multiple Sklerose im Rahmen des Konsortiums Datenintegration für die Zukunftsmedizin (DIFUTURE) am Klinikum der Universität München mitgestalten zu dürfen.

Ich danke meinen Eltern, die mir immer ein großes Vorbild sind, und meinen Schwiegereltern, die mit Rat und Tat zur Stelle sind, wenn Hilfe benötigt wird.

Mein größter Dank gilt meiner Ehefrau Dr. Amelie Havla.

## **E. Anhang der habilitationsrelevanten Originalarbeiten**

Im Folgenden sind 6 Originalarbeiten und 1 Review abgedruckt.

**Aus Copyrightgründen durfte leider kein Abdruck in der Online-Version erfolgen. Die Arbeiten sind jedoch allesamt über Pubmed und die Journal-Seiten zugänglich**

**(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).**