

Aus dem Forschungszentrum
NeuroCure Clinical Research Center (NCRC)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zusammenhang zwischen Kontrastempfindlichkeit und der Dicke
einzelner Netzhautschichten bei an Multipler Sklerose erkrankten
Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ines Fritz, geborene Fratzke,

aus Brandenburg/Havel

Datum der Promotion: 05.06.2016

Meiner Mama, meinem Mann und meinen Kindern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Tabellenverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| Abstrakt (Deutsch) | 8 |
| Abstract (English) | 10 |
| 1. Einleitung | 12 |
| 1.1 Multiple Sklerose..... | 13 |
| 1.1.1 Pathologie und Ätiologie | 13 |
| 1.1.2 Klinisches Krankheitsbild..... | 15 |
| 1.1.3 Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose | 19 |
| 1.2 Auge, Netzhaut und Multiple Sklerose..... | 23 |
| 1.2.1 Anatomie von Auge und Netzhaut..... | 23 |
| 1.2.2 Das Auge und Multiple Sklerose | 26 |
| 1.3 Kontrastempfindlichkeit | 27 |
| 1.3.1 Definition und Messmethoden | 27 |
| 1.3.2 Kontrastempfindlichkeit und Multiple Sklerose..... | 28 |
| 1.4 Optische Kohärenztomografie | 28 |
| 1.4.1 Definition und Funktionsprinzip der optischen Kohärenztomografie | 28 |
| 1.4.2 Optische Kohärenztomografie und Multiple Sklerose..... | 29 |
| 1.5 Fragestellung | 31 |
| 2. Material und Methoden | 32 |
| 2.1 Patienten und Kontrollen | 32 |
| 2.2 Optische Kohärenztomografie | 32 |
| 2.3 Intraretinale Segmentierung | 33 |
| 2.4 Kontrastempfindlichkeit | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 2.5 Statistik..... | 37 |
| 3. Ergebnisse..... | 39 |
| 3.1. Kohortenübersicht | 39 |
| 3.2 Optische Kohärenztomografie..... | 41 |
| 3.3 Functional Acuity Contrast Test (FACT)..... | 50 |
| 3.4 Optische Kohärenztomografie und Functional Acuity Contrast Test | 51 |
| 4. Diskussion | 55 |
| 5. Zusammenfassung..... | 61 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 62 |
| Eidesstattliche Versicherung..... | 84 |
| Lebenslauf..... | 85 |
| Danksagung | 86 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abb. 1: Gegenüberstellung der Klassifizierungen des schubförmigen Verlaufs der Multiplen Sklerose (verändert nach Lublin & Reingold 1996 und Lublin et al. 2014)..... | 16 |
| Abb. 2: Gegenüberstellung der Klassifizierungen des progredienten Verlaufs der Multiplen Sklerose (verändert nach Lublin & Reingold 1996 und Lublin et al. 2014)..... | 17 |
| Abb. 3: OCT B-Scan, Beschriftung der einzelnen Netzhautschichten | 24 |
| Abb. 4: Histologischer Aufbau der Netzhaut - angelehnt an Felten & Shetty (2009) und Lang (2004)..... | 25 |
| Abb. 5: Dreidimensionale Darstellung der Netzhaut (Spectralis, Heidelberg-Explorer (Version 1.6.4.0), Heidelberg Engineering, Deutschland)..... | 33 |
| Abb. 6a,b: a) Zentraler B-Scan, b) Darstellung einzelner Grenzlinien (hier: RNFL + ISOS)..... | 33 |
| Abb. 7: Ungenauigkeiten der automatischen Segmentierung (gelbe Pfeile: hier exemplarisch GCL + IPL) | 34 |
| Abb. 8: Darstellung der Grenzlinie durch die Beta-Software (ISOS) | 35 |
| Abb. 9: Schematische Abbildung des Functional Acuity Contrast Test (modifiziert nach Ginsburg et al. 1994)..... | 36 |
| Abb. 10: Kontrastempfindlichkeit als Funktion, AUC, Punkte = Messwerte aus FACT | 37 |
| Abb. 11: Flussdiagramm zur Methodik | 39 |
| Abb. 12: Vergleich des TMV von HC und MS | 41 |
| Abb. 13: Vergleich des TMV bei MS (NON/ON)..... | 41 |
| Abb. 14: Schichtdicke der p-RNFL bei HC..... | 43 |
| Abb. 15: Schichtdicke der p-RNFL bei MS | 43 |
| Abb. 16: Gruppenvergleich der p-RNFL von HC und MS..... | 44 |
| Abb. 17: Vergleich der p-RNFL bei MS (Unterteilung in NON/ON)..... | 44 |
| Abb. 18: Gruppenvergleich der GCIPL (GCL + IPL) von HC und MS..... | 45 |
| Abb. 19: Vergleich der GCIPL bei MS (Unterteilung in NON/ON)..... | 45 |
| Abb. 20: Gruppenvergleich der Schichtdicke der INL von HC und MS..... | 47 |

| | |
|---|----|
| Abb. 21: Vergleich der INL bei MS (Unterteilung NON/ON)..... | 47 |
| Abb. 22: Gruppenvergleich der OPL+ONL+IS von HC und MS | 48 |
| Abb. 23: Vergleich der OPL+ONL+IS bei MS (Unterteilung NON/ON) | 48 |
| Abb. 24: Gruppenvergleich OS+RPE von HC und MS | 49 |
| Abb. 25: Vergleich der OS+RPE bei MS (Unterteilung NON/ON)..... | 49 |
| Abb. 26: KE (Tag) von HC und MS..... | 50 |
| Abb. 27: KE (Nacht) von HC und MS | 50 |
| Abb. 28: KE (Tag) und TMV | 52 |
| Abb. 29: KE (Nacht) und TMV..... | 52 |
| Abb. 30: KE (Tag) und p-RNFL | 52 |
| Abb. 31: KE (Nacht) und p-RNFL | 52 |
| Abb. 32: KE (Tag) und GCIPL | 53 |
| Abb. 33: KE (Nacht) und GCIPL | 53 |
| Abb. 34: KE (Tag) und INL | 53 |
| Abb. 35: KE (Nacht) und INL..... | 53 |
| Abb. 36: KE (Tag) und OPL+ONL+IS | 53 |
| Abb. 37: KE (Nacht) und OPL+ONL+IS..... | 53 |
| Abb. 38: KE (Tag) und OS+RPE | 54 |
| Abb. 39: KE (Nacht) und OS+RPE..... | 54 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tab. 1: Kohortenübersicht | 40 |
| Tab. 2: Vergleich des TMV bei HC und MS..... | 41 |
| Tab. 3: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf TMV-Veränderungen..... | 42 |
| Tab. 4: Schichtdicke der p-RNFL im Gruppenvergleich (HC/MS) | 43 |
| Tab. 5: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf p-RNFL-Veränderungen..... | 44 |
| Tab. 6: Schichtdicke der GCIPL im Gruppenvergleich (HC/MS) | 45 |
| Tab. 7: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf GCIPL-Veränderungen..... | 46 |
| Tab. 8: Schichtdicke der INL im Gruppenvergleich (HC/MS) | 46 |
| Tab. 9: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf INL-Veränderungen..... | 47 |
| Tab. 10: Schichtdicke der OPL+ONL+IS im Gruppenvergleich (HC/MS) | 48 |
| Tab. 11: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf OPL+ONL+IS-Veränderungen..... | 48 |
| Tab. 12: Schichtdicke der OS+RPE im Gruppenvergleich (HC/MS) | 49 |
| Tab. 13: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf OS+RPE-Veränderungen..... | 50 |
| Tab. 14: Kontrastempfindlichkeit (KE) bei Tag und Nacht von HC und MS..... | 50 |
| Tab. 15: Kontrastempfindlichkeit (KE) bei Tag und Nacht in Unterteilung NON/ON | 51 |
| Tab. 16: Kontrastempfindlichkeit (KE) (Tag und Nacht) in Abhängigkeit von der Netzhautschicht bei HC | 51 |
| Tab. 17: Kontrastempfindlichkeit (KE) (Tag und Nacht) in Abhängigkeit von der Netzhautschicht bei MS | 52 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| AUC | Area under the Curve |
| BM | Bruch's Membrane (Bruch Membran) |
| CIS | Clinically Isolated Syndrome (klinisch isoliertes Syndrom) |
| DGN | Deutsche Gesellschaft für Neurologie |
| EDSS | Expanded Disability Status Scale |
| ELM | External Limiting Membrane (äußere Grenzmembran) |
| ETDRS | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study |
| FACT | Functional Acuity Contrast Test |
| GEE | Generalized Estimating Equations (verallgemeinerte Schätzungsgleichung) |
| GCL | Ganglion Cell Layer (Ganglienzellschicht) |
| GCIPL | Ganglion Cell and Inner Plexiform Layer (Ganglienzellschicht und innere plexiforme Schicht) |
| GLAT | Glatirameracetat |
| HC | Gesunde Kohorte/Kontrolle |
| IFN | Interferon |
| ILM | Internal Limiting Membrane (innere Grenzmembran) |
| INL | Inner Nuclear Layer (innere Körnerzellschicht) |
| IPL | Inner Plexiform Layer (innere plexiforme Schicht) |
| IS | Inner Segment (inneres Segment der Photorezeptorschicht) |
| ISOS | Inner Segment Outer Segment (Photorezeptorschicht) |
| KE | Kontrastempfindlichkeit |
| MRT | Magnetic Resonance Tomography (Magnetresonanztomografie) |

| | |
|--------|---|
| MS | Multiple Sklerose |
| MSFC | Multiple Sclerosis Functional Composite |
| MSTKG | Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe |
| NON | Keine Optikusneuritis |
| OCT | Optical Coherence Tomography (optische Kohärenztomografie) |
| ON | Optikusneuritis |
| ONL | Outer Nuclear Layer (äußere Körnerzellschicht) |
| OPL | Outer Plexiform Layer (äußere plexiforme Schicht) |
| OS | Outer Segment (äußeres Segment der Photorezeptorschicht) |
| PML | Progressive Multifokale Leukenzephalopathie |
| PNS | Peripheres Nervensystem |
| PPMS | Primary Progressive Multiple Sclerosis |
| PRMS | Progressive Relapsing Multiple Sclerosis |
| p-RNFL | Peripapillaer Retinal Nerve Fiber Layer (peripapilläre retinale Nervenfaserschicht) |
| RAPD | Relative Afferent Pupillary Defect (relativer afferenter Pupillendefekt) |
| RNFL | Retinal Nerve Fiber Layer (retinale Nervenfaserschicht) |
| RPE | Retinal Pigment Epithelium (retinales Pigmentepithel) |
| RRMS | Relapsing Remitting Multiple Sclerosis |
| SPMS | Secondary Progressive Multiple Sclerosis |
| TMV | Total Macular Volume (totales Makulavolumen) |
| VEP | Visually Evoked Potentials (visuell evozierte Potentiale) |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

Abstrakt (Deutsch)

EINLEITUNG: Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neuroinflammatorische und neurodegenerative Erkrankung im jungen Erwachsenenalter und führt zu vielen verschiedenen Einschränkungen für die Betroffenen. Erheblich beeinträchtigt fühlen sich Patienten, wenn das visuelle System betroffen ist, was häufig und oft im frühen Erkrankungsstadium der Fall ist. Ein Zusammenhang zwischen retinaler Degeneration, erhoben durch Messungen mit optischer Kohärenztomografie (OCT), und Kontrastempfindlichkeit (KE) konnte bereits nachgewiesen werden. Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen Degenerationen bestimmter Netzhautschichten und KE.

METHODEN: Untersucht wurden sechsundfünfzig Augen von achtundzwanzig an MS erkrankten Patienten. Dabei hatten fünfundzwanzig Patienten schubförmige MS (RRMS), zwei Patienten ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS) und ein Patient sekundär progressive MS (SPMS). Als Kontrollgruppe dienten vierzehn gesunde Probanden. Die Netzhaut wurde mittels Spectral-Domain OCT untersucht und mit einer Betasoftware des Herstellers automatisch segmentiert. Die intraretinale Segmentierung der Einzelschichten wurde manuell nachbearbeitet. In verallgemeinerten Schätzungsgleichungen (GEEs) erfolgte ein Gruppenvergleich der einzelnen Netzhautschichten von Erkrankten (MS) mit einer gesunden Kontrollgruppe (HC). Die KE wurde durch einen Functional Acuity Contrast Test (FACT) unter photopischen und mesopischen Bedingungen erhoben (KE-Tag und KE-Nacht). Die ermittelten KE-Werte wurden innerhalb der MS-Gruppe auf Korrelation zu den einzelnen Netzhautschichtdicken untersucht.

ERGEBNISSE: In den GEEs zeigt sich eine signifikante Verdünnung in der MS-Kohorte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe der gesamten Netzhaut (totales Makulavolumen (TMV), $p < 0,001$), der peripapillären Nervenfaserschicht (p-RNFL) ($p = 0,001$), der kombinierten Ganglienzell-/inneren plexiformen Schicht (GCIPL) ($p < 0,001$) und dem Komplex aus äußerem Segment (OS) der Photorezeptoren und retinalem Pigmentepithel (RPE) ($p < 0,001$). Bei MS-Patienten konnte eine signifikante KE-Minderung unter photopischen ($p = 0,007$) und mesopischen ($p = 0,027$) Bedingungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen werden. Die p-RNFL ($p = 0,006$) und GCIPL-Schicht ($p = 0,008$) korrelieren signifikant mit der KE bei Tagmessung.

FAZIT: KE-Minderungen bei MS-Erkrankten zeigen sich signifikant im Vergleich zu Gesunden. Weiterhin korrelieren KE-Minderungen mit Schichtdickenabnahme der p-RNFL und GCIPL

innerhalb der MS-Kohorte. Dies könnte vielleicht ein Hinweis auf eine Struktur-Funktionsbeziehung innerhalb der Netzhaut sein. Auf Grund des Zelluntergangs scheint das Zusammenspiel der einzelnen Netzhautschichten gestört, so dass die Netzhaut in ihrer Funktionalität eingeschränkt wird, wodurch es final zu Einschränkungen im visuellen System, vor allem beim Kontrastsehen kommt.

Abstract (English)

INTRODUCTION: Multiple sclerosis (MS) is the most common inflammatory and neurodegenerative disease in young adulthood and leads to varying impairment for affected persons. Visual dysfunction is a frequent symptom in an early stage of the disease which considerably impairs patients. Previous studies based on optical coherence tomography (OCT) indicated there exists an association between retinal damage and contrast sensitivity (CS) in MS. Goal of this work is the evaluation of a correlation between degeneration of retinal layers and CS.

METHODS: Fifty-six eyes of twenty-eight patients suffering from multiple sclerosis were studied. Twenty-five patients have been diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), two patients with clinical isolated syndrome and one patient with secondary-progressive multiple sclerosis (SPMS). The control group consisted of fourteen healthy subjects. The retina was examined by spectral domain OCT and automatically segmented by using a beta software of the manufacturer. The intraretinal segmentation of the individual layers was then post-processed manually. In generalized estimating equations (GEEs) a group comparison of the different retinal layers of patients (MS) with a healthy control group (HC) was carried out. CS was measured by Functional Acuity Contrast Test (FACT) under photopic and mesopic conditions (CS-day and CS-night). The determined CS values were examined within the MS group in correlation with the individual retinal layer thickness.

RESULTS: The GEEs show a significant thinning in the MS cohort compared to the healthy control group throughout the retina (total macular volume (TMV), $p < 0.001$), the peripapillary nerve fiber layer (p-RNFL) ($p = 0.001$), the combined ganglion cell-/inner plexiform layer (GCIPL) ($p < 0.00$) and the complex of the outer segment (OS) of the photoreceptors and retinal pigment epithelium (RPE) ($p < 0.00$). In MS patients a significant reduction of CS under photopic ($p = 0.007$) and mesopic ($p = 0.027$) conditions compared to healthy controls could be detected. The p-RNFL ($p = 0.006$) and GCIPL layer ($p = 0.008$) significantly correlated with the reduction of CS-Day.

DISCUSSION: MS patients show significantly reduced CS in comparison to healthy subjects. Furthermore CS reductions correlate with a decrease in layer thickness of p-RNFL and GCIPL within the MS cohort. This might be an indication of a structure-functional relationship within the retina. Due to the cell destruction the interplay between the retinal layers seems to be

disturbed. So the retina is limited in functionality which ultimately leads to restrictions in the visual system, especially in CS.

1. Einleitung

Seit der Erstbeschreibung durch Charcot im Jahre 1868 ist die Multiple Sklerose (MS) eine vielfach untersuchte Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS). Waren Untersuchungen von Gehirn und Auge zunächst nur post mortem möglich (Hunt 1903, Dercum & Gordon 1905), so hat sich das Untersuchungsspektrum bis zum heutigen Tag rasant weiterentwickelt, sodass inzwischen die Darstellung von kleinsten Gewebestrukturen in vivo möglich ist. Ein interessantes Beobachtungsobjekt bei MS ist die Retina, da die vordere Sehbahn ein häufiger Lokalisationsort für das Krankheitsgeschehen darstellt (Windmüller 1910, Frisén & Hoyt 1974, McDonald & Barnes 1992). Da sowohl der Sehnerv als auch die Netzhaut entwicklungsgeschichtlich als Teil des Gehirns angesehen werden, eignet sich die Netzhaut zur Beobachtung von Ereignissen in vivo, aus denen dann auf die Geschehnisse hinter der Netzhaut, also im Gehirn, Schlussfolgerungen gezogen werden können (Benowitz & Yin 2008, Petzold et al. 2010, Burton & Greenberg & Frohman 2011). In den letzten Jahren hat sich die optische Kohärenztomografie (OCT) als Untersuchungsmethode etabliert, da durch diese kostengünstig, nicht invasiv und reproduzierbar Schnittbilder der Netzhaut in nahezu histologisch anmutender Auflösung erstellt und analysiert werden können (Hee et al. 1995, Baumal 1999, Parisi et al. 1999). Da die MS als neurologische, demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung durch Nervenzell- und Axonuntergang charakterisiert ist (Charcot) und daher mit erheblichen dauerhaften Defiziten und Einschränkungen für den Betroffenen einhergeht (Noseworthy et al. 2000, Trapp & Nave 2008), ist es umso wichtiger MS frühzeitig zu diagnostizieren, um durch immunmodulierende Therapie einen irreversiblen Nervenzelluntergang zu verringern (Jacobs et al. 2000, Comi et al. 2001, Oberwahrenbrock et al. 2013). Neben Veränderungen im motorischen, sensorischen und kognitiven (Bellmann-Strobl et al. 2009, Urbanek et al. 2010, Weinges-Evers et al. 2010) Bereich treten auch Einschränkungen im visuellen System (McDonald & Barnes 1992, Fisher et al. 2006) auf. Diese können sich in teils reversiblen Gesichtsfelddefekten, häufig mit Zentralskotom, Visusminderung, Minderung der Kontrastempfindlichkeit (KE), Farbsinnstörungen oder Störungen der Bewegungsperezeption äußern. Dass sich eine Einschränkung der KE auf die Lebensqualität von MS-Erkrankten auswirkt, konnte kürzlich in einer Studie von Schinzel et al. (2014) gezeigt werden. Dadurch konnte die Bedeutung der KE-Minderung bei MS-Erkrankten noch einmal deutlich hervorgehoben werden. Die hohe Bedeutung der visuellen Funktion konnte auch durch eine Studie von Heesen et al. (2008) gezeigt werden. Mit Hilfe eines Fragebogens sollten MS-

Patienten verschiedene Körperfunktionen (z.B. Gangbild, visuelle Funktion, Merkfähigkeit, Sprache, Stimmung) entsprechend ihrer individuellen Bedeutung wichten. Hierbei zeigte sich die größte Bedeutung für das Gangbild und die visuelle Funktion (Heesen et al. 2008).

Zahlreiche Studien konnten mittels OCT nicht nur eine Abnahme der Retinadicke, speziell der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) (Fisher et al. 2006, Noval et al. 2006, Naismith et al. 2009, Petzold et al. 2010, Bock et al. 2010b, Brandt et al. 2011, Oberwahrenbrock et al. 2012) und Ganglienzellschicht (GCL) (Walter et al. 2012) bei MS zeigen, sondern auch Korrelationen zwischen Magnetresonanztomografie- (MRT) und OCT-Ergebnissen herstellen (Gordon-Lipkin et al. 2007, Grazioli et al. 2008). So konnte beispielsweise eine Atrophie der grauen und weißen Substanz im Gehirn mit einer RNFL- (Dörr et al. 2011) und GCL-Minderung assoziiert werden (Zimmermann et al. 2013). Des Weiteren gelang der Nachweis einer direkten Korrelation zwischen verminderter RNFL und Untergang der weißen Substanz in Balken und Sehstrahlung (Scheel et al. 2014, Sinnecker et al. 2015) sowie die Korrelation verminderter RNFL und metabolischen Veränderungen im visuellen Kortex (Pfueller et al. 2011).

Nach aktueller Studienlage ist auch ein Zusammenhang zwischen verringerter Netzhautschichtdicke und KE-Abnahme bekannt (Bock et al. 2012). In den genannten Studien erfolgte schwerpunktmäßig die Betrachtung der inneren Netzhautschichten (RNFL, GCL).

Ziel dieser Promotionsschrift ist die Untersuchung aller Netzhautschichten und Beurteilung von Veränderungen innerhalb einzelner Schichten und möglicher Korrelationen zur veränderten KE bei MS.

1.1 Multiple Sklerose

1.1.1 Pathologie und Ätiologie

Pathologie

Bei MS kommt es zur Zerstörung der Myelinscheiden im Zentralen Nervensystem (ZNS), axonaler Schädigung und reaktiver Gliose. Myelinscheiden sind lipidreiche Biomembranen, welche die einzelnen Axone eines Nervs umgeben und ihn damit elektrisch isolieren. Myelin wird durch körpereigene Zellen gebildet, im ZNS durch die Oligodendrozyten und im Peripheren Nervensystem (PNS) durch Schwann'sche Zellen. Gehen die Myelinscheiden durch eine fehlgeleitete Aktivierung von T-Zellen zugrunde, kommt es zu einer gestörten Erregungsleitung,

was sich in den meisten Fällen als eine Verlangsamung oder sogar als kompletter Leitungsblock zeigt. Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass eine neuroaxonale Schädigung ein Zeichen der späten Krankheitsphase sei. Inzwischen konnte jedoch nachgewiesen werden, dass bereits zu Beginn der Erkrankung im Rahmen eines akut entzündlichen Geschehens eine axonale Schädigung erfolgt (Ferguson et al. 1997). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es sowohl zu Demyelinisierung, als auch Remyelinisierung (Prineas et al. 1993). Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist unklar, warum trotz frühzeitiger Remyelinisierungsreaktion in späten Krankheitsstadien viele Läsionen ohne Remyelinisierung gefunden werden (Goldschmidt et al. 2009). Im ZNS stellt man die weiße Substanz (Substantia alba) der grauen Substanz (Substantia grisea) gegenüber, hierbei umfasst die graue Substanz die Nervenzellkörper, Dendriten, unmyelinisierten Axone und Blutgefäße, wohingegen die weiße Substanz durch die mit Myelin ummantelten Axone gebildet wird. Entgegen der ursprünglichen Meinung, dass MS eine Erkrankung der weißen Substanz sei, weiß man seit mehreren Jahren, dass die graue Substanz ebenfalls betroffen ist (Lumsden 1951, Brownell & Hughes 1962). Bereits vor einigen Jahren gelang der Nachweis von Atrophie der weißen und grauen Substanz (Chard et al. 2002) durch MRT-Untersuchungen des Kortex (Sailer et al. 2003). Mittlerweile ist es unstrittig, dass die graue und weiße Substanz gleichermaßen betroffen sind. Zumal sich viele Pathologien bzw. das klinische Beschwerdebild nicht hinreichend mit Läsionen der weißen Substanz erklären lassen. Deutlich zeigen sich hingegen Korrelationen der Pathologien und kognitiven Veränderungen mit kortikalen Läsionen (Kutzelnigg et al. 2005, Filippi et al. 2012, Messina & Patti 2014, Sinnecker et al. 2012). Im Fall der grauen Substanz kommt es zu Entzündungsherden im Kortex von Klein- und Großhirn, in den Basalganglien, aber auch im Hirnstamm (Cifelli et al. 2002).

Ätiologie

Bis heute ist die Entstehung der MS nicht eindeutig geklärt. Man geht auf Grund von verschiedenen Hinweisen von einer multifaktoriellen Genese aus. Hierbei werden folgende Punkte diskutiert: Alter, Konstitution, genetische Faktoren und Umwelteinflüsse (Belbasis et al. 2015). Diese Faktoren wirken gemeinschaftlich auf das Erkrankungsrisiko. Einflüsse genetischer Faktoren werden durch epidemiologische Beobachtungen und Familienstudien belegt (Olerup & Hillert 1991, Ebers et al. 1995, Noseworthy et al. 2000). Einige Volksgruppen sind seltener von MS betroffen als andere, hierbei zeigt sich insbesondere ein geografisches Nord-Süd-Gefälle, wobei Europa und Teile Nordamerikas, aber auch Australien besonders betroffen sind (Kurtzke 1993, Koch-Henriksen & Sorensen 2010). Familienstudien konnten zeigen, dass Verwandte

ersten Grades eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 3% haben, Verwandte 2. oder 3. Grades von etwa 1% (Compston & Coles 2008). Ist ein eineiiger Zwilling von MS betroffen, so beträgt das Erkrankungsrisiko des Anderen 25% - 35% (Willer et al. 2003, Compston & Coles 2008). Bisher war es nicht möglich, in Bezug auf MS, einen monogenen Vererbungsweg zu belegen. Allerdings konnte eine überzufällig häufige Assoziation bestimmter humaner Leukozytenantigene (HLA) bei MS-Erkrankten nachgewiesen werden (Olerup & Hillert 1991, Haines et al. 1996, Hafler et al. 2007, Korn 2008). Nach aktuellem Wissensstand wird die MS zu den T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen gezählt (Noseworthy et al. 2000, Korn 2008). Bei Autoimmunreaktionen richten sich körpereigene Immunzellen gegen gesunde Körperzellen. Im Fall von MS erlangen periphere T-Zellen die Fähigkeit, die Bluthirnschranke zu überwinden um im Gehirn Oligodendrozyten anzugreifen und zu zerstören. Dies löst eine Entzündungsreaktion und eine Kaskade von Mechanismen aus, die final in der Zerstörung der Myelinscheiden enden, was zu Entmarkungsherden mit neurologischen Ausfällen führt. Wodurch es genau zur Aktivierung der peripheren T-Zellen kommt ist aktuell noch unklar. Diskutiert werden verschiedene Umweltfaktoren, die derzeit Mittelpunkt zahlreicher Studien über MS sind (Ascherio & Munger 2007a + 2007b, Serafini et al. 2007, Riise et al. 2011, Döring & Paul & Dörr 2013). Neueste Studien befassen sich mit der Frage des Einflusses von Vitamin D auf die Manifestation und Aktivität der MS. Es konnte gezeigt werden, dass höhere Vitamin D-Spiegel mit einer geringeren Krankheitsaktivität bei bereits manifester MS einhergehen (Dörr et al. 2012, Dörr & Döring & Paul 2013, Behrens et al. 2015). Ein aktueller Überblick über diverse Studien zu umweltbedingten Risikofaktoren, wie Impfungen, Infektionen, Unfälle, Operationen und Grunderkrankungen, findet sich bei Belbasis et al. (2015). Es wird berichtet, dass sowohl Rauchen, als auch eine stattgehabte Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus eine Assoziation mit MS aufweisen (Ascherio & Munger 2007a + 2007b, Serafini et al. 2007).

1.1.2 Klinisches Krankheitsbild

Die MS ist die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des ZNS bei jungen Erwachsenen. Frauen sind dabei häufiger betroffen als Männer, das Verhältnis beträgt 3:1 (Alonso & Hernan 2008). Das erste Auftreten von Symptomen ist meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (Thompson et al. 1997, Ziemssen & Wilhelm & Ziemssen 2006, Grunwald et al. 2008) oft im Rahmen eines Schubes zu beobachten. In Deutschland gibt es derzeit etwa 120.000-150.000 betroffene Patienten (Ziemssen & Wilhelm & Ziemssen 2006). Nach Lublin & Reingold (1996) sowie Lublin et al. (2014) unterscheidet man zwischen verschiedenen Verlaufsformen der MS.

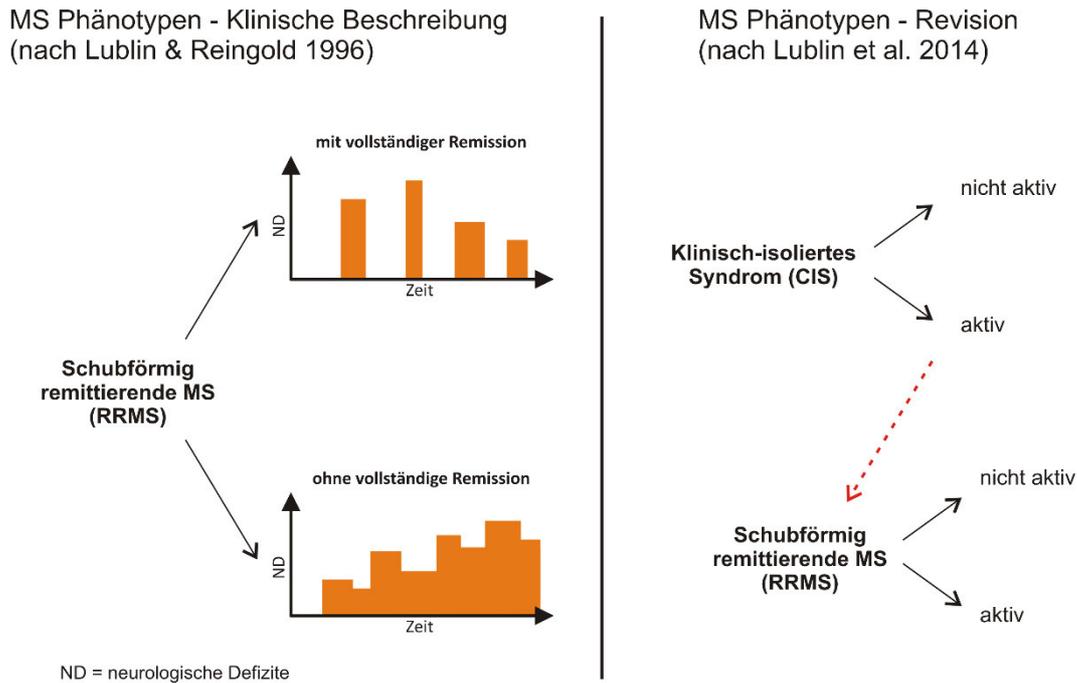


Abb. 1: Gegenüberstellung der Klassifizierungen des schubförmigen Verlaufs der Multiplen Sklerose (verändert nach Lublin & Reingold 1996 und Lublin et al. 2014)

Die bekannteste und auch häufigste Form ist die schubförmig remittierende MS (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS), bei der sich einzelne Schübe zeigen, die sich vollständig oder unvollständig zurückbilden (siehe Abb. 1). Unter einem Schub versteht man ein Hinzukommen eines neurologischen Ausfalls bzw. einer neurologischen Störung, welche subjektiv oder objektiv bestimmt werden kann (Poser et al. 1983). Er gilt nur dann als Schub, wenn die Symptome mehr als 24 Stunden anhalten und mindestens 30 Tage Abstand zu einem vorherigen Schub bestehen, zusätzlich darf das Auftreten der Symptome nicht durch das Uhthoff-Phänomen oder Infekte erklärbar sein (Ziemssen & Wilhelm & Ziemssen 2006). Unter dem Uhthoff-Phänomen versteht man die passagere neurologische Verschlechterung von Symptomen durch eine Erhöhung der Körpertemperatur bei Anstrengung oder Hitze.

In etwa 80 - 90% der Fälle beginnt eine MS mit einem schubförmig remittierenden Verlauf und geht dann in ca. 60 - 70% der Fälle, nach 10-15 Jahren Krankheitsdauer (nach 25 Jahren bis zu 90%), in die sekundäre progrediente Form (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) über (Weinshenker et al. 1989, Trojano et al. 2003). Bei der SPMS (siehe Abb. 2) zeigt sich eine stetig langsame Zunahme neurologischer Dysfunktionen, wobei im Verlauf ebenfalls Schübe auftreten können, die der allmählichen Verschlechterung aufgesetzt sein können. Kennzeichnend ist jedoch die systematische Verschlechterung zwischen den einzelnen Schüben. Als weitere Form unterscheidet man die primär progrediente MS (*primary progressive multiple sclerosis*,

PPMS; siehe Abb. 2). Diese verläuft mit einer schleichenden, irreversiblen Zunahme der neurologischen Defizite, der akzentuierte schnellere Verschlechterungen aufgesetzt sein können (Thompson et al. 1997, Ziemssen & Wilhelm & Ziemssen 2006). Charakteristisch für die primär progrediente Form der MS ist ein Ausbruch der Krankheit im höheren Alter, etwa um das 40. Lebensjahr, sowie ein verändertes Geschlechterverhältnis Männer zu Frauen von 1:1 (Miller & Leary 2007). Seit der Revision durch Lublin et al. (2014) unterteilt man die MS-Phänotypen der progredienten Verlaufsformen (SPMS und PPMS) in aktiv und nicht aktiv sowie Formen mit und ohne Progression (Abb. 2). Aktivität zeichnet sich durch das Vorhandensein von Schüben und/oder Aktivität in der MR-Bildgebung (neue oder zunehmende Läsionen, jährliche MRTs empfohlen) aus. Progression kann durch eine klinische Verschlechterung mit Hilfe von Bewertungsskalen wie Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen werden. Die ursprünglich als eigene Verlaufsform angesehene progressive remittierende MS (*progressive relapsing multiple sclerosis*, PRMS) (Miller & Leary 2007) wird nun durch die detailliertere Subklassifikation der progredienten Verlaufsformen in diese integriert. Auch das klinisch isolierte Syndrom (CIS) wurde in die überarbeitete Klassifikation mit aufgenommen und wird in aktiv und nicht aktiv unterschieden (siehe Abb. 1). Tritt das CIS aktiv auf und erfüllt zusätzlich die Diagnosekriterien für MS, so führt dies zur Einordnung als RRMS.

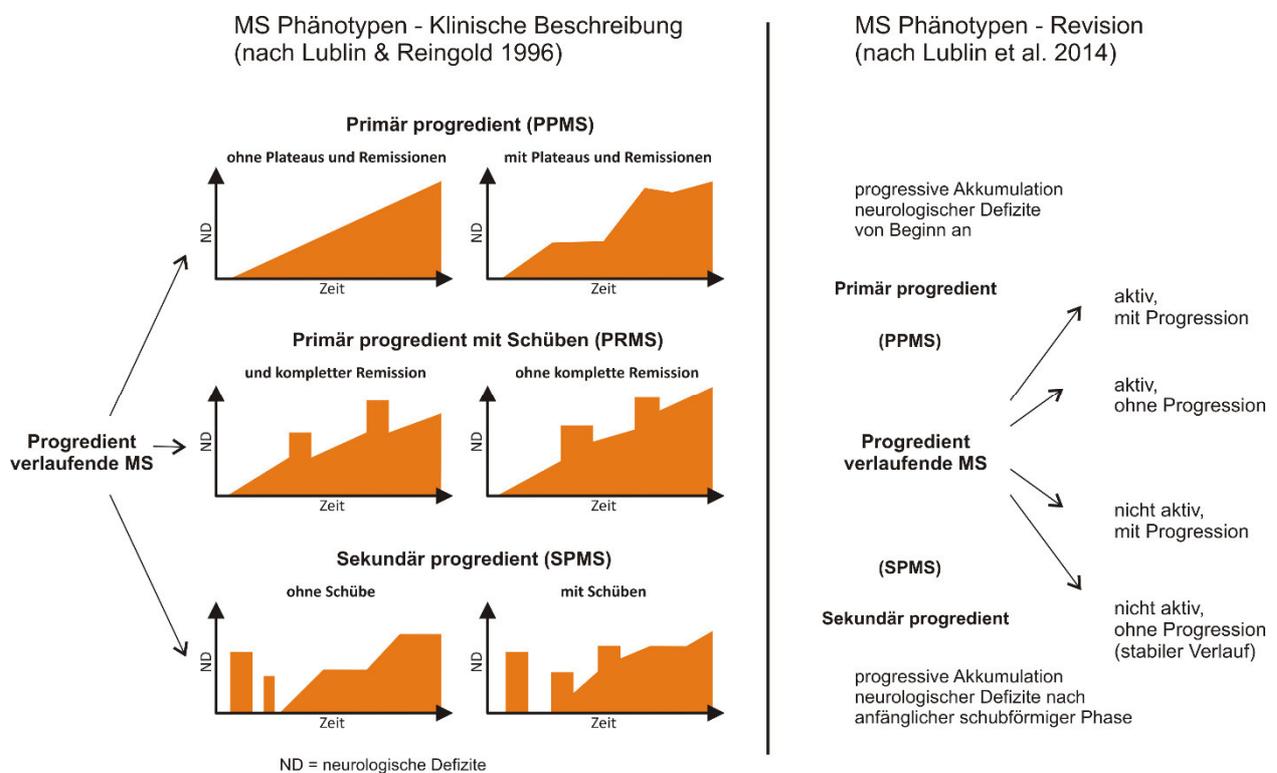


Abb. 2: Gegenüberstellung der Klassifizierungen des progredienten Verlaufs der Multiplen Sklerose (verändert nach Lublin & Reingold 1996 und Lublin et al. 2014)

Als Erstsymptome der MS werden Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen, motorische Störungen und Fatigue (Kos et al. 2008, Compston & Coles 2008, Paul & Veauthier 2012, Finke et al. 2012, Finke et al. 2015) beobachtet, welche oft als klinisch isolierte Symptome auftreten (Grunwald et al. 2008). Sehstörungen, welche sich in Verschwommen-, Schleier- oder Nebelsehen äußern, sind auf eine Neuritis nervi optici (ON) zurück zu führen. Auftretende Sensibilitätsstörungen werden als unspezifische Parästhesien, wie Kribbeln, Ameisenlaufen oder Pelzigkeitsgefühl in den Armen und/oder Beinen, beschrieben (Ziemssen & Wilhelm & Ziemssen 2006). Oft zeigt sich ein Verlust des Vibrationsempfindens (Miller & Leary 2007). Motorische Störungen zeigen sich vor allem in vorzeitiger Ermüdbarkeit der Beine sowie Gangstörungen im Sinne einer Paraspastik und/oder Ataxie. Fatigue lässt sich in eine motorische und mentale Komponente unterteilen und beschreibt Symptome wie unkontrollierbare Erschöpfung, Ermüdung, Energiemangel und Schlafstörungen (Kos et al. 2008, Veauthier & Paul 2012, Veauthier et al. 2013, Veauthier & Paul 2014, Veauthier et al. 2015), die sich erheblich auf die Lebensqualität des Betroffenen auswirken können.

In den meisten Fällen bildet sich die initiale Symptomatik rasch und vollständig zurück, allerdings sind auch Teilremissionen möglich. Spätere Schübe zeigen oft einen unvorhersehbaren Verlauf mit erheblichen neurologischen Ausfällen/Beeinträchtigungen, welche unter Umständen nicht reversibel sind. Neurologische Beeinträchtigungen können sein: Miktionsstörungen, Intensionstremor, Nystagmus, Trigemimusneuralgien, epileptische Anfälle, Schwindelanfälle, Dysarthrien, Lähmungen, Muskelschwäche, psychische Veränderungen (z.B. Auftreten einer Depression) und Schmerzen (Kesselring & Beer 2005). MS zeigt eine Vielzahl von Symptomen, deren Entstehung vor allem von der Lokalisation und dem Ausmaß der Entmarkungsherde abhängt.

Es gibt einige Sonderformen der MS. Hierzu gehören die Marburg-Krankheit, die Baló-Krankheit und die Schilder-Krankheit, wobei die Marburg-Krankheit (Erstbeschreiber Marburg 1906) die maligne Form der MS darstellt, die binnen weniger Wochen nach dem Ausbruch zum Tod führt. Auch die Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom) wurde ursprünglich für eine Sonderform der MS gehalten, heute ist bekannt, dass es sich dabei um eine eigenständige neuroimmunologische Erkrankung handelt (Jarius & Wildemann & Paul 2014, Hertwig et al. 2015, Kister & Paul 2015, Bennett et al. 2015).

1.1.3 Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose

Diagnostik

Bereits im frühen 20. Jahrhundert wurde die Bedeutung der Lumbalpunktion zur Diagnostik erkannt. Auch im Fall von MS zeigt die Untersuchung von Liquor eine Veränderung (Schönfeld 1919). Inzwischen ist die Liquoruntersuchung Teil der klassischen Diagnostik für MS (Ziemssen & Wilhelm & Ziemssen 2006). Einen Liquorbefund, der MS-spezifisch ist, gibt es allerdings nicht. Die Untersuchung kann lediglich zeigen, ob es sich um eine chronisch-entzündliche Nervenerkrankung handelt. So kommen beispielsweise die oligoklonalen Immunglobuline (Banden), die in 90% der Fälle bei bereits gesicherter MS nachweisbar sind (Compston & Coles 2008), auch bei Erkrankungen wie Syphilis (Neuroloues), Neuroborreliose oder Meningitis vor. Der bedeutendste Parameter für die Diagnosestellung MS ist die Magnetresonanztomografie (MRT) (Hohlfeld & Toyka 2011, Kober et al. 2012). Mit ihrer Hilfe steht eine sehr sensitive Methode zur Darstellung der Läsionen im Bereich des Nervensystems zur Verfügung. Die typischen MS-Läsionen zeigen sich im T2-gewichteten Bild als hyperintense Struktur, also mit einer hohen Signalintensität (McDonald et al. 2001, Polman 2005). In der T1-Wichtung hingegen zeigen sich die Läsionen von hypointenser Intensität (Polman et al. 2011). Mit Hilfe von Kontrastmitteln (z.B. Gadolinium) können akute entzündliche Läsionen umfassender beurteilt werden, da Gebiete, die eine Schrankenstörung aufweisen, Kontrastmittel vermehrt aufnehmen. Allerdings sind die im MRT dargestellten Läsionen nicht spezifisch für MS (Kober et al. 2012).

Durch die Demyelinisierung der Nervenfasern können auch elektrophysiologisch Veränderungen bei MS gemessen werden. Bereits vor einigen Jahren gelang der Nachweis von veränderten visuell evozierten Potentialen (VEP) (Halliday & McDonald & Mushin 1973, Paty et al. 1988) und somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP des N. tibialis) (Paty et al. 1988). VEPs werden über dem visuellen Kortex von der Schädeldecke abgeleitet, nachdem ein visueller Reiz in Form eines Schachbrettmusters dargeboten wurde. Während das Fehlen der Reizantwort für eine komplette axonale Schädigung spricht, deuten verzögerte Reizantworten auf Demyelinisierung hin (Compston & Coles 2008). Eine Abnahme der Amplitude im VEP korreliert mit Schweregrad der Optikusneuritis und Ausbreitung des Entzündungsbereiches (Galletta et al. 2015). Evozierte Potentiale haben den entscheidenden Vorteil, dass es möglich ist, Auskunft über Störungen in der Erregungsleitung bestimmter Nervenbahnen zu geben, bevor der Patient diese wahrnimmt (Compston & Coles 2008).

Da keines der oben genannten Verfahren MS-spezifische Ergebnisse aufweisen kann, ist die Diagnose von MS in Zusammenschau aller Befunde und als Ausschlussdiagnose zu stellen. Zu berücksichtigen ist hierbei auch die Anamnese, bei der unter anderem Bewertungsskalen wie Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983) oder Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Fischer et al. 1999) erhoben werden sollten. Durch die Einführung standardisierter Kriterien erfolgte eine Erleichterung der Diagnosestellung: stützte man sich zunächst auf die Anamnese und die klinische Symptomatik (Schuhmacker (1965) - und Rose-Kriterien (1976)) der Erkrankung, so wurden 1983 durch Poser et al. erstmalig auch Befunde wie Liquor- und Labordiagnostik, Bildgebung und evozierte Potentiale mit einbezogen. Seit der Einführung der McDonald-Kriterien 2001 (McDonald et al. 2001) und ihrer Revision 2005 und 2010 (Polman et al. 2005, Polman et al. 2011) werden schwerpunktmäßig Bildgebung (MRT) und zusätzlich die Häufigkeit von auftretenden Krankheitsschüben sowie das Vorhandensein oligoklonaler Immunglobuline (Banden) betrachtet.

Therapie

Eine kausale oder protektive Therapie zur Behandlung der MS ist nicht bekannt. Wichtig ist die Behandlung der neurologischen Symptome (z.B. Gangstörungen, Blasenschwäche), aber auch die Behandlung der Symptome im akuten Schub und die Verhinderung des Auftretens neuer Schübe bzw. die Verlängerung der Zeitabstände zwischen einzelnen Schüben. MS-Patienten profitieren von einer frühzeitigen Behandlung (Morris & Yiannikas 2012, Dörr & Paul 2015). Bedeutend für den Patienten ist die Erhaltung seiner Unabhängigkeit bzw. die Erhaltung bestehender Funktionen, sodass auch physio- und ergotherapeutisch interveniert werden sollte.

Die Therapie im akuten Schub erfolgt mit hochdosierten Steroiden, z.B. 1000 mg Methylprednisolon täglich, über 3-5 Tage als Infusion (Milligan & Newcombe & Compston 1987, Balcer 2006). Wegen Nebenwirkungen, wie Anaphylaxie oder Elektrolytstörungen, sollte die Ersttherapie immer stationär zur Überwachung des Patienten erfolgen (Havla & Kumpfel & Hohlfeld 2012). Danach kann im Bedarfsfall eine orale Ausschleichdosierung über zwei Wochen angeschlossen werden. In einer kürzlich erschienen Studie konnte die ebenfalls gute Wirksamkeit einer oralen Applikation gezeigt werden (Le Page et al. 2015). Zu beachten ist hierbei die Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, Blutzuckerentgleisungen und Thrombosen. Bei ungenügender Besserung ist eine erneute Stoßtherapie mit Methylprednisolon möglich (Oliveri et al. 1998).

Nach der Leitlinie: „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“ von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN 2014) stehen aktuell folgende Substanzen zur verlaufsmodifizierenden Therapie zur Verfügung: Interferon-beta (IFN-beta), Glatirameracetat (GLAT), Dimethylfumarat, Teriflunomid, Fingolimod, monoklonale Antikörper (Alemtuzumab, Natalizumab) und Chemotherapeutika wie Mitoxantron (Paul & Ruprecht 2015). Es ist schwierig die Wirksamkeit einer Immunmodulation vorherzusagen, Gleiches gilt für die Therapieumstellung. Das kürzlich veröffentlichte „Multiple Sclerosis Decision Model“, das neben klinischen Parametern auch MRT, Kognition, Fatigue, Depression und die allgemeine Lebensqualität berücksichtigt (Stangel et al. 2013), könnte eine wichtige Entscheidungshilfe bei Therapie und Therapieumstellung darstellen.

Die Therapieentscheidung bezüglich des Medikamentes richtet sich in erster Linie nach der Verlaufsform der Erkrankung. Im Fall von RRMS wird die Verlaufsform zusätzlich in mild/moderat oder (hoch-)aktiv unterschieden. Als Mittel der ersten Wahl stehen für die milde/moderate Verlaufsform der RRMS Dimethylfumarat, GLAT, IFN-beta und Teriflunomid zur Verfügung. Des Weiteren ist Azathioprin als Reservepräparat zu nennen. Für die aktive Verlaufsform der RRMS eignen sich Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab als Mittel der ersten Wahl. Mittel der zweiten Wahl sind Mitoxantron und Cyclophosphamid, wobei Cyclophosphamid nur für den bedrohlichen Verlauf in ausgewiesenen Zentren angewandt werden sollte. Patienten mit CIS-Diagnose sind mit IFN-beta oder GLAT zu behandeln. Bei SPMS richtet sich die Medikamentenwahl nach Vorhandensein von aufgesetzten Schüben. Sind keine aufgesetzten Schübe vorhanden, so kommen Mitoxantron, sowie Cyclophosphamid (in Ausnahmefällen (s.o.) in Frage. Sind bei SPMS hingegen aufgesetzte Schübe vorhanden, ist die Therapie auch mit INF-beta möglich.

Sowohl IFN-beta als auch GLAT stehen in parenteraler Applikationsform zur Verfügung und wurden in Studien auf ihre Wirksamkeit bei intrathekaler, subkutaner, intramuskulärer und oraler Applikation untersucht (Jacobs et al. 1981, Munafo et al. 1998, Polman et al. 2003). Die intrathekale Applikation ist mittlerweile obsolet. Bezüglich subkutaner und intramuskulärer Applikation konnte bezüglich IFN kein Unterschied herausgearbeitet werden (Munafo et al. 1998). Lediglich die orale Applikation zeigt keine Wirksamkeit im Sinne von Schubfrequenzreduzierung und Senkung der Krankheitsaktivität (Polman et al. 2003).

Aus bisher ungeklärter Ursache bilden einige Patienten, die mit IFN-beta behandelt werden, neutralisierende Antikörper (NAK) gegen das Medikament, wodurch dieses unwirksam wird. Sind neutralisierende Antikörper nachweisbar, sollte die Therapie umgestellt werden.

Zu den monoklonalen Antikörpern gehören Natalizumab und Alemtuzumab. Auch die monoklonalen Antikörper senken die Schubratenfrequenz signifikant, im Falle von Natalizumab um bis zu 70% (Polman et al. 2006), Alemtuzumab sogar 74% (Coles et al. 2008) und wirken mindernd auf die Entzündungsaktivität (Coles et al. 1999). Auf Grund einiger Todesfälle unter Natalizumab durch progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), wurde das Medikament kurzzeitig vom Markt genommen und erneut geprüft. Hierbei konnte ein Zusammenhang zwischen dem JC-Virus (JC-Polyomavirus) und der Ausbildung von PML nachgewiesen werden (Plavina et al. 2014). Auch ein Therapiebeginn mit Alemtuzumab sollte gut abgewogen werden, da es unter Anwendung zu einer drastischen Reduktion von T- und B-Lymphozyten kommt. Hierdurch sind sekundäre Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse oder (Neben-) Niere möglich, welche unerkannt und unbehandelt zum Tod führen können, beispielsweise die Immuntrombozytopenische Purpura (ITP). Eine regelmäßige Kontrolle von Blutbild-, Leber- und Urinwerten ist unter Therapie für die ersten 48 Monate dringend empfohlen. Den Immunmodulatoren Dimethylfumarat und Teriflunomid (O'Connor et al. 2011, Confavreux et al. 2014) konnte eine über 30%ige Schubfrequenzreduktion, sowie eine Verringerung der MRT-Läsionen nachgewiesen werden. Bei beiden Präparaten steht die orale Applikation und gute Verträglichkeit im Vordergrund, dennoch sind Blut- und Urinkontrollen unter Therapie von entscheidender Bedeutung (Rosenkranz & Novas & Terborg 2015). Wichtig ist die Kontrolle der Leuko- und Lymphozyten im Blut, da unter einer Therapie mit Dimethylfumarat Fälle von PML auftraten. Zu den Immuntherapeutika gehören: Fingolimod, Mitoxantron und Azathioprin. Auch Fingolimod beeinflusst Schubfrequenz und MRT-Veränderungen positiv. Allerdings zeigt Fingolimod deutliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen, sodass eine primäre Einstellung unter EKG-Monitoring erfolgen sollte. Weiterhin war eine Erhöhung der Serumtransaminasen zu verzeichnen, sodass auch hier regelmäßige Blutkontrollen anzuraten sind. Bis zu 1% der Patienten verzeichnen Makulaödeme, vor allem bei konkomitantem Diabetes mellitus oder Uveitis in der Vorgeschichte (Dinkin & Paul 2013, Nolan & Gelfand & Green 2013, Li et al. 2014). Mittlerweile hat Mitoxantron auf Grund anderer zur Verfügung stehender Präparate seine Bedeutung nahezu verloren, da es u. a. eine hohe Kardiotoxizität sowie ein erhöhtes Risiko für Leukämien aufweist (Cotte et al. 2009, Dörr et al. 2009, Paul et al. 2009, Stroet et al. 2012). Nach den Empfehlungen der DGN (2014) steht

Azathioprin als Reservepräparat zur Verfügung, welches jedoch auf Grund erheblicher Nebenwirkungen (z.B. Entwicklung eines Non-Hodgin-Lymphoms) nur bei Nichtansprechen erstgenannter Substanzen oder bei Erreichen eines stabilen Verlaufes zum Einsatz kommen sollte.

Derzeit in Erforschung befinden, sich Ocrelizumab und Daclizumab, ebenfalls monoklonale Antikörper, die beide vielversprechende Ergebnisse innerhalb der Phase II der Arzneimittelstudie aufwiesen (Oh & Connor 2015).

1.2 Auge, Netzhaut und Multiple Sklerose

1.2.1 Anatomie von Auge und Netzhaut

Zum Auge gehören der Augapfel, die Augenlider, der Tränenapparat und die äußeren Augenmuskeln. Der menschliche Augapfel (Bulbus oculi) liegt als eines unserer Sinnesorgane geschützt und von Fettgewebe umgeben in der Orbita, einem knöchernen Hohlraum im Schädel. Die Funktion des Auges ist die Wahrnehmung von optischen Eindrücken und mit Hilfe des Gehirns die Verarbeitung dieser Eindrücke zu (bewegten) Bildern. Der Bulbus oculi hat in etwa die Form einer Kugel und ist von drei Schichten umgeben. Das sind von außen nach innen die Leder-, die Ader- und die Netzhaut. Der Sehnerv (II. Hirnnerv), welcher als Teil des Gehirns zählt, mündet am hinteren Pol in das Auge. Dies ist die Stelle des blinden Flecks, an der sich keine Zapfen oder Stäbchen befinden, mit denen eine Wahrnehmung möglich ist. Temporal des Sehnervs befindet sich die sogenannte Makula, die Stelle des schärfsten Sehens. Hier findet sich die dichteste Zapfenanzahl (Curcio et al. 1987 & 1990). Die Netzhaut ist die innerste Schicht des Auges und verfügt über drei Arten von lichtempfindlichen Zellen, auch Photorezeptoren genannt, die Stäbchen, die Zapfen und die photosensitiven Ganglienzellen (Freedman et al. 1999, Lucas & Douglas & Foster 2001, Gooley et al. 2001, Hattar et al. 2002). Etwa 110-125 Millionen Stäbchen (Curcio et al. 1990) befinden sich in unserer peripheren Netzhaut, wodurch das skotopische Sehen ermöglicht wird. Stäbchen sind etwa 500 Mal lightsensibler als Zapfen. Die Zapfen hingegen, etwa 6 - 7 Millionen befinden sich nur im Zentrum (Makula) der Netzhaut (Curcio et al. 1990). Sie ermöglichen das photopische Sehen und die Farbwahrnehmung. Die photosensitiven Ganglienzellen sind eine 1-3%ige Subpopulation der Ganglienzellen. Ihre Hauptaufgaben liegen im Bereich der zirkadianen Rhythmik (Freedman et al. 1999) und Regulation der Pupillengröße (Lucas & Douglas & Foster 2001, McDougal & Gamlin 2010).

Die Netzhaut kann in folgende Schichten und Membranen eingeteilt werden; diese sind hier von innen nach außen aufgeführt (Abb. 3):

- innere Grenzmembran (ILM = internal limiting membrane)
- Nervenfaserschicht (RNFL = retinal nerve fiber layer)
- Ganglienzellschicht (GCL = ganglion cell layer)
- innere plexiforme Schicht (IPL = inner plexiforme layer)
- innere Körnerzellschicht (INL = inner nuclear layer)
- äußere plexiforme Schicht (OPL = outer plexiform layer)
- äußere Körnerzellschicht (ONL = outer nuclear layer)
- äußere Grenzmembran (ELM = external limiting membrane)
- Grenzschicht zwischen innerem und äußerem Segment der Stäbchen und Zapfen (ISOS = inner segment outer segment)
- retinale Pigmentepithel (RPE = retinal pigment epithelium) und die
- Bruch-Membran (BM = Bruch's membrane).

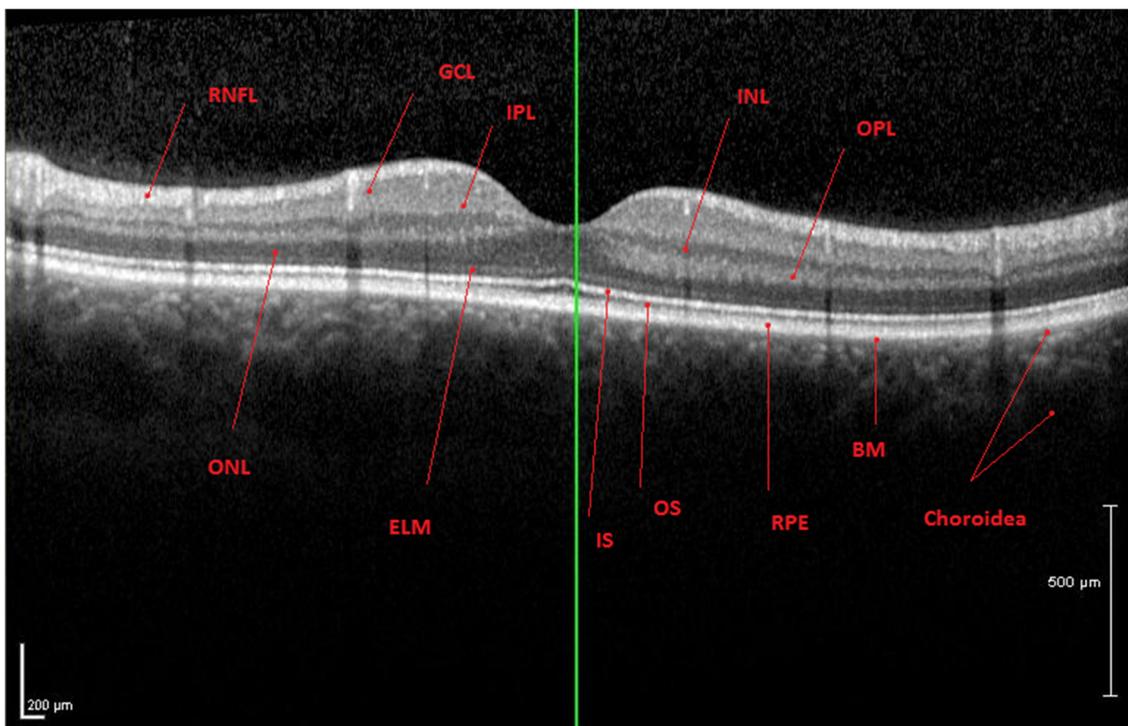


Abb. 3: OCT B-Scan, Beschriftung der einzelnen Netzhautschichten

Betrachtet man die oben genannten Netzhautschichten histologisch, so sind diese jeweils aus verschiedenen Zelltypen bzw. Teilen davon aufgebaut (Abb. 4). Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts wurde u. a. durch Müller, Purkinje und Schultze die Histologie der Netzhaut umfassend beschrieben. In einem Review fassten Wässle und Boycott 1991 die

Strukturbeziehungen der einzelnen Schichten zusammen. Die ILM besteht aus Kollagenfasern, und ist als Abgrenzungsschicht zu betrachten. Sie bildet eine Barriere zwischen Glaskörper und neuronaler Netzhaut. In der unter der ILM liegenden RNFL befinden sich die unmyelinisierten Axone der Ganglienzellen. Alle Axone vereinigen sich zum N. opticus und erhalten hinter dem Bulbus ihre Myelinschicht. Die Zellkörper der Ganglienzellen befinden sich in der darunter liegenden Schicht, der GCL. In dieser Schicht lassen sich auch vereinzelt die Zellkörper von Amakrin- und Gliazellen finden. Die nachfolgende IPL wird durch die Axone der Bipolar- und Amakrinzellen sowie den Dendriten der Ganglienzellen gebildet. Die Zellkörper der Amakrin- und Bipolarzellen sowie die Zellkörper der Horizontal- und Müllerzellen finden sich in der darunter liegenden INL. Dendriten der Amakrin- und Bipolarzellen bilden die OPL. Die ONL-Schicht beinhaltet die Zellkörper der Photorezeptoren.

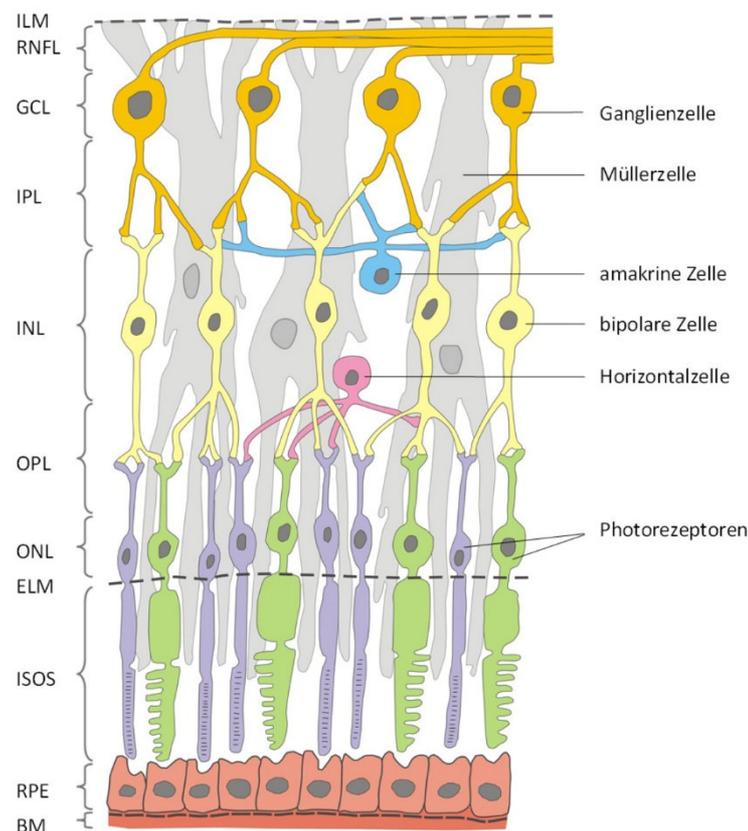


Abb. 4: Histologischer Aufbau der Netzhaut - angelehnt an Felten & Shetty (2009) und Lang (2004)

Als dünne Schicht zwischen den Zellkörpern und Zellfortsätzen der Photorezeptoren dient die ELM. Müllerzellen, als Gliastützzellen, verlaufen von der ILM senkrecht durch alle Netzhautschichten bis zur ELM. Der photoaktive Teil (ISOS) umfasst die stoffwechselreichen Kompartimente der Zapfen und Stäbchen (Photorezeptoren). Auf die Schicht der

Photorezeptoren folgt das RPE, welches aus einschichtigem Epithel mit Melanosomen besteht und u. a. der Lichtabschirmung und als Blut-Retina-Schranke dient. Abschließend gliedert sich die Bruchmembran an, die als Grenzmembran zwischen Netzhaut und Aderhaut fungiert. Fällt Licht in das Auge, muss dieses durch alle Schichten der Netzhaut wandern, um als Signal über den Nervus und Tractus opticus in die Corpora geniculata laterales und die Sehstrahlung zum visuellen Kortex zu gelangen.

Die Beurteilung der Netzhaut kann durch verschiedene Untersuchungstechniken erfolgen. Klassisch erfolgt die Betrachtung der Netzhaut via Funduskopie durch den Augenarzt. Auch die Fluoreszenzangiographie ermöglicht Aussagen zum Augenhintergrund bzw. der Netzhaut und ihrer Blutversorgung. Beide Untersuchungsmethoden liefern jedoch keine Aussage über die Dicke der Netzhaut sowie die Dicke einzelner Netzhautschichten, die im Folgenden von Bedeutung sein werden. Die Bestimmung der Netzhautdicke ist mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) möglich. Für den fovealen Bereich der Makula gilt eine Dicke von $150\mu\text{m} \pm 20\mu\text{m}$ und für die Peripherie eine Dicke von $230\mu\text{m} \pm 15\mu\text{m}$ als normal (Hee et al. 1995, Baomal 1999, Panozzo & Mercanti 2004). Göbel & Hartmann & Haigis (2001) fassten ihre OCT-Ergebnisse in ähnlicher Art und Weise zusammen. Für den fovealen Bereich werden Schichtdicken unter $100\mu\text{m}$ und über $190\mu\text{m}$ als pathologisch angesehen und außerhalb der Fovea gilt dies für Werte unter $200\mu\text{m}$ und über $300\mu\text{m}$.

1.2.2 Das Auge und Multiple Sklerose

Häufig führen Sehprobleme oder Augenbewegungsschmerzen den Betroffenen erstmalig zum Augenarzt (Petzold et al. 2014, Kuchenbecker & Blum & Paul 2015). Dieser kann unter Umständen eine Optikusneurits (ON) durch Funduskopie diagnostizieren, wenn entzündliche Herde am Sehnerveneintritt (Papille) sichtbar sind. In diesen Fällen erscheint die Papille ödematös, unscharf und vergrößert. Häufiger ist jedoch eine Retrobulbärneuritis, bei der das eigentliche Geschehen hinter dem Augapfel liegt, sodass der Augenarzt einen unauffälligen Ophthalmoskopiebefund erhebt. Die Gesichtsfeldausfälle, Augenbewegungsschmerz und gegebenenfalls ein positiver relativer afferenter Pupillenreflex (RAPD) mit Rotentsättigung sind dennoch diagnoseführend (Ziemssen & Wilhelm & Ziemssen 2006). Das klinische Beschwerdebild einer ON entwickelt sich innerhalb von 5 - 7 Tagen und verschwindet innerhalb von 2 - 3 Wochen (Galletta et al. 2015).

Oft führt eine ON zu einer Restitutio ad integrum, allerdings können Rezidive auftreten. Vielfache Rezidive können eine ausgeprägte Optikusatrophie bewirken, die zu permanenten Gesichtsfeldausfällen führt. Bereits 1918 wurde eine temporale Abblassung der Papille bei MS-Patienten beschrieben (Igersheimer 1918).

Auch im Verlauf des N. opticus hinter dem Auge (Chiasma optica, Tractus opticus oder der Sehstrahlung) kann es zu Entzündungen mit folgender Plaquebildung kommen. Sind der Nervus oculomotorius oder Nervus abduzens im Hirnstamm betroffen können Augenmuskelparesen mit daraus folgenden Doppelbildern auftreten (Ziemssen & Wilhelm & Ziemssen 2006).

1.3 Kontrastempfindlichkeit

1.3.1 Definition und Messmethoden

Als Kontrastsehen ist die Fähigkeit des visuellen Systems, unter bestimmten Voraussetzungen ein ausreichend großes Objekt von seinem Hintergrund unterscheiden zu können, definiert (Bach et al. 2008). Die KE liefert einen wichtigen Beitrag im visuellen System und dient zu großen Teilen der räumlichen Orientierung. Man unterscheidet die örtliche von der zeitlichen KE. Die örtliche KE beschreibt einen Leuchtdichteunterschied zwischen räumlich eng benachbarten Reizen, wohingegen die zeitliche KE einen Leuchtdichteunterschied in aufeinander folgenden Reizen beschreibt (Bach et al. 2008). Untersucht werden kann die örtliche KE beispielsweise mit FACT-Tafeln (Ginsburg 2003), Pelli-Robson-Tafeln (Pelli & Robson & Wilkins 1988), Low-Contrast-Bailey-Lovey-Tafeln und die im Kontext von MS am meisten verwendeten Sloan Charts (Balcer et al. 2003). Bereits veröffentlichte Studien konnten die Verwendung von FACT als praktikable und möglicherweise zuverlässige Methode zur KE-Bestimmung bei neurologischen Erkrankungen herausarbeiten (Bock et al. 2012). Als Ursachen für eine Minderung der KE kommen sowohl Augenerkrankungen wie Katarakt (Howes & Caelli & Mitchell 1982), Glaukom (Bassi & Galanis 1991) oder Sehnervenentzündungen, aber auch systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus (Howes & Caelli & Mitchell 1982), arterielle Hypertonie (Böckelmann & Lühke & Welters 2010) oder neurologische Erkrankungen, wie Multiple Sklerose in Frage.

1.3.2 Kontrastempfindlichkeit und Multiple Sklerose

Bereits 1977 wurde ein Zusammenhang zwischen MS und verminderter KE vermutet, da von MS betroffene Patienten trotz normaler Sehschärfe von Einschränkungen im Sinne von „Auswaschungen“ berichteten (Regan & Silver & Murray 1977). Vier Jahre später konnte dieser Zusammenhang validiert werden, wobei allerdings keine Spezifität dieser Veränderungen für MS herausgearbeitet werden konnte (Regan et al. 1981). Balcer et al. (2003) und auch Baier et al. (2005) beschrieben eine gute Messbarkeit der KE-Abnahme bei MS-Patienten und sprachen sich dafür aus, die Messung der KE in den MSFC-Test mit aufzunehmen. Besonders auffällig sind Einschränkungen des Kontrastsehens bei gut erhaltener Sehschärfe (Balcer & Frohman 2010), sodass die Bedeutung zur Erfassung von KE zunimmt, da die Testung sensitiver als die Visusbestimmung zu sein scheint. Einen Zusammenhang der KE-Abnahme bei MS-Patienten und deren Lebensqualität konnte durch Walter et al. (2012) gezeigt und jüngst durch Schinzel et al. (2014) bestätigt werden, was die Aufnahme dieses Parameters in den MSFC untermauert. Sowohl Bock et al. (2012) als auch Gelfand et al. (2012a) gelang es, einen Zusammenhang zwischen RNFL-Verdünnung, Abnahme des totalen Makulavolumens (TMV), gemessen mittels OCT, und verminderter KE bei MS nachzuweisen. Während in den meisten Fällen die Sehschärfe einige Wochen nach ON wieder angestiegen ist, blieben Farb- und Kontrasteinschränkungen sowie der Axonverlust bestehen (Fleishman et al. 1987, Toosy & Mason & Miller 2014).

1.4 Optische Kohärenztomografie

1.4.1 Definition und Funktionsprinzip der optischen Kohärenztomografie

Die OCT ist eine hochauflösende Untersuchungsmethode zur Darstellung von Gewebe. Es handelt sich um ein berührungsfreies, nicht invasives Verfahren, bei welchem mittels Licht die Entfernung unterschiedlicher Strukturen in einem zweidimensionalen Bild abgebildet wird (Huang et al. 1991). Mittlerweile ist auch die Darstellung dreidimensionaler Strukturen durch das Spectral-Domain-OCT möglich. Haupteinsatzgebiet der OCT war ursprünglich die Ophthalmologie zur Darstellung des hinteren Augenabschnitts, im Speziellen des Sehnervs und der Netzhaut (makulärer Bereich), aber inzwischen etabliert sie sich ebenso für Untersuchungen von Veränderungen bei MS-Patienten (Bock et al. 2010a + b, Bock & Paul & Dörr 2013).

Die Funktionsweise der OCT leitet sich aus der „Michelson-Interferometrie“ ab (Huang et al. 1991). Sie ist vergleichbar mit der Sonografie, allerdings werden hier anstelle von Schallwellen Lichtwellen verwendet (Chen et al. 2005). Diese Lichtwellen (820 nm) werden von einer Superlumineszenzdiode auf die Retina ausgesendet (Chen et al. 2005, Hoffmann 2012). Das ausgesandte Licht wird von den verschiedenen Schichten der Netzhaut unterschiedlich stark reflektiert. Strukturen, wie die Nervenfaserschicht, die Gefäße und das retinale Pigmentepithel zeigen sich hoch reflektiv, sensorische Netzhaut und Aderhaut dagegen mittelgradig reflektiv. Die OCT misst den Abstand der unterschiedlich streuenden Strukturen (Huang et al. 1991). Durch ein Interferometer können die unterschiedlich reflektierten Lichtimpulse zusammengeführt werden. Hierbei tritt das Phänomen der Interferenz auf. Ein Fotodetektor erkennt und misst die Interferenz, abschließend werden die Reflexionen des Gewebes in ein Bild umgewandelt (Huang et al. 1991). Durch die OCT können berührungslos und ohne Strahlenbelastung für den Patienten in-vivo-Schnittbilder von Geweben erzeugt werden.

Das Spectral-Domain-OCT (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Deutschland) ist der Nachfolger des Time-Domain-OCT und scannt mit einer deutlich höheren Geschwindigkeit, wodurch das Auftreten von Artefakten durch Augenbewegungen signifikant reduziert wird. Durch die höhere Scan-Geschwindigkeit ist es möglich, eine deutlich größere Anzahl an Datenmengen (Scans) zu erstellen und zu analysieren, sodass qualitativ hochwertigere Bilder entstehen. Zudem ist es möglich, Nachfolgeuntersuchungen (follow-ups) durchzuführen, welche durch eine verbesserte Auflösung kleinste Unterschiede deutlich machen und sich einfacher vergleichen lassen. Mit dem Spectral-Domain-OCT ist es möglich, dreidimensionale Querschnitte der Netzhaut anzufertigen und einzelne Strukturen, wie z.B. die RNFL (Chen et al. 2005, Hoffmann 2012) aussagekräftig zu beurteilen.

1.4.2 Optische Kohärenztomografie und Multiple Sklerose

Erste Erkenntnisse über cerebrale Veränderungen bei MS waren nur post mortem möglich (Hunt 1903, Dercum & Gordon 1905). Lediglich ophthalmologisch konnte bereits eine Beurteilung der Papille in vivo erfolgen (Hunt 1903). Erst durch die Entwicklung der Computertomografie (CT) und MRT konnten weitere Erkenntnisse gewonnen werden, so konnten Newcombe et al. (1991) zeigen, dass in vivo cerebrale MRT-Untersuchungen von MS-Erkrankten vergleichbar mit cerebralen post mortem erstellten MRT-Bildern von MS-Patienten sind.

In Bezug auf das Auge war eine Beurteilung einzelner Netzhautschichten nur ex vivo durch histopathologische Untersuchungen möglich. Hierbei konnten Kerrison & Flynn & Green (1994) eine Atrophie der RNFL und GCL an Augen von MS-Patienten nachweisen. Diese Atrophie zeigte sich am offensichtlichsten im papillomakulären Bündel und zeigte eine Korrelation mit der Atrophie des Sehnerven (Kerrison & Flynn & Green 1994).

In den frühen 90er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde schließlich eine in vivo Beurteilung des Auges und seiner Bestandteile durch die Einführung der OCT möglich. Dies ist besonders bedeutend für die Netzhaut und den Sehnerv, die einzigen Gebiete, in denen eine in vivo Betrachtung von Axonen möglich ist (Petzold et al. 2010).

Ursprünglich wurde die OCT zur reinen Makuladiagnostik, speziell zur besseren Beurteilung von Ödemen in diesem Bereich, entwickelt (Hoffmann 2012). Doch als Chen et al. (2006) histologische Schnitte der Retina von humanen Augen untersuchten und die einzelnen Schichten im histologischen Schnitt dem Schnittbild des OCTs gegenüberstellten, konnten alle Netzhautschichten im Histologiebild einer korrespondierenden Schicht im OCT-Bild zugeordnet werden. Bereits 1995 wurden von Hee et al. die Möglichkeiten, die die OCT bietet, diskutiert. Besonderes Augenmerk fanden zu diesem Zeitpunkt allerdings noch ophthalmologische Erkrankungen, wie Makulaödem, Makuladegeneration und Glaukom. Bereits vier Jahre später war die OCT-Diagnostik unter anderem um vitreomakuläre Traktionen, Makulaforamen, Retinoschisis, Retinopathia centralis serosa und subretinale Neovaskularisationen erweitert worden (Baumal 1999).

Erst in den letzten Jahren hat sich die OCT zu einer hochgradig sensitiven Methode zur Untersuchung von Neurodegenerationen bei MS weiterentwickelt (Petzold et al. 2010). Eine RNFL-Verdünnung im Falle von MS konnte erstmalig in einer Studie von Parisi et al. (1999) gezeigt werden. Hierzu wurden Augen mit und ohne ON bei an MS erkrankten Patienten mit gesunden Kontrollen verglichen. Hierbei zeigte sich im betroffenen Auge (ON) eine Reduktion der mittleren RNFL-Dicke um 46 % im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Beim nicht betroffenen Auge war es immerhin eine Reduktion der durchschnittlichen RNFL-Dicke um 28 % im Vergleich zu gesunden Augen. Eine Folgestudie von Trip et al. (2005) konnte eine RNFL-Verdünnung um 33 % am Auge mit ON bei MS im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufzeigen.

Costello et al. (2006) untersuchten den Zusammenhang zwischen RNFL-Verdünnung bei ON und Sehvermögen und kamen zu dem Schluss, dass die Bestimmung der RNFL-Schichtdicke

eine mögliche Aussage über die Erholung des Sehvermögens nach einer ON zulässt und verdünnte RNFL-Schichten mit eingeschränkter Sehfunktion korrelieren. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass axonaler Verlust bereits drei Monate nach dem Ereignis einer ON nachweisbar ist (Petzold et al. 2010). Den Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen und Funktionseinschränkungen konnten Noval et al. (2006) und Naismith et al. (2009) durch Korrelation von Visus (ermittelt durch Snellen-Charts) und RNFL-Schichtdickenmessung in der OCT herstellen. Die Frage nach Reproduzierbarkeit von RNFL-Messungen bei MS-Patienten konnte durch Cettomai et al. 2008 beantwortet werden. Sie konnten mit ihrer Studie sowohl eine gute Interrater-Reliabilität (zwischen verschiedenen Untersuchern) als auch eine gute Intrarater-Reliabilität (gleicher Untersucher) nachweisen.

In einer Studie, bei der 80 Augen von verstorbenen MS-Patienten sowohl histologisch als auch teilweise immunhistochemisch untersucht werden konnten, konnte ein Verlust der retinalen Ganglienzellen (GCL) mit einer Schrumpfung der verbleibenden Zellen sowie ein Neuronenverlust in der inneren Körnerschicht (INL) mit folgender Reduktion der Schichtdicke festgestellt werden (Green et al. 2010). Neueste Studien konnten diese Veränderungen auch in OCT-Schnittbildern zeigen (Saidha et al. 2011a). Teilweise zeigen sich diese Veränderungen der tieferliegenden Netzhautschichten bereits bei CIS-Patienten, hierbei deutlicher an Augen mit einer ON (Oberwahrenbrock et al. 2013). Walter et al. 2012 gelang der Nachweis eines Zusammenhang zwischen visueller Funktion und Verdünnung der GCL und IPL, abhängig vom Ereignis einer durchlebten ON. Ein Zusammenhang zwischen tiefer liegenden Netzhautschichten und visueller Beeinträchtigung konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Es darf bei MS-Patienten als etabliert angesehen werden, dass ein Zusammenhang zwischen mittels OCT darstellbaren morphologischen Veränderungen der Netzhaut und Funktionseinschränkungen im visuellen System besteht.

1.5 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, bei MS-Patienten alle Netzhautschichten mittels OCT zu quantifizieren und überdies zu prüfen, ob Veränderungen bestimmter Netzhautschichten mit der Einschränkung der KE korrelieren.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Kontrollen

Achtundzwanzig MS-Patienten wurden zufällig aus einer bereits bestehenden Gesamtdatenbank von siebenundneunzig Patienten des NCRC (Neurocure Clinical Research Center, Charité Berlin) ausgewählt. Untersuchungszeitraum war 2010 - 2012. Die Gesamtdatenbank enthielt erkrankte Patienten mit SPMS, RRMS und CIS, wobei in der untersuchten Gruppe die RRMS fünfundzwanzigmal, CIS zweimal und SPMS einmal vertreten war.

Ausschlusskriterien waren ophthalmologische Erkrankungen wie Glaukom, Katarakt, Z.n. ophthalmochirurgischen Eingriffen, wie z. B. Netzhautoperationen, Fehlsichtigkeiten größer als +/- 5 Dioptrien, aber auch internistische Erkrankungen, die eine ophthalmologische Beteiligung aufweisen können, wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. Die gesunde Kohorte besteht aus vierzehn Patienten, die ebenfalls zufällig aus der Datenbank des NCRC ausgewählt wurden und in Alter und Geschlecht der MS-Kohorte entsprachen.

2.2 Optische Kohärenztomografie

Alle Probanden und Patienten wurden in Miosis (nicht dilatierte Pupille) mit einem Spectral Domain OCT (Spectralis, Heidelberg-Explorer (Version 1.6.4.0), Heidelberg Engineering, Deutschland) untersucht. Es wurde ein Volumenscan der Makula (30° x 25°, 61 B-Scans, „High speed“ Modus, ART = 13) und ein Ringscan um die Austrittsstelle des Sehnervs (12°, „High resolution“ Modus, ART = 100) erstellt. Aus dem Ringscan wurde durch ein geräteinternes automatisches Segmentierungsverfahren die peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke (peripapillary retinal nerve fiber layer, p-RNFL) berechnet. Das totale Makulavolumen (TMV) wurde standardisiert gemäß ETDRS aus dem Volumenscan in einem Kreis mit 6 mm Durchmesser erhoben und umfasste alle Schichten von der inneren Grenzmembran bis zur Bruch-Membran. Das Akronym ETDRS bezieht sich auf eine multizentrisch durchgeführte Studie der frühen Behandlung der diabetischen Retinopathie („early treatment of diabetic retinopathy study“ = ETDRS).

2.3 Intraretinale Segmentierung

Der durch das Spectralis-OCT entstandene Volumen-Datensatz der Makula besteht aus 61 einzelnen Schnittbildern, so genannten B-Scans. Diese bilden in ihrer Gesamtheit ein dreidimensionales Bild der Netzhautstruktur (Abb. 5).

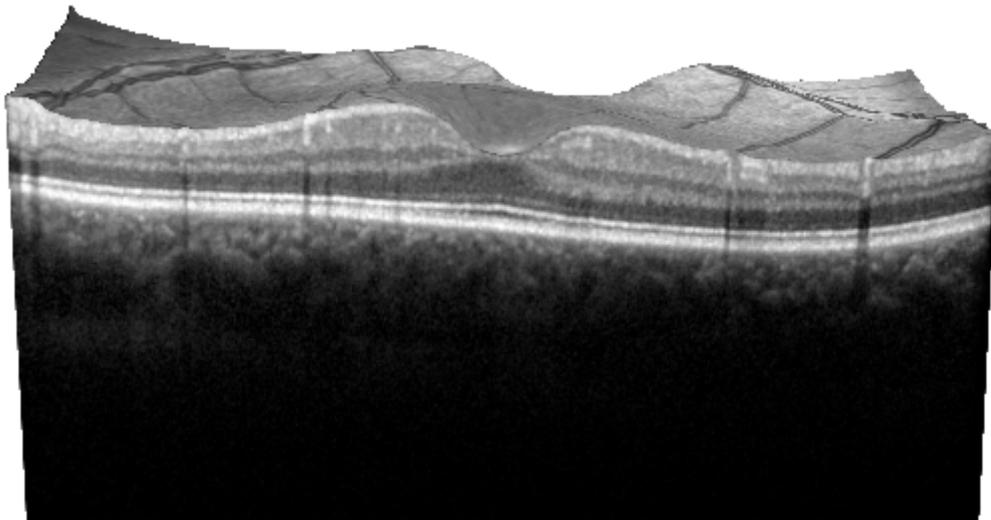


Abb. 5: Dreidimensionale Darstellung der Netzhaut (Spectralis, Heidelberg-Explorer (Version 1.6.4.0), Heidelberg Engineering, Deutschland)

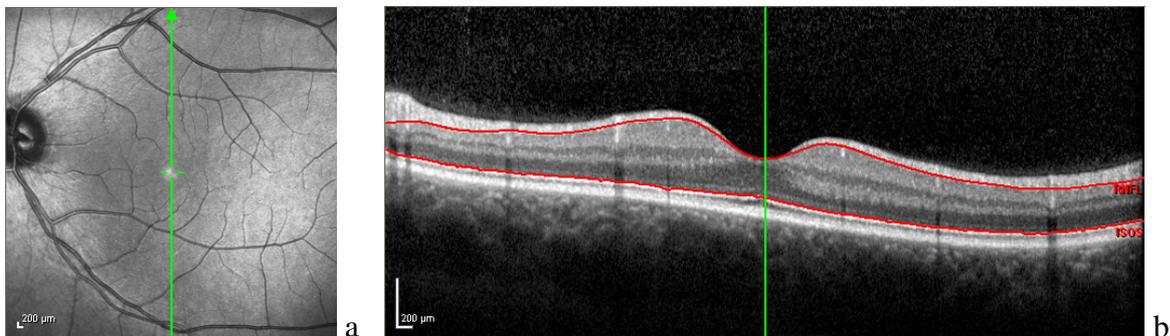


Abb. 6a,b: a) Zentraler B-Scan, b) Darstellung einzelner Grenzlinien (hier: RNFL + ISOS)

Zunächst wurden in allen B-Scans durch eine Beta-Software des Herstellers (Spectralis Viewing Module Version 5.5.0.5) folgende Grenzlinien segmentiert: ILM, RNFL, GCL, IPL, INL, OPL, ONL, ISOS und RPE. Hierdurch sind die Abgrenzung und Analyse der einzelnen Netzhautschichten voneinander möglich (Abb. 6b). Auf Grund von beobachteten Ungenauigkeiten innerhalb der automatischen Segmentierung (Abb. 7 gelbe Pfeile sowie Randgebiete des OCT-Scans), die z. B. durch Blutgefäße erzeugt werden können, erfolgte eine manuelle Nachbearbeitung.

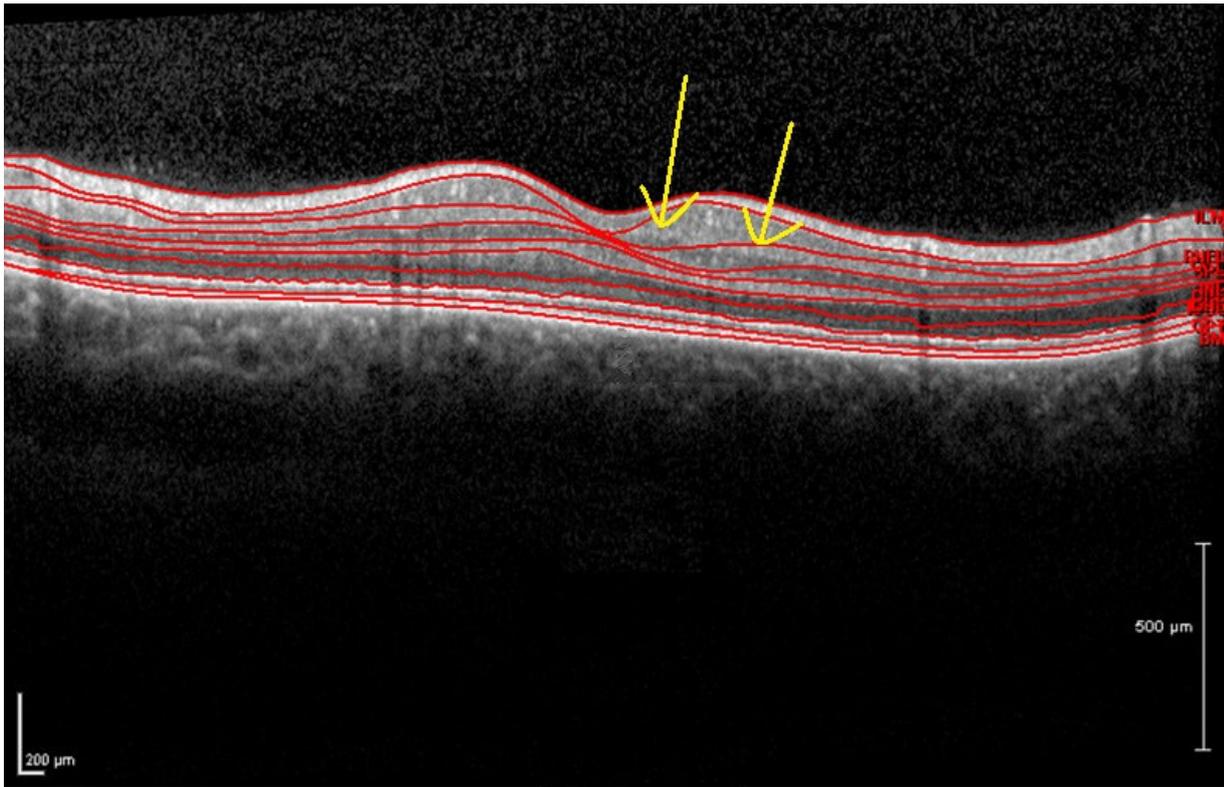


Abb. 7: Ungenauigkeiten der automatischen Segmentierung (gelbe Pfeile: hier exemplarisch GCL + IPL)

Um vom gesamten Volumenscan eine möglichst breite Fläche zu betrachten, wurde für die manuelle Segmentierung vom zentralen B-Scan durch die Fovea centralis (Abb. 6a) ausgehend jeder vierte B-Scan nach nasal und temporal bearbeitet, so dass pro Auge jeweils fünfzehn B-Scans (im Abstand von etwa 500 µm) in die Auswertung eingingen. Hierbei erfolgte die Kontrolle durch einen erfahrenen Anwender unter Berücksichtigung der OSCAR IB Kriterien (z.B. zentraler Scan, Bildqualität) (Tewarie et al. 2012, Schippling et al. 2015).

Die zur manuellen Segmentierung benötigte Beta-Software des Herstellers war in der Lage, die einzelnen Netzhautschichten mit ihren Grenzlinien über 230-fach zu vergrößern. Bei maximaler Vergrößerung entstand eine partielle Unschärfe, sodass entschieden wurde, in vorliegender Arbeit die Darstellung und manuelle Segmentierung der Grenzlinien einheitlich in 182-facher Vergrößerung (Abb. 8) zu bearbeiten. Bei fehlerhaftem Verlauf der Grenzlinie (grün) wurden die roten Punkte entsprechend der Graustufenunterscheidung angepasst bzw. interpoliert.

Zur Beurteilung der RNFL wurde die p-RNFL (aus dem peripapillären Ringscan) betrachtet, da eine Segmentierung und somit auch Beurteilung im Bereich der Fovea nicht möglich ist.

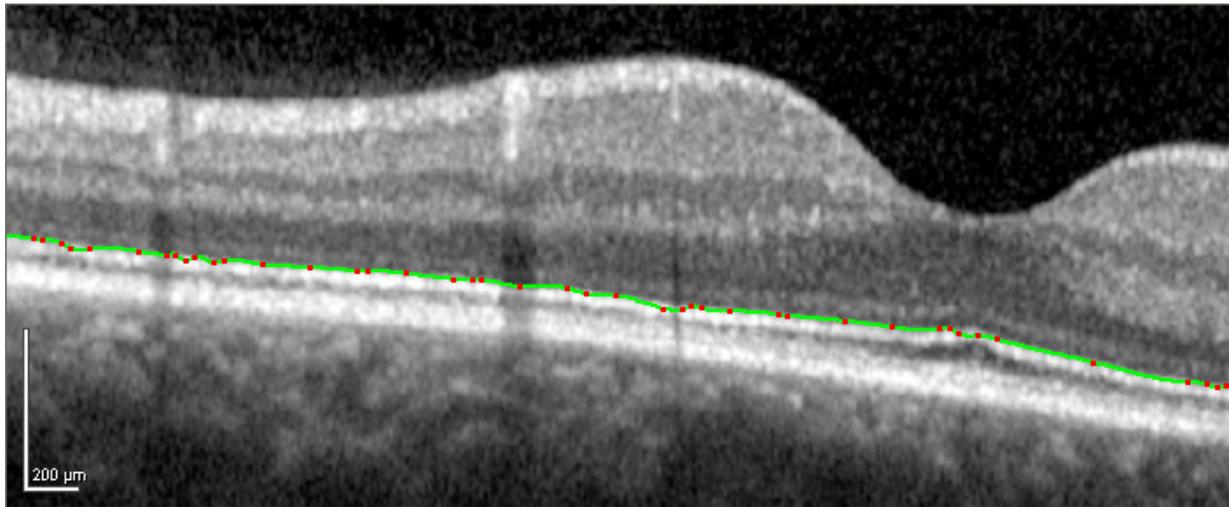


Abb. 8: Darstellung der Grenzlinie durch die Beta-Software (ISOS)

Bei zum Teil erschwelter Abgrenzung der GCL und IPL voneinander, erfolgte für die statistischen Berechnungen generell eine Zusammenlegung der beiden Schichten zur GCIPL. Im Bereich der äußeren Netzhautschichten erfolgte auf Grund von erschwelter Abgrenzung der ONL und ELM ebenfalls eine Zusammenlegung der Schichten OPL, ONL und IS sowie eine Zusammenlegung von OS und RPE.

Für die Statistik wurden die manuell segmentierten Schichten und der automatisch erstellte p-RNFL-Ringscan verwendet. Aus den manuell segmentierten Netzhautschichten wurde für jede einzelne Netzhautschicht bzw. für die bereits beschriebenen Komplexe (Zusammenlegungen) ein Mittelwert aus allen bearbeiteten B-Scans gebildet. Dieser Mittelwert wurde für die statistische Berechnung verwendet.

2.4 Kontrastempfindlichkeit

Um einen Zusammenhang zwischen den OCT-Veränderungen und funktionellen Einschränkungen herstellen zu können, wurde die Kontrastempfindlichkeit gemessen. Dies erfolgte durch einen Functional Acuity Contrast Test (FACT) (Ginsburg et al. 1994, Ginsburg 2003). Es wurde das Optec 6500 P System (Stereo Optical, Chicago, Illinois) verwendet, somit wurde eine einheitliche Beleuchtung gewährleistet. Es handelt sich bei diesem Test um eine Anordnung von 45 Kreisfeldern mit sinusförmiger Leuchtdichteverteilung. Es gibt fünf Zeilen mit jeweils gleicher Ortsfrequenz (Liniendichte) und neun Spalten mit abnehmendem Kontrast von links nach rechts (Abb. 9).

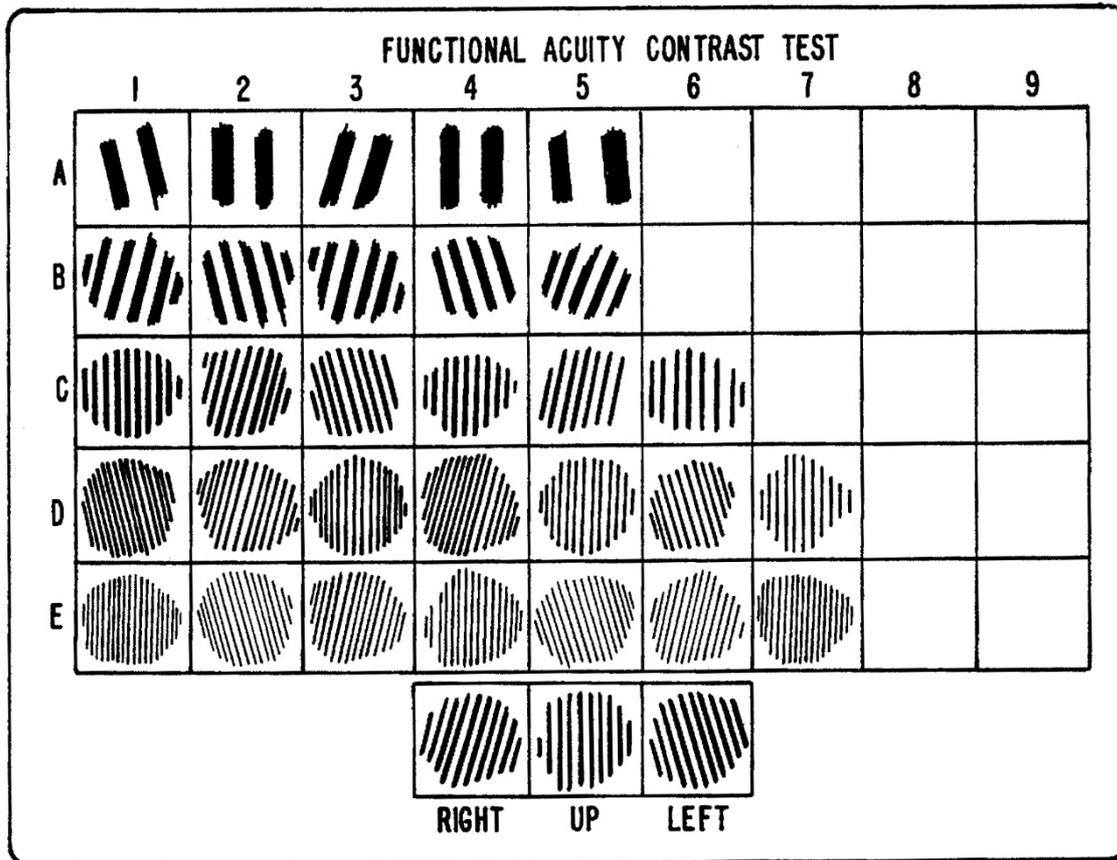


Abb. 9: Schematische Abbildung des Functional Acuity Contrast Test (modifiziert nach Ginsburg et al. 1994)

Die Ortsfrequenz wurde in fünf unterschiedlichen Abstufungen gezeigt: 1,5, 3, 6, 12 und 18 cdp (cycles per degree = Hell-Dunkelperioden-Anzahl pro Sehwinkelgrad). Die Ortsfrequenz nimmt von Zeile zu Zeile nach unten hin zu, der Kontrast nimmt in 0,15 logarithmischen Schritten von links nach rechts ab. Es gibt drei Möglichkeiten der Streifenorientierung (nach rechts geneigt, vertikal und nach links geneigt). Innerhalb der Box erfolgt eine Aufteilung der Kreisfelder auf fünf Tafeln (A-E). Dabei wird pro Tafel die gleiche Ortsfrequenz bei abnehmendem Kontrast gezeigt (z.B. A 1 – A 9). Es erfolgte standardisiert bei allen Patienten jeweils eine monokulare Untersuchung des photopischen Sehens mit einer Beleuchtungsstärke von 85 cd/m² („Tag“) und des mesopischen Sehens mit einer Beleuchtungsstärke von 3 cd/m² („Nacht“), jeweils ohne Blendung. In der gesunden Kontrollgruppe erfolgten ebenfalls monokular photopische Untersuchungen und bei acht Probanden ebenfalls die mesopische Untersuchung.

Die Auswertung des FACT-Testes erfolgt pro Zeile bzw. innerhalb der Box pro Tafel. Es wird ermittelt, welches Kreisfeld vom Probanden als letztes richtig erkannt wurde. Je niedriger der noch erkannte Kontrastwert ist, desto höher ist die Kontrastempfindlichkeit. Um vergleichbare Werte zu schaffen, verwendet man in Studien zur Beschreibung des Kontrastsehens die Area

under the curve (AUC) (Abb. 10). Hierbei werden die Messwerte der Kontrastempfindlichkeit (y-Achse) den einzelnen Ortsfrequenzen (x-Achse) gegenübergestellt und in logarithmische Ausdrücke (Basis 10) umgewandelt. Die so entstandene Fläche unter der Kurve wurde anschließend mittels Polynomfunktion dritten Grades ermittelt (statistische Software R 2.10.1). Das bedeutet, je größer die Fläche unter der Kurve (also die AUC), desto besser ist die Kontrastempfindlichkeit.

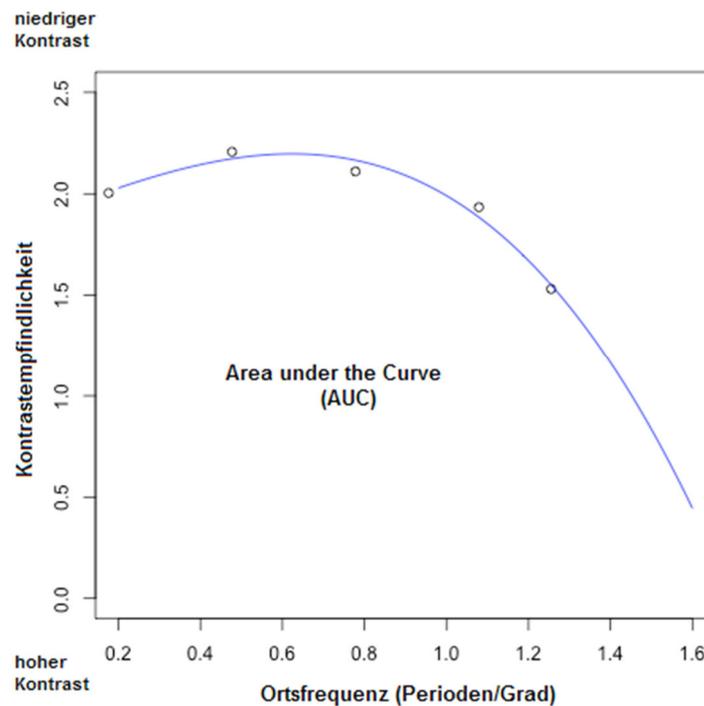


Abb. 10: Kontrastempfindlichkeit als Funktion, AUC, Punkte = Messwerte aus FACT

2.5 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Version 22 (IBM Corporation, USA). Zuerst erfolgte eine deskriptive Statistik zur Gegenüberstellung beider Kohorten. In verallgemeinerten Schätzungsgleichungen (Generalized Estimating Equation, GEE) wurden dann für einzelne Parameter Gruppenunterschiede zwischen erkrankten Patienten und gesunden Probanden geprüft sowie durch Korrelationen Zusammenhänge von OCT-Daten und KE-Werten überprüft. Hierbei werden durch GEEs auch Effekte berücksichtigt, die durch Unterschiede zwischen beiden Augen eines Patienten/Probanden entstehen können (inter-eye dependency). Berechnungen für einäugig vorliegende Daten erfolgten mittels linearer Regression. Gruppenunterschiede bezüglich des Alters wurden durch den Mann-Whitney-U-Test und bezüglich des Geschlechts durch den

Pearsons Chiquadrat-Test analysiert. Für alle statistischen Berechnungen wurde auf Alter und Geschlecht korrigiert. Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ definiert.

3. Ergebnisse

3.1. Kohortenübersicht

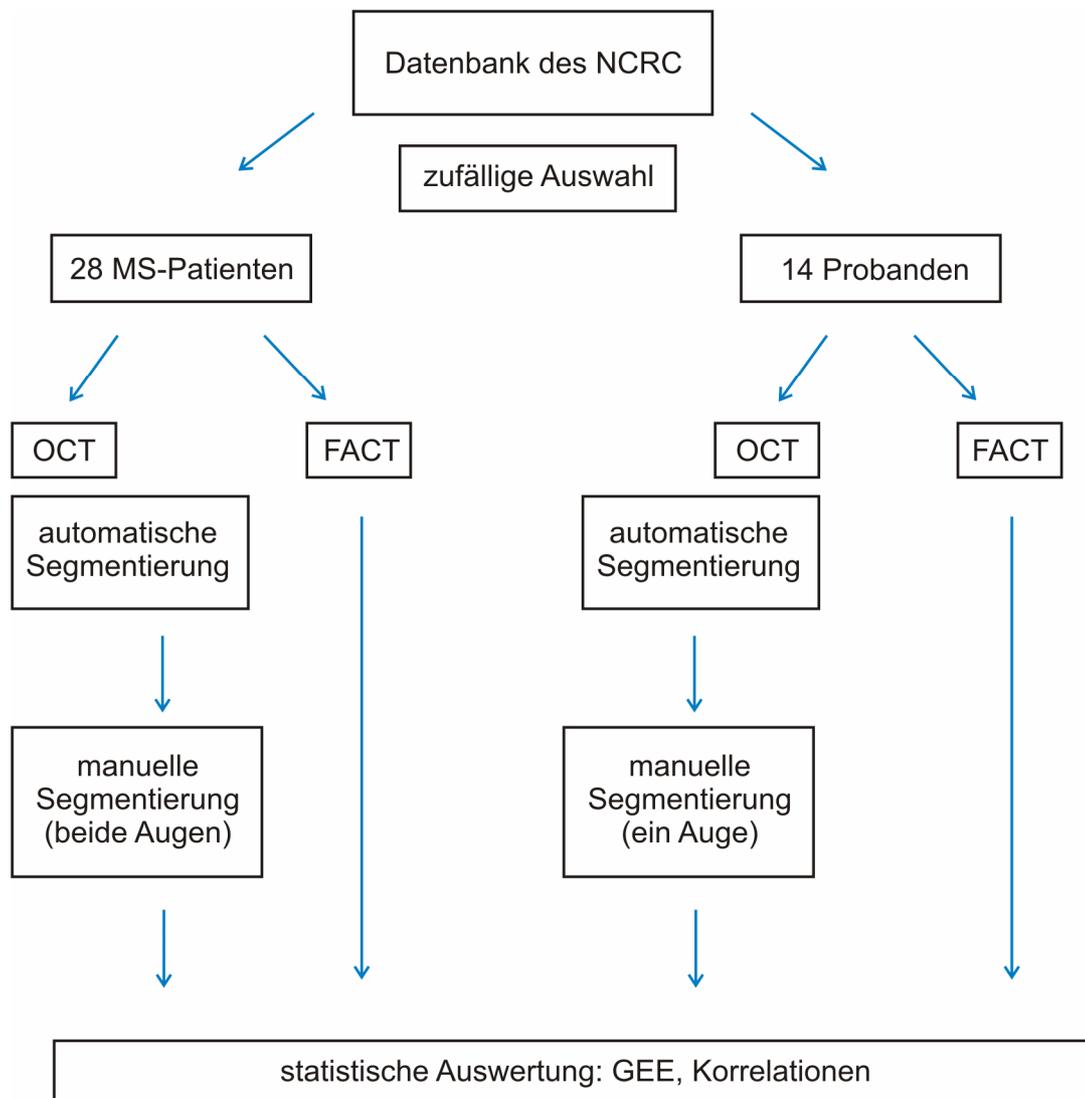


Abb. 11: Flussdiagramm zur Methodik

Untersucht wurden sechsundfünfzig Augen von achtundzwanzig an MS erkrankten Patienten und achtundzwanzig Augen von vierzehn gesunden Probanden (HC) (Abb. 11). Von den achtundzwanzig an MS erkrankten Patienten waren acht männlich und zwanzig weiblich, das durchschnittliche Alter betrug zum Untersuchungszeitpunkt 41,4 Jahre, die Krankheitsdauer betrug im Mittelwert 87,1 Monate. Bei den vierzehn gesunden Probanden waren neun weiblich

und sechs männlich, in einem durchschnittlichen Alter von 41,6 Jahren (vgl. Tab. 1: Kohortenübersicht). Es ließen sich weder in Bezug auf das Alter (Mann-Whitney U-Test: $p = 0,78$) noch in Bezug auf das Geschlecht (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,64$) signifikante Gruppenunterschiede finden. Von den MS-Patienten dieser Studie wiesen zwölf eine ON auf. Da diese teilweise an beiden Augen aufgetreten war, gibt es in vorliegender Kohorte siebzehn Augen, die von einer ON betroffen waren.

Tab. 1: Kohortenübersicht

| | | HC | MS | gesamt |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Probanden/Patienten | | 14 | 28 | 42 |
| RRMS | | | 25 | |
| SPMS | | | 1 | |
| CIS | | | 2 | |
| Augen | | 28 | 56 | 84 |
| Geschlecht | männlich | 5 | 8 | 13 |
| | weiblich | 9 | 20 | 29 |
| Alter (Jahre) | Mittelwert +/- SD, (Min – Max) | 41,6 +/- 9,8 (28 – 60) | 41,4 +/- 11,2 (26 – 64) | 41,5 +/- 10,7 (26 – 64) |
| | Krankheitsdauer in Monaten | | 87,1 +/- 85,9 (4 – 281)* | |
| EDSS | Median (Min – Max) | | 2,0 (0.0 – 7.0) ** | |
| | Optikusneuritis (ON) | | | |
| | n = Patienten | 0 | 12 | |
| | n = Augen | 0 | 17 | |

HC = gesunde Probanden, MS = Multiple Sklerose = erkrankte Patienten, SPMS = sekundär progressive MS, RRMS = subförmig remittierende MS, CIS = clinical isolated Syndrom = klinisch isoliertes Syndrom, SD = Standardabweichung, EDSS = Expanded Disability Status Scale; * N = 26 Patienten, ** N = 21 Patienten,

3.2 Optische Kohärenztomografie

Zunächst wurde mit deskriptiver und explorativer Statistik begonnen. Dieses diente der Überprüfung von Normalverteilungen und Begutachtung von eventuellen Ausreißern. Wurden Ausreißer entdeckt, so wurden diese erneut überprüft.

Totales Makulavolumen (TMV)

Beginnend erfolgte die Betrachtung des totalen Makulavolumens (TMV), also des Volumens der gesamten Netzhaut in dem zuvor beschriebenen Kreis nach EDTRS. Der Boxplot zum TMV verdeutlicht die Unterschiede zwischen gesunder Kontrollgruppe ($8,9 \text{ mm}^3 \pm 0,3 \text{ mm}^3$) und MS-Kohorte ($8,4 \text{ mm}^3 \pm 0,4 \text{ mm}^3$) (Abb. 12 und Abb. 13). Die Netzhaut in ihrer Gesamtheit zeigt sich bei MS-Patienten signifikant verdünnt, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($p < 0,001$) (Tab. 2).

Tab. 2: Vergleich des TMV bei HC und MS

| | HC | | MS | | GEE | | |
|--------------------------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|------|------|-------------------|
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| TMV (mm^3) | 8,9 +/- 0,3 | 8,2 – 9,4 | 8,4 +/- 0,4 | 7,6 – 9,2 | 0,43 | 0,11 | < 0,001 |

HC = gesunde Kontrolle, MS = Multiple Sklerose, TMV = totales Makulavolumen, B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

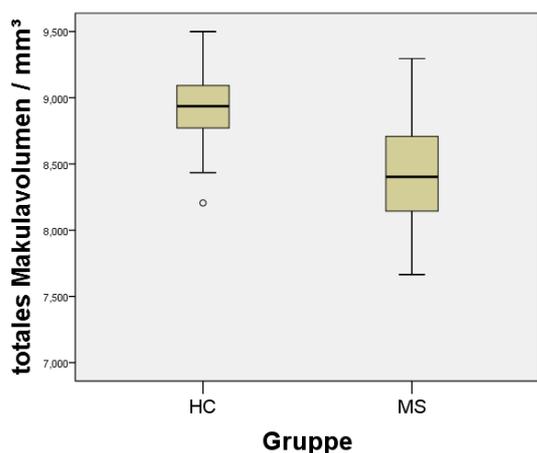


Abb. 12: Vergleich des TMV von HC und MS

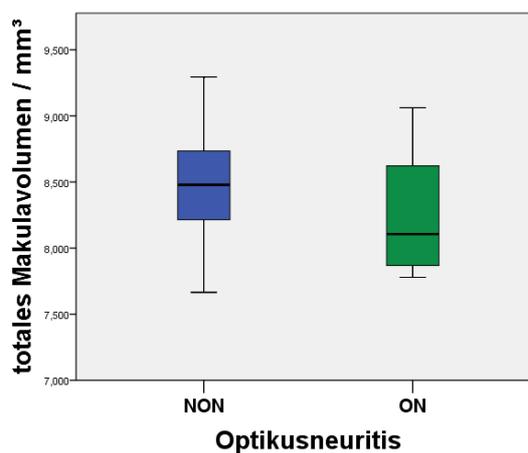


Abb. 13: Vergleich des TMV bei MS (NON/ON)

Die Whisker begrenzen den Bereich, in dem 95% der beobachteten Werte liegen. Messwerte außerhalb dieses Bereiches sind durch Punkte dargestellt. Die Boxen umfassen die mittleren 50% der Daten. Die horizontale Linie innerhalb der Box markiert den Median.

Um zu untersuchen, ob sich innerhalb der MS Kohorte retinale Unterschiede der gesamten Netzhaut sowie innerhalb der einzelnen Netzhautschichten nach durchgemachter Optikusneuritis finden lassen, wurde die MS-Kohorte zusätzlich in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 entspricht den Augen, die eine Optikusneuritis durchlebt haben (ON = 1 = grün) und Gruppe 0 den Augen, die keine Optikusneuritis durchlebt haben (NON = 0 = blau).

Der Vergleich bei NON/ON-Augen ergibt eine signifikante Verdünnung des TMV bei von ON betroffenen Augen (Abb. 13, Tab. 3).

Tab. 3: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf TMV-Veränderungen

| | MS | | | | GEE | | |
|---------------------------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|-----|-----|--------------|
| | NON | | ON | | B | SF | p-Wert |
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | | | |
| TMV (mm ³) | 8,5 +/- 0,4 | 7,6 – 9,3 | 8,3 +/- 0,4 | 7,8 – 9,1 | 0,2 | 0,1 | 0,008 |

MS = Multiple Sklerose, NON = keine Optikusneuritis, ON = Optikusneuritis, TMV = totals Makulavolumen, B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

Folgend wurden die Netzhautschichten einzeln bzw. in einigen Fällen als zusammengelegte Schicht (siehe oben) betrachtet. In vorliegender Arbeit erfolgt die Betrachtung der Netzhaut entsprechend ihrem histologischen Aufbau der Schichten von innen nach außen.

Retinale Nervenfaserschicht, Ringscan (p-RNFL)

Einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung bezüglich der p-RNFL liefern die Diagramme der explorativen Analyse (Abb. 14 und Abb. 15).

Diese explorative Analyse erfolgte für jede einzelne, sowie für die zusammengelegten Netzhautschichten. Auf Grund der Datenfülle wurde die explorative Analyse jedoch nur für die p-RNFL ausgedruckt. Für alle nachfolgenden Netzhautschichten sind nur die Boxplots dargestellt.

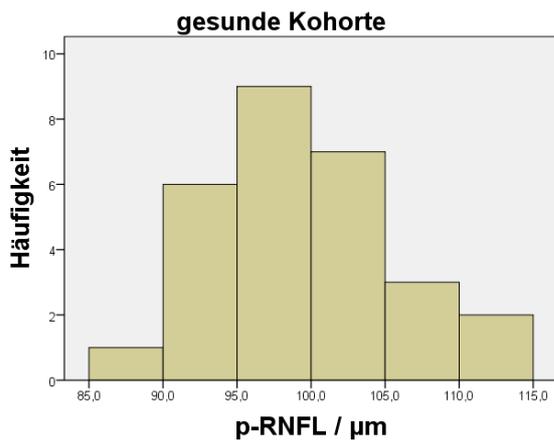


Abb. 14: Schichtdicke der p-RNFL bei HC

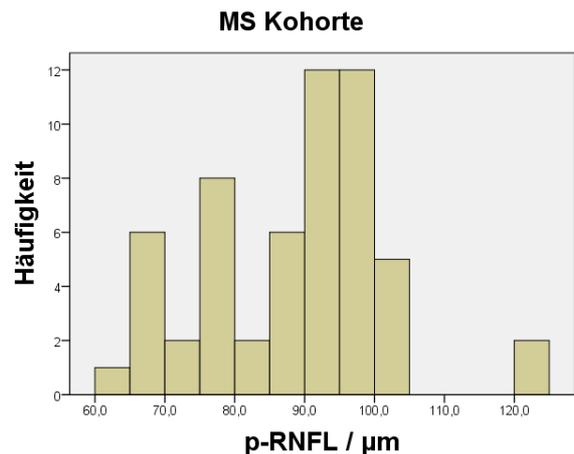


Abb. 15: Schichtdicke der p-RNFL bei MS

Innerhalb der Kontrollgruppe schwanken die Werte von 89,3 µm bis 112,4 µm, was einer Spannweite von 23,1 µm entspricht, wohingegen die Gruppe der MS-Erkrankten Werte von 61,4 µm bis 122,2 µm aufweist, was einer Spannweite von 60,8 µm entspricht. Verdeutlicht werden die Unterschiede in Spannweite und Mittelwert der p-RNFL bei MS- und HC-Gruppe im Boxplot (Abb. 16).

Die Schichtdicke der p-RNFL zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,001$) zwischen der gesunden Kontrollgruppe (99,7 µm +/- 5,7 µm) und den erkrankten Patienten (88,2 µm +/- 13,2 µm) (Tab. 4).

Tab. 4: Schichtdicke der p-RNFL im Gruppenvergleich (HC/MS)

| Netzhautschicht | HC | | MS | | GEE | | |
|-----------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|------|------|--------------|
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| p-RNFL (µm) | 99,7 +/- 5,7 | 89,3 – 112,4 | 88,2 +/- 13,2 | 61,4 – 122,2 | 8,95 | 2,64 | 0,001 |

HC = gesunde Kontrollgruppe, MS = Multiple Sklerose, p-RNFL = peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

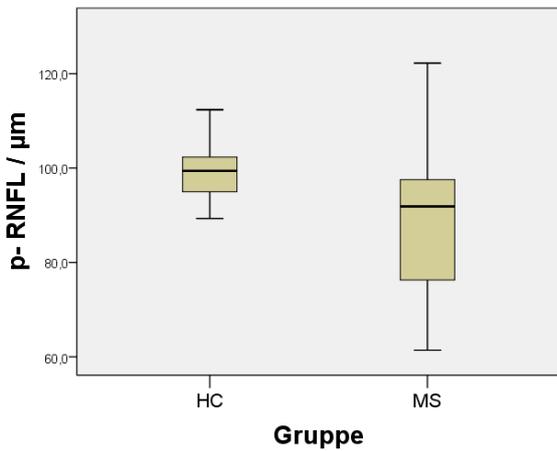


Abb. 16: Gruppenvergleich der p-RNFL von HC und MS

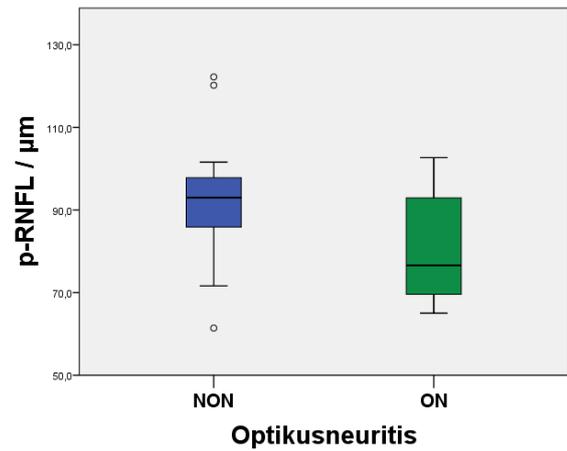


Abb. 17: Vergleich der p-RNFL bei MS (Unterteilung in NON/ON)

Innerhalb der MS-Kohorte konnte in der Gruppenbetrachtung (NON/ON) eine Verdünnung der p-RNFL bei Augen nach ON nachgewiesen werden ($p = 0,02$) (Abb. 17, Tab. 5).

Tab. 5: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf p-RNFL-Veränderungen

| | MS | | | | GEE | | |
|-----------------------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|-----|-----|-------------|
| | NON | | ON | | | | |
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| p-RNFL (μm) | 91,3 +/- 12,0 | 61,4 – 122,2 | 81,1 + 13,3 | 65,0 – 102,7 | 8,7 | 3,8 | 0,02 |

MS = Multiple Sklerose, NON = keine Optikusneuritis, ON = Optikusneuritis, p-RNFL = peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

Ganglienzellschicht (GCL) und innere plexiforme Schicht (IPL) (= GCIPL)

Die auf die RNFL nach außen hin folgende Netzhautschicht, die GCL, zeigte sich bei den erkrankten Patienten ($25,5 \mu\text{m} \pm 5,1 \mu\text{m}$) verdünnt im Vergleich zur Kontrollgruppe ($29,6 \mu\text{m} \pm 3,4 \mu\text{m}$) ($p = 0,006$). In der MS-Gruppe reichen die Werte von $12,5 \mu\text{m}$ bis $33,5 \mu\text{m}$. Das entspricht einer Spannweite von $21,0 \mu\text{m}$. In der gesunden Kontrollgruppe reichen die Werte von $25,0 \mu\text{m}$ bis $35,5 \mu\text{m}$. Die Spannweite beträgt hier nur $10,5 \mu\text{m}$. Die IPL zeigte sich im Gruppenvergleich bei MS-Erkrankten ($36,2 \mu\text{m} \pm 4,3 \mu\text{m}$) verdünnt zur Kontrollgruppe ($40,7 \mu\text{m} \pm 4,1 \mu\text{m}$) ($p = 0,001$). In der Kontrollgruppe zeigte sich der Minimalwert für die Schichtdicke der IPL bei $30,9 \mu\text{m}$, der Maximalwert bei $47,3 \mu\text{m}$, was einer Spannweite von $16,4$

μm entspricht. Innerhalb der MS-Gruppe ist der Minimalwert der IPL-Schichtdicke mit $28,2 \mu\text{m}$ vermessen, der Maximalwert mit $45,7 \mu\text{m}$, was einer Spannweite von $17,5 \mu\text{m}$ entspricht.

Wie bereits unter 3.2. beschrieben, erfolgte zur Auswertung die Zusammenlegung der GCL und IPL zur GCIPL. Statistisch ergab sich bei der zusammengelegten GCIPL-Schicht eine signifikante Verdünnung ($p < 0,001$) der Schichtdicke bei MS-Erkrankten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Tab. 6). Die Spannweite innerhalb der gesunden Kontrollgruppe reicht von $59,1 \mu\text{m}$ bis $78,9 \mu\text{m}$ und umfasst somit $19,8 \mu\text{m}$. In der Gruppe der MS-Erkrankten reichen die Werte von $47,9 \mu\text{m}$ bis $79,1 \mu\text{m}$, was einer Spannweite von $31,2 \mu\text{m}$ entspricht. Die Darstellung der Ergebnisse im Boxplot verdeutlicht die Unterschiede der GCIPL zwischen HC und MS (Abb. 18).

Tab. 6: Schichtdicke der GCIPL im Gruppenvergleich (HC/MS)

| | HC | | MS | | GEE | | |
|-------------------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|------|------|---------|
| Netzhautschicht | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| GCIPL (μm) | 70,3 +/- 5,5 | 59,1 – 78,9 | 61,7 +/- 7,3 | 47,9 – 79,1 | 7,33 | 1,85 | < 0,001 |

HC = gesunde Kontrollgruppe, MS = Multiple Sklerose, GCIPL = GCL (Ganglienzellschicht) + IPL (innere plexiforme Schicht), B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

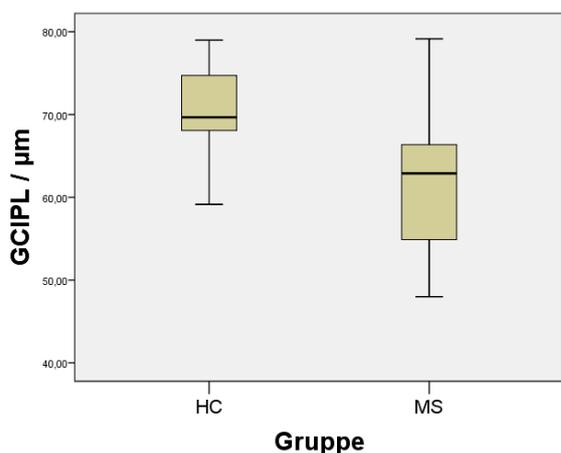


Abb. 18: Gruppenvergleich der GCIPL (GCL + IPL) von HC und MS

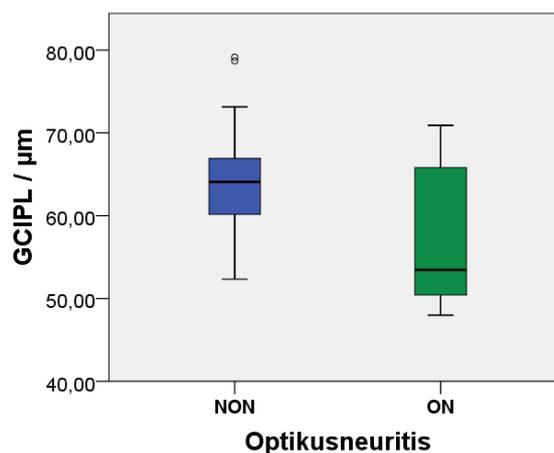


Abb. 19: Vergleich der GCIPL bei MS (Unterteilung in NON/ON)

Auch für die GCIPL erfolgte eine Unterteilung der MS-Kohorte in MS-NON und MS-ON. Es zeigt sich eine statistische Signifikanz der GCIPL-Schichtdicke für ON gegenüber NON ($p = 0,008$) (Abb. 19, Tab. 7).

Tab. 7: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf GCIPL-Veränderungen

| | MS | | | | GEE | | |
|---|----------------------|-------------|----------------------|-------------|-----|-----|--------------|
| | NON | | ON | | | | |
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| GCIPL (μm) | 63,8 +/- 6,1 | 52,3 – 79,1 | 57,3 +/- 7,9 | 47,9 – 70,9 | 5,6 | 2,1 | 0,008 |

MS = Multiple Sklerose, NON = keine Optikusneuritis, ON = Optikusneuritis, GCIPL = GCL (Ganglienzellschicht) + IPL (innere plexiforme Schicht), B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

Innere Körnerzellschicht (INL)

Die Schichtdicke der INL zeigt sich in der MS-Gruppe (Mittelwert 36,3 μm +/- 2,7 μm) im Vergleich zur Kontrollgruppe verdickt (Mittelwert 34,9 μm +/- 2,9 μm), verpasst jedoch knapp die statistische Signifikanz ($p = 0,06$).

Mit einem Minimum von 31,1 μm und einem Maximum von 39,8 μm weist die gesunde Kontrollgruppe eine Spannweite von 8,7 μm auf. Das Minimum innerhalb der MS-Gruppe liegt bei 31,9 μm , das Maximum bei 42,4 μm , was einer Spannweite von 10,5 μm entspricht. Im Boxplot wird der Unterschied der INL-Schichtdicken zwischen MS-Gruppe und HC-Gruppe verdeutlicht (Abb. 20, Tab. 8).

Tab. 8: Schichtdicke der INL im Gruppenvergleich (HC/MS)

| Netzhaut- schicht | HC | | MS | | GEE | | |
|---------------------------------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|-------|------|--------|
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| INL (μm) | 34,9 +/- 2,9 | 31,1 – 39,8 | 36,3 +/- 2,7 | 31,9 – 42,4 | -1,64 | 0,87 | 0,06 |

HC = gesunde Kontrollgruppe, MS = Multiple Sklerose, INL = inner nuclear layer (innere Körnerzellschicht), B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

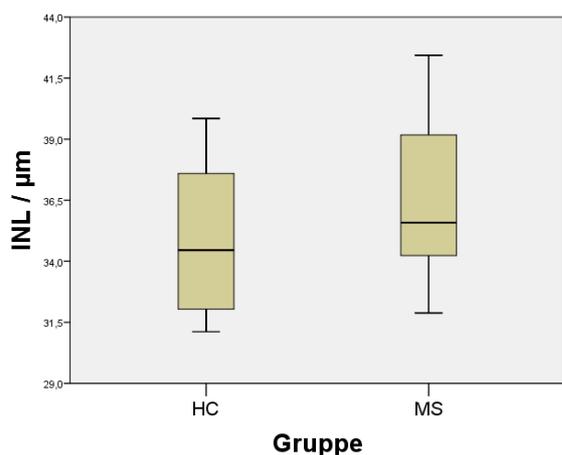


Abb. 20: Gruppenvergleich der Schichtdicke der INL von HC und MS

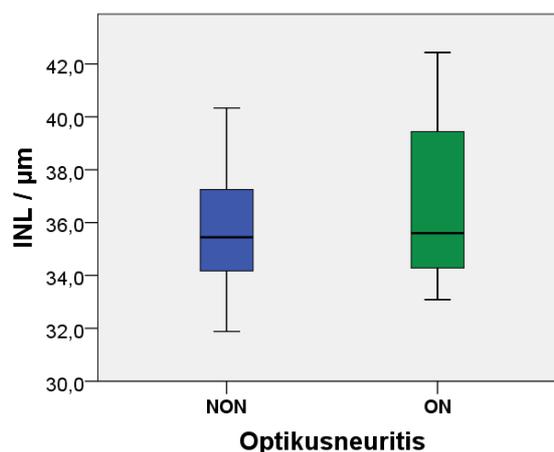


Abb. 21: Vergleich der INL bei MS (Unterteilung NON/ON)

Auch für die INL-Schicht erfolgte eine Betrachtung der MS-Gruppe in Bezug auf NON und ON. Es ließ sich keine statistisch signifikante Veränderung nachweisen (Abb. 21, Tab. 9).

Tab. 9: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf INL-Veränderungen

| | MS | | | | GEE | | |
|-------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|------|------|--------|
| | NON | | ON | | | | |
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| INL (µm) | 36,0 +/- 2,6 | 31,9 – 40,3 | 36,9 + 3,0 | 33,1 – 42,4 | 0,88 | 0,48 | 0,07 |

MS = Multiple Sklerose, NON = keine Optikusneuritis, ON = Optikusneuritis, INL = inner nuclear layer (innere Körnerzellschicht), B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

Äußere Plexiforme Schicht (OPL), äußere Nukleäre Schicht (ONL) und inneres Segment (IS)

OPL+ONL+IS weisen einen Minimalwert von 97,2 µm und Maximalwert von 111,6 µm in der gesunden Kontrollgruppe auf (Spannweite 14,4 µm), wohingegen in der MS-Gruppe ein Minimalwert von 89,2 µm und ein Maximalwert von 118,9 µm vorliegen (Spannweite 29,7 µm) (Abb. 22, Tab. 10). Ein signifikanter Zusammenhang ließ sich nicht nachweisen.

Tab. 10: Schichtdicke der OPL+ONL+IS im Gruppenvergleich (HC/MS)

| Netzhautschicht | HC | | MS | | GEE | | |
|-----------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|------|------|--------|
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| OPL+ONL+IS (µm) | 104,7 +/- 5,0 | 97,2 – 111,6 | 102,5 +/- 6,8 | 89,2 – 118,9 | 2,59 | 1,82 | 0,154 |

HC = gesunde Kontrollgruppe, MS = Multiple Sklerose, OPL = outer plexiform layer (äußere plexiforme Schicht), ONL = outer nuclear layer (äußere Körnerzellschicht), IS = inner segment (inneres Segment), B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

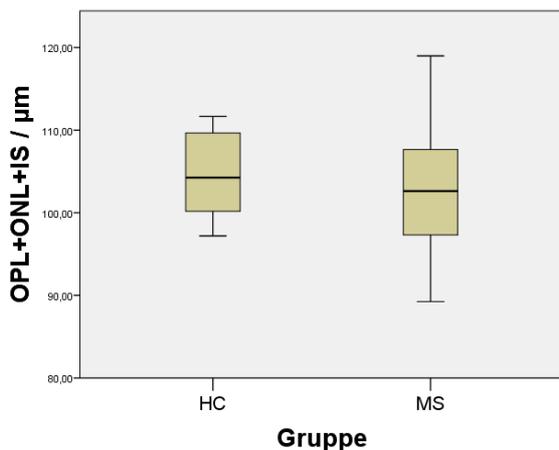


Abb. 22: Gruppenvergleich der OPL+ONL+IS von HC und MS

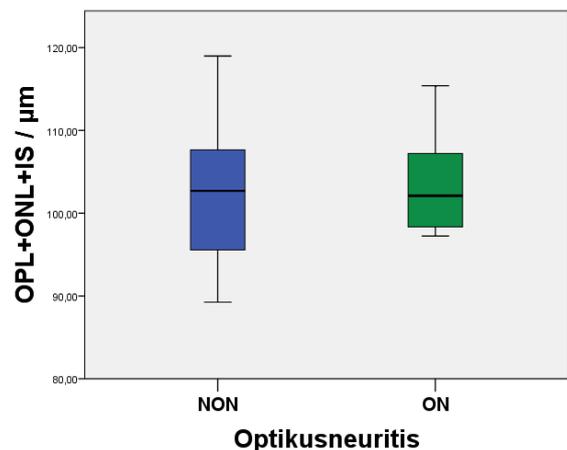


Abb. 23: Vergleich der OPL+ONL+IS bei MS (Unterteilung NON/ON)

Eine Unterteilung der MS-Kohorte in NON und ON zeigte eine statistische Signifikanz für eine Schichtverdickung in der ON-Gruppe (Abb. 23, Tab. 11).

Tab. 11: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf OPL+ONL+IS-Veränderungen

| | MS | | | | GEE | | |
|-----------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|-------|-----|--------------|
| | NON | | ON | | | | |
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| OPL+ONL+IS (µm) | 102,0 +/- 7,4 | 89,2 – 118,9 | 103,6 +/- 5,5 | 97,3 – 115,4 | - 2,3 | 0,9 | 0,007 |

MS = Multiple Sklerose, NON = keine Optikusneuritis, ON = Optikusneuritis, OPL = outer plexiform layer (äußere plexiforme Schicht), ONL = outer nuclear layer (äußere Körnerzellschicht), IS = inner segment (inneres Segment), B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

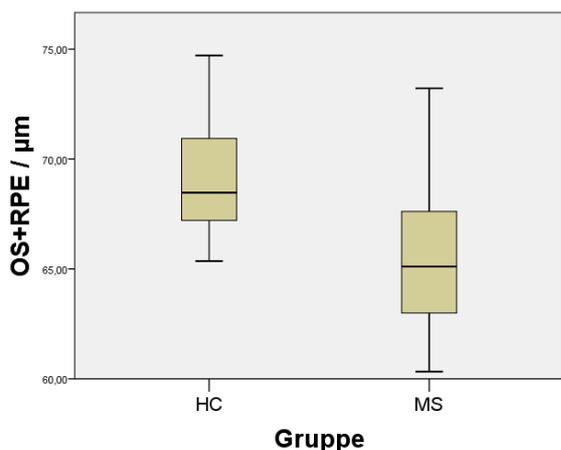
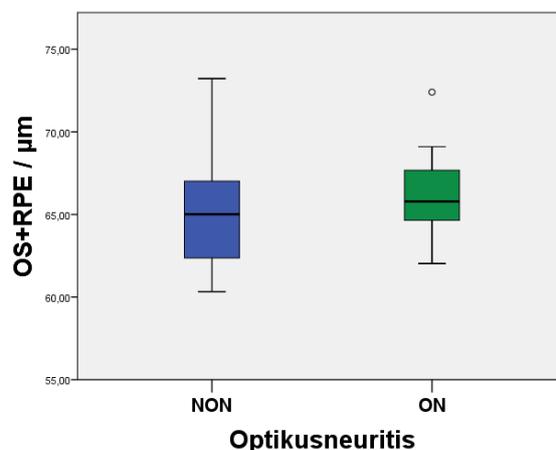
Äußeres Segment (OS) und retinales Pigmentepithel (RPE)

Innerhalb von OS+RPE-Schicht tritt in der gesunden Kontrollgruppe ein Minimalwert von 65,3 μm und Maximalwert von 74,7 μm (Spannweite 9,4 μm), Mittelwert 69,9 μm +/- 2,6 μm und in der MS-Gruppe ein Minimalwert von 60,3 μm und ein Maximalwert von 73,2 μm (Spannweite 12,9 μm), Mittelwert 65,4 μm +/- 2,9 μm auf (Abb. 23). Im Vergleich der beiden Gruppen zeigt sich eine signifikante Verdünnung der OS+RPE in der MS-Gruppe ($p < 0,001$) (Abb. 24, Tab. 12).

Tab. 12: Schichtdicke der OS+RPE im Gruppenvergleich (HC/MS)

| Netzhautschicht | HC | | MS | | GEE | | |
|--------------------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|------|------|-------------------|
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| OS+RPE (μm) | 69,0 +/- 2,6 | 65,3 – 74,7 | 65,4 +/- 2,9 | 60,3 – 73,2 | 3,62 | 0,84 | < 0,001 |

HC = gesunde Kontrollgruppe, MS = Multiple Sklerose, OS = outer segment (äußeres Segment), RPE = retinal pigment epithelium (retinales Pigmentepithel), B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

**Abb. 24: Gruppenvergleich OS+RPE von HC und MS****Abb. 25: Vergleich der OS+RPE bei MS (Unterteilung NON/ON)**

Innerhalb der MS-Kohorte zeigt sich keine Signifikanz für eine OS+RPE-Veränderung bei NON/ON (Abb. 25, Tab. 13).

Tab. 13: Vergleich von NON/ON bei MS in Bezug auf OS+RPE-Veränderungen

| | MS | | | | GEE | | |
|-------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|--------|------|--------|
| | NON | | ON | | B | SF | p-Wert |
| | Mittelwert +/- SD | Min – Max | Mittelwert +/- SD | Min – Max | | | |
| OS+RPE (µm) | 65,1 +/- 3,1 | 60,3 – 73,2 | 66,2 +/- 2,5 | 62,0 – 72,4 | - 0,46 | 0,91 | 0,62 |

MS = Multiple Sklerose, NON = keine Optikusneuritis, ON = Optikusneuritis, OS = outer segment (äußeres Segment), RPE = retinal pigment epithelium (retinales Pigmentepithel), B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

3.3 Functional Acuity Contrast Test (FACT)

Im Gruppenvergleich der gesunden Kontrollgruppe mit der erkrankten Kohorte ließ sich signifikant sowohl für die KE-Tagmessung (**p = 0,007**) als auch für die KE-Nachtmessung (**p = 0,027**) eine KE-Minderung nachweisen (Abb. 26 und Abb. 27, Tab. 14).

Tab. 14: Kontrastempfindlichkeit (KE) bei Tag und Nacht von HC und MS

| | HC | | MS | | GEE | | |
|------------|--------------|-----------|--------------|-----------|------|------|--------------|
| | Median +/-SD | Min – Max | Median +/-SD | Min – Max | B | SF | p-Wert |
| KE (Tag) | 2,0 +/- 0,13 | 1,7 – 2,2 | 1,8 +/- 0,23 | 1,0 – 2,2 | 0,15 | 0,05 | 0,007 |
| KE (Nacht) | 1,8 +/- 0,24 | 1,4 – 2,2 | 1,6 +/- 0,29 | 0,6 – 2,1 | 0,21 | 0,09 | 0,027 |

HC = gesunde Kontrolle, MS = Multiple Sklerose, GEE = verallgemeinerte Schätzungsgleichung, KE = Kontrastempfindlichkeit, B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

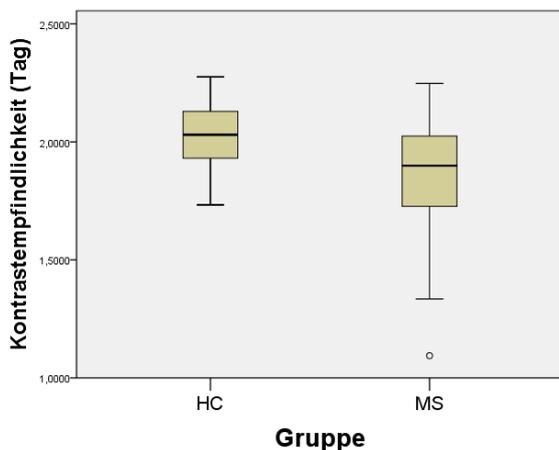


Abb. 26: KE (Tag) von HC und MS

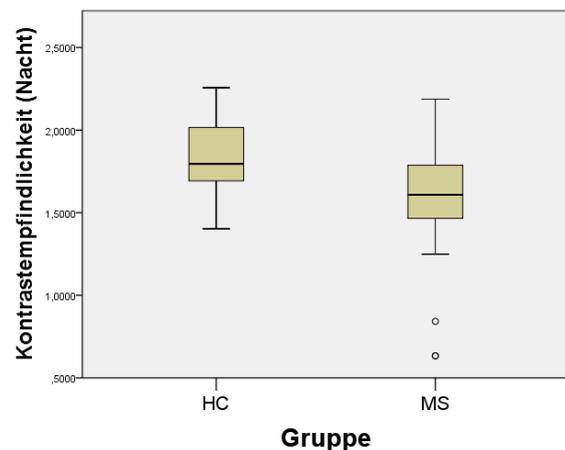


Abb. 27: KE (Nacht) von HC und MS

Bezüglich der KE (Tag und Nacht) gibt es keinen Unterschied zwischen ON- und NON-Augen (Tab. 15) innerhalb der MS-Kohorte.

Tab. 15: Kontrastempfindlichkeit (KE) bei Tag und Nacht in Unterteilung NON/ON

| | NON vs. ON | | |
|-------------------------------|------------|-------|--------|
| | B | SF | p-Wert |
| Kontrastempfindlichkeit Tag | 0,024 | 0,063 | 0,705 |
| Kontrastempfindlichkeit Nacht | - 0,017 | 0,059 | 0,78 |

NON = keine Optikusneuritis, ON = Optikusneuritis, B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

3.4 Optische Kohärenztomografie und Functional Acuity Contrast Test

Mögliche Korrelationen von Dickenänderungen einzelner Netzhautschichten und Änderungen der KE wurden mittels GEEs und linearer Regression untersucht. Die Ergebnisse wurden grafisch durch Scatterplots dargestellt. Es erfolgte die Betrachtung der gesamten MS-Kohorte vergleichend zur gesunden Kontrollgruppe.

Für die gesunde Kontrollgruppe konnte keine signifikante Korrelation zwischen KE und einer bestimmten Netzhautschicht gezeigt werden (Tab. 16).

Tab. 16: Kontrastempfindlichkeit (KE) (Tag und Nacht) in Abhängigkeit von der Netzhautschicht bei HC

| Netzhautschicht | Kontrastempfindlichkeit Tag | | | Kontrastempfindlichkeit Nacht | | |
|-----------------|-----------------------------|-------|--------|-------------------------------|-------|--------|
| | B | SF | p-Wert | B | SF | p-Wert |
| TMV | - 0,06 | 0,04 | 0,15 | - 0,09 | 0,11 | 0,39 |
| p-RNFL | 0,0004 | 0,003 | 0,88 | 0,003 | 0,008 | 0,69 |
| GCIPL | - 0,01 | 0,005 | 0,09 | - 0,004 | 0,01 | 0,76 |
| INL | - 0,01 | 0,01 | 0,29 | - 0,033 | 0,03 | 0,31 |
| OPL+ONL+IS | - 0,01 | 0,006 | 0,07 | - 0,016 | 0,01 | 0,30 |
| OS+RPE | 0,01 | 0,014 | 0,54 | 0,004 | 0,04 | 0,92 |

TMV = totales Makulavolumen, p-RNFL = peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, GCIPL = Zusammenlegung der GCL (Ganglienzellschicht) und IPL (innere plexiforme Schicht), INL = innere Körnerzellschicht, OPL = äußere plexiforme Schicht, ONL = äußere Körnerzellschicht, IS = inneres Segment der Photorezeptorschicht, OS = äußeres Segment der Photorezeptorschicht, RPE = retinales Pigmentepithel, B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

Bei Betrachtung der gesamten MS-Kohorte konnte für die p-RNFL-Schicht (**p = 0,006**) und die GCIPL-Schicht (**p = 0,008**) ein signifikante Zusammenhang zwischen verringerter Schichtdicke und Minderung der KE in den Tagmessungen (Tab. 17, Abb. 30 und 32) gezeigt werden. Ein signifikanter Zusammenhang innerhalb der Nachtmessungen konnte weder für das TMV noch für einzelne Netzhautschichten nachgewiesen werden (Abb. 28, 29, 31 und Abb. 33 – 39).

Tab. 17: Kontrastempfindlichkeit (KE) (Tag und Nacht) in Abhängigkeit von der Netzhautschicht bei MS

| Netzhautschicht | Kontrastempfindlichkeit Tag | | | Kontrastempfindlichkeit Nacht | | |
|-----------------|-----------------------------|-------|--------------|-------------------------------|-------|--------|
| | B | SF | p-Wert | B | SF | p-Wert |
| TMV | 0,16 | 0,09 | 0,104 | 0,03 | 0,11 | 0,79 |
| p-RNFL | 0,006 | 0,002 | 0,006 | 0,005 | 0,003 | 0,13 |
| GCIPL | 0,009 | 0,004 | 0,008 | 0,006 | 0,006 | 0,32 |
| INL | - 0,006 | 0,01 | 0,58 | 0,005 | 0,018 | 0,80 |
| OPL+ONL+IS | 0,005 | 0,006 | 0,409 | - 0,002 | 0,008 | 0,79 |
| OS+RPE | - 0,002 | 0,013 | 0,86 | - 0,014 | 0,014 | 0,31 |

TMV = totales Makulavolumen, p-RNFL = peripapilläre retinale Nervenfaserschicht, GCIPL = Zusammenlegung der GCL (Ganglienzellschicht) und IPL (innere plexiforme Schicht), INL = innere Körnerzellschicht, OPL = äußere plexiforme Schicht, ONL = äußere Körnerzellschicht, IS = inneres Segment der Photorezeptorschicht, OS = äußeres Segment der Photorezeptorschicht, RPE = retinales Pigmentepithel, B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler

Die nachfolgenden Scatterplots (grün = ON, blau = NON) stellen den Zusammenhang zwischen dem TMV bzw. den einzelnen Netzhautschichten und dem Kontrastsehen bei Tag (links) und Nacht (rechts) für MS-Patienten dar (Abb. 28 – 39).

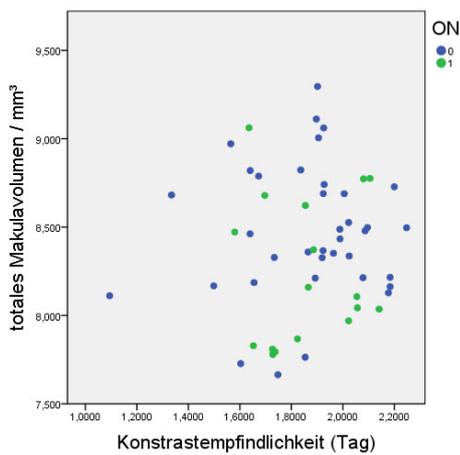


Abb. 28: KE (Tag) und TMV

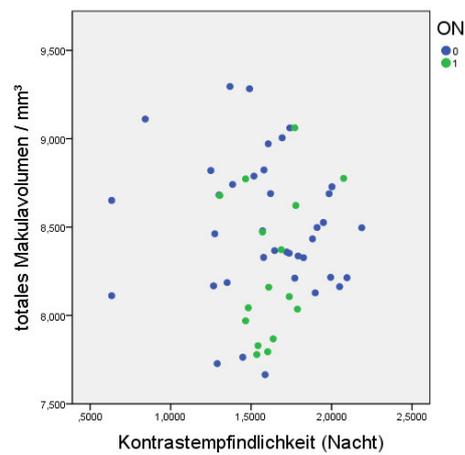


Abb. 29: KE (Nacht) und TMV

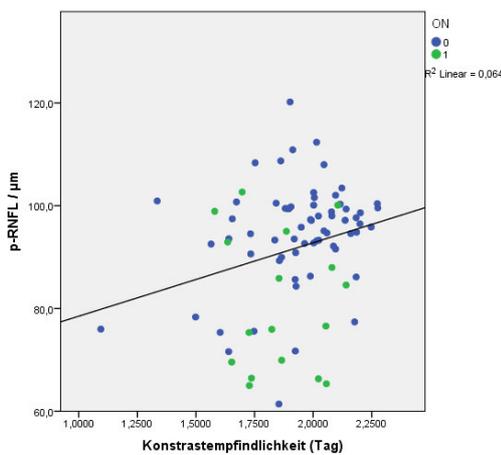


Abb. 30: KE (Tag) und p-RNFL

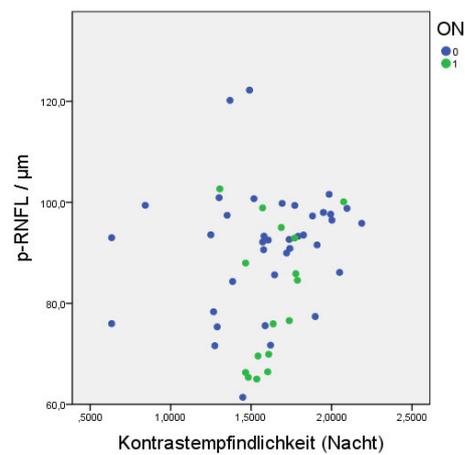


Abb. 31: KE (Nacht) und p-RNFL

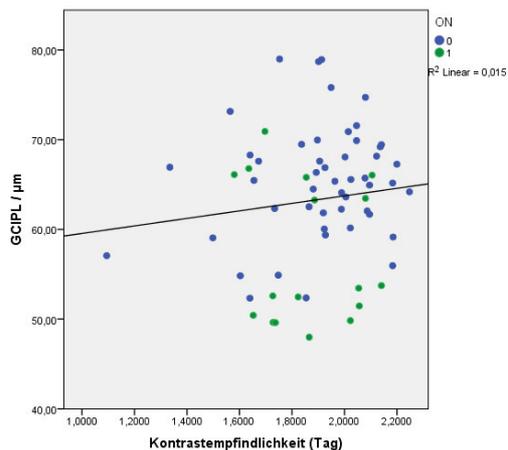


Abb. 32: KE (Tag) und GC IPL

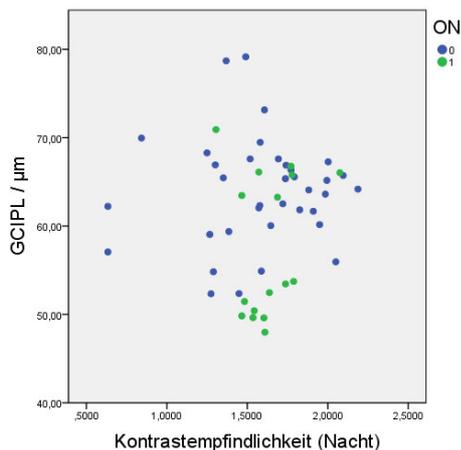


Abb. 33: KE (Nacht) und GC IPL

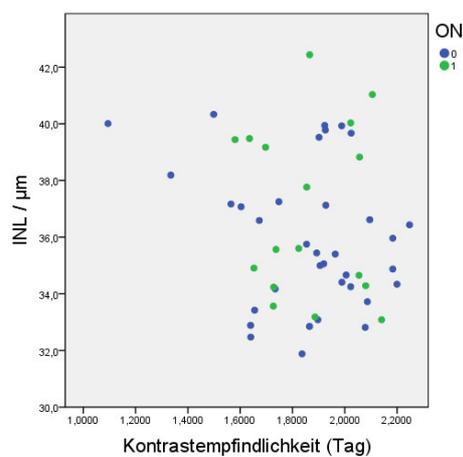


Abb. 34: KE (Tag) und INL

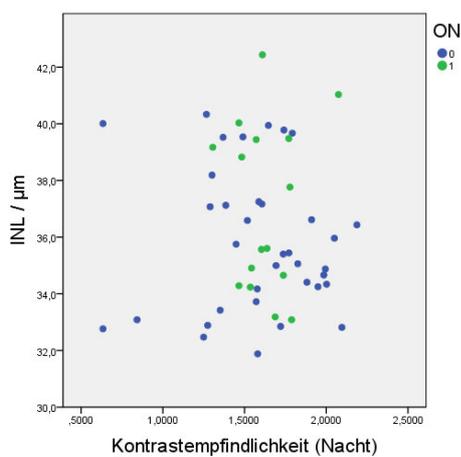


Abb. 35: KE (Nacht) und INL

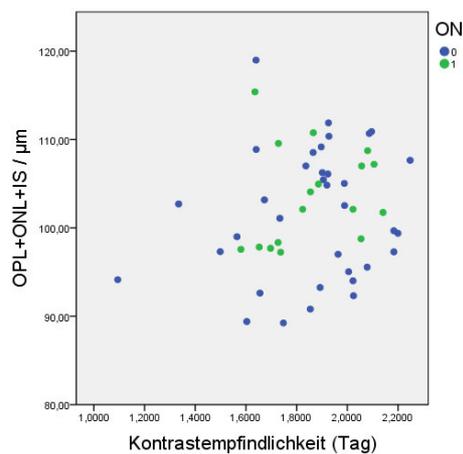


Abb. 36: KE (Tag) und OPL+ONL+IS

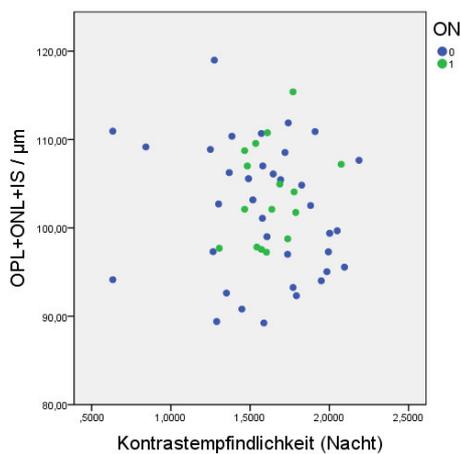


Abb. 37: KE (Nacht) und OPL+ONL+IS

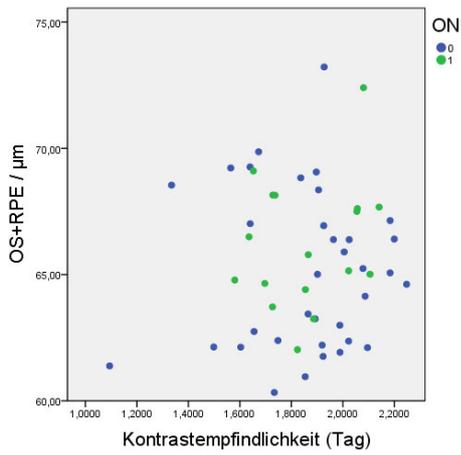


Abb. 38: KE (Tag) und OS+RPE

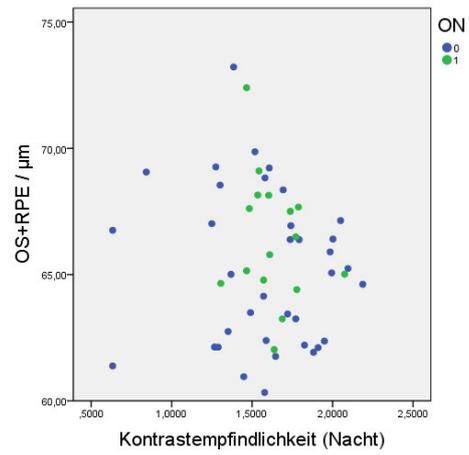


Abb. 39: KE (Nacht) und OS+RPE

Anhand der Scatterplots lässt sich bei der p-RNFL und der GCIPL kein Einfluss von ON auf die Korrelation zu Kontrastsehen feststellen. Auf Grund dessen und der geringen Fallzahl wurde auf eine separate Statistik für ON- und NON-Augen verzichtet.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden in verallgemeinerten Schätzungsgleichungen die einzelnen Netzhautschichten der erkrankten MS-Kohorte und der gesunden Kontrolle einander gegenüber gestellt und verglichen sowie mögliche Korrelationen von KE und Netzhautschichten untersucht. Statistisch signifikant verdünnt zeigen sich die p-RNFL- ($p = 0,001$), GCIPL- ($p < 0,001$) und OS+RPE- ($p < 0,001$) Schichten bei MS-Erkrankten. In zahlreichen Studien (Burkholder et al. 2009, Saidha et al. 2011b, Costello & Hodge & Pan 2011, Gelfand et al. 2012a) ließ sich mittels OCT ein Zusammenhang zwischen Verdünnung von Netzhautschichten (speziell der RNFL-Schicht) und MS-Erkrankung bereits zeigen. Die beobachtete Netzhautschichtverdünnung ist jedoch keinesfalls spezifisch für MS. Der Nachweis von verdünnter RNFL konnte beispielsweise auch bei Diabetes mellitus (Lopes de Faria & Russ & Costa 2002), Morbus Alzheimer (Kesler et al. 2011) und Glaukom (Huang et al. 1991, Schuman et al. 1996, Baumal 1999) erbracht werden. Zusätzlich zur RNFL-Verringerung (Bock et al. 2012) konnte unter anderem in Studien von Fisher et al. (2006) und Walter et al. (2012) eine GCL-Verdünnung bei MS-Erkrankten gezeigt werden. Allerdings ließ sich eine Verringerung der GCL auch für andere Erkrankungen, wie beispielsweise Glaukom (Tan et al. 2008) oder Morbus Parkinson (Hajee et al. 2009), für letztgenannte Erkrankung allerdings mit teilweise widersprüchlichen Daten (Roth et al. 2014), nachweisen. Obwohl viele verschiedene Erkrankungen mit scheinbar gleichen messbaren Schichtverdünnungen im OCT einhergehen, gelang es, in vergleichenden Studien verschiedener neurologischer Erkrankungen Unterschiede innerhalb der RNFL-Verringerung im OCT aufzuzeigen. So verglichen Schneider et al. (2013) in einer Studie OCT-Daten von Patienten mit Neuromyelitis optica und MS-Patienten. In beiden Erkrankungen zeigt sich die RNFL-Schicht im OCT verdünnt. Allerdings konnte bei MS-Patienten eine ausgeprägtere temporale RNFL-Verdünnung nachgewiesen werden, während die RNFL bei Neuromyelitis optica eine gleichmäßige Verdünnung aufwies. Auch die GCL zeigt sich bei beiden Erkrankungen verdünnt, wohingegen die Verdünnung bei Neuromyelitis optica ausgeprägter nachweisbar war als bei MS-Patienten. Es ist durchaus denkbar, dass sich minimale Unterschiede innerhalb der Schichtverdünnungen im Vergleich zwischen mehreren der oben genannten Erkrankungen finden lassen. Eine signifikante Verdünnung von OS+RPE bei MS, wie in vorliegender Studie festgestellt wurde, konnte zum gegenwärtigen Zeitpunkt in keiner Studie gezeigt werden und sollte in weiteren Untersuchungen genauer betrachtet werden. Allerdings ist es auch möglich, dass es sich um ein statistisches Artefakt auf Grund der geringen Fallzahl in vorliegender Studie

handeln könnte. Dennoch können RPE-Veränderungen unter Umständen mit visuellen Einschränkungen, ähnlich denen bei MS, vergesellschaftet sein. So findet sich beispielsweise in einer Fallbeschreibung von Halborg & Sorensen (2012) ein Zusammenhang von Minderung der Sehschärfe und RPE-Veränderungen bei einem Patienten mit variablem Immundefektsyndrom. Bereits seit einigen Jahren ist bekannt, dass Veränderungen innerhalb der RPE-Schicht unter anderem eine Funktionsherabsetzung der Blut-Retina-Schranke, aber auch eine Minderung des Sehvermögens bedeuten (Strauss 2005).

Im Gegensatz zu den bereits genannten Netzhautschichten zeigte sich die INL bei MS-Erkrankten im Vergleich zur gesunden Kontrolle nicht verdünnt. In der aktuellen Literatur finden sich hierzu Arbeiten, die von einer reziproken INL-Veränderung bei gleichzeitiger Atrophie von RNFL und GCL sprechen. Die INL-Schwellung wird hier als ein „neues MS-Merkmal“, das sogenannte mikrozystische Makulaödem (MMO), angesehen (Gelfand et al. 2012b, Saidha et al. 2012, Kaufhold et al. 2013, Brandt et al. 2014). Ophthalmologen hingegen werten das mikrozystische Makulaödem derzeit als eine unspezifische Manifestation bei Optikusneuropathie jeglicher Ätiologie (Voide & Borruat 2015). Weitere Studien werden notwendig sein, um hier einen Konsens herstellen zu können.

Die signifikante Schichtverdickung dieser Studie von ON-Patienten gegenüber NON-Patienten innerhalb der ONL+OPL+IS-Schichtzusammenlegung in Bezug auf MS findet sich in aktueller Literatur nicht. Allerdings findet sich eine Beschreibung der Dickenzunahme der ONL bei altersbedingter Makuladegeneration (Sadigh et al. 2013). Sadigh et al. werten die ONL-Verdickung als ein mögliches Zeichen für Photorezeptorstress. Es ist denkbar, dass sich eine Ödembildung im Rahmen einer Entzündung durch ON innerhalb der ONL+OPL+IS bei MS-Patienten ausbildet. Dennoch muss auch dieses Ergebnis auf Grund der geringen Fallzahl in vorliegender Studie durch Folgestudien verifiziert werden.

In vorliegender Studie wiesen Werte der KE signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und MS-Erkrankten auf. Es zeigte sich eine Minderung der KE sowohl bei der Tag- als auch bei der Nachtmessung bei MS-Patienten. Die zusätzliche Unterteilung der MS-Kohorte in ON-Augen und NON-Augen ergab jedoch keine Signifikanz für eine höhere KE-Abnahme bei ON-Augen. Bezüglich der Korrelationen von KE zu den einzelnen Netzhautschichten, ließ sich in der gesunden Kontrollgruppe kein Zusammenhang darstellen. In der MS-Kohorte hingegen zeigte sich eine Korrelation der KE für die p-RNFL-Schicht und die GCIPL-Schicht bei der Tagmessung. Der fehlende Nachweis bei der Nachtmessung lässt sich unter Umständen durch

den Versuchsaufbau innerhalb des FACT-Testes und der Verarbeitung auf Zellebene der Netzhaut sowie auftretender Myopisierungseffekte erklären. Geht man von einem Ganglienzellverlust aus, so muss man sich die Bedeutung auf der Verarbeitungsebene der Netzhaut klar machen. Ein Zapfenphotorezeptor leitet seine Information auf eine bestimmte Ganglienzelle weiter. Allerdings erhält eine Ganglienzelle die Information von vielen Stäbchenphotorezeptoren. Das bedeutet, dass im Falle einer Stäbchenaktivierung der korrespondierende Netzhautpunkt für die Ganglienzelle und in Weiterleitung auch für das Gehirn relativ vage ist, da die Information nicht von einer genau zugeordneten Zelle kommt. Die FACT-Messung mit 85 cd/m^2 deckt den photopischen Bereich (Werte $> 30 \text{ cd/m}^2$) entsprechend ab. Die Testung im Bereich von 3 cd/m^2 deckt allerdings nicht den skotopischen, sondern nur den mesopischen Bereich ab, also den Bereich, der für das Dämmerungssehen interessant ist und in dem sowohl Zapfen als auch Stäbchen aktiviert werden. Für eine Testung im skotopischen Bereich wäre eine Beleuchtung mit weniger als $0,03 \text{ cd/m}^2$ notwendig. Das bedeutet, dass mit vorliegender Testdurchführung eine alleinige Aktivierung der Stäbchen im FACT nicht erfolgte, wodurch die Stäbchen nicht isoliert getestet wurden. Das könnte bedeuten, dass eine gleichzeitige Aktivierung von Zapfen und Stäbchen unter Umständen strukturelle Defizite (beispielsweise innerhalb der RNFL oder GCL) durch intraretinale Verschaltungen umgehen und somit Einschränkungen ausgleichen kann. Ebenfalls nicht außer Acht lassen darf man den Myopisierungseffekt beim mesopischen Sehen, da bestehende Refraktionsfehler innerhalb der Nachtmessung durch diesen zu stärkeren Auswirkungen führen, als innerhalb der Tagmessung. Aktuell nicht geklärt ist der Einfluss der photosensitiven retinalen Ganglienzellen auf das Kontrastsehen. Da sie jedoch Anteil an der Steuerung der Pupillomotorik haben, tragen sie u. a. zum Lichteinfall in das Auge bei, wodurch die Aktivierung der Stäbchen oder Zapfen gelenkt und somit zumindest eine inaktive Beteiligung am Kontrastsehen vorhanden ist.

In dieser Arbeit ließ sich bei MS-Patienten, wie bereits in den Studien von Bock et al. (2012) und Fisher et al. (2006) eine Korrelation von verringerter RNFL-Schicht und Verminderung der KE darstellen. Weiterhin gelang der Nachweis einer verringerten KE bei verringerter GCIPL (Walter et al. 2012). Ein Zusammenhang von verringertem TMV und KE-Minderung, wie von Bock et al. und Fisher et. al berichtet wurde, konnte jedoch nicht gezeigt werden. Die Gründe für abweichende Ergebnisse hinsichtlich des TMV beider Studien können vielfältig sein. So untersuchten Bock et al. (2012) in ihrer Studie nur RRMS-Patienten ($n = 85$), wohingegen Fisher et al. (2006) ihre MS-Patienten ($n = 90$) nicht subklassifizierten. In vorliegender Studie wurden Patienten mit RRMS ($n = 25$), Patienten mit CIS-Diagnose ($n = 2$) und ein Patient mit SPMS

untersucht, sodass Abweichungen durch die Patientenauswahl und Fallzahl bedingt sein könnten. Zeitgleich könnten die gleichen Ergebnisse hinsichtlich der RNFL-Verdünnung und KE-Abnahme auf einen Parameter hinweisen, der sich bei allen Phänotypen der MS in ähnlichem Ausmaß verändert.

Obwohl die KE-Minderung signifikant mit einer Verringerung der Schichtdicken der p-RNFL und GCIPL bei MS-Patienten, im Gegensatz zur gesunden Kontrollgruppe, korreliert, sollte man einer Struktur-Funktionsbeziehung dennoch kritisch gegenüber stehen. Betrachtet man die degenerativen Prozesse innerhalb der Netzhaut auf Zellebene, so ist bekannt, dass eine Schädigung oder Degeneration von retinalen Axonen durch einen primären Stimulus, wie eine Entzündung oder Verletzung, sekundär einen apoptotischen Zelltod der Ganglienzelle induziert (Meyer et al. 2001). Ebenfalls bekannt ist auch, dass die Apoptose einer Ganglienzelle ursächlich für den Untergang weiterer Ganglienzellen, und auch Ursache für den Untergang von Amakrin- und Bipolarzellen in der Nachbarschaft ist (Nickells 1996, Levkovitch-Verbin et al. 2001). Diese Ergebnisse zeigen, dass sich eine retinale Degeneration auch durch tiefer liegende Schichten (z.B. INL) der Netzhaut ziehen kann. Da alle Zellen der Netzhaut interagieren, scheint auf Grund des Zelluntergangs das Zusammenspiel der einzelnen Netzhautschichten gestört, sodass die Netzhaut in ihrer Funktion (z.B. KE, Farbsehen) eingeschränkt wird. In welcher Art und Weise sich die verbliebenen Zellen neu organisieren oder verschalten ist bisher nicht geklärt. Albrecht et al. (2012) vermuteten bereits eine Umverteilung innerhalb der ONL der Netzhaut nach Optikusneuritis, konnten diese jedoch nicht belegen. Denkbar wäre eine solche Umverteilung jedoch auch über die gesamte Netzhaut. Schließlich konnte nachgewiesen werden (Eliasieh & Liets & Chalupa 2007, Gallo et al. 2015), dass sowohl die Retina selbst als auch das visuelle System in seiner Gesamtheit eine hohe Plastizität bis ins hohe Alter besitzt.

Nach Auswertung dieser Studie verbleiben offene Fragen. Am interessantesten in diesem Kontext ist die Frage, wie sich das Patientenkollektiv über einen zeitlichen Verlauf verändert. Nimmt bei weiterem Zelluntergang/Netzhautverdünnung (messbar im OCT) die KE subjektiv weiterhin ab, bleibt aber unter Umständen in messbaren Testergebnissen gleich? Das heißt, zeigt sich eine messbare Veränderung in Kontrastmessungstests erst ab bestimmten Mengen von Zelluntergängen? Das könnte schlussendlich bedeuten, dass erst eine größere Menge an Ganglienzellen und vielleicht auch Photorezeptoren untergehen muss, bevor eine eindeutige KE-Minderung messbar ist. Ein ähnliches Missverhältnis von messbaren Schäden bei Ganglienzellen und einer Untersuchungsmethode konnte durch Kerrigan-Baumrind et al. (2000) in Bezug auf Glaukom und Perimetrie dargestellt werden. So wurde in ihrer Studie gezeigt, dass bei typischen

glaukomatösen Gesichtsfeldern bereits 25 bis 35 % der Ganglienzellen zu Grunde gegangen waren, wohingegen unterhalb dieser Schwelle keine typischen Veränderungen gezeigt werden konnten. Es wäre also denkbar, dass auch aktuelle Kontrasttests erst verspätet subjektive Verschlechterungen auf Grund von funktionellen Schäden wirklich messen können.

Auffällig ist die subjektive Einschränkung von MS-Patienten durch KE-Abnahme in ihren Aktivitäten des täglichen Lebens (Walter et al. 2012, Schinzel et al. 2014), die sowohl ON- als auch NON-Patienten aufweisen. Mittels OCT scheint eine sehr sensitive Messmethode zur Verfügung zu stehen, die in der Lage ist, die subjektiven Einschränkungen objektivierbar zu machen. Auch die Arbeitsgruppe um Abalo-Lojo et al. (2014) konnte Einschränkungen von MS-Erkrankten durch einen Zusammenhang zwischen RNFL-Schichtdicke und EDSS nachweisen. Durch die objektive Beurteilung von Veränderungen der retinalen Schichten im OCT sollte man versuchen, dieses Verfahren standardmäßig in die klassischen Untersuchungs- und Diagnostikmethoden bei neurodegenerativen Erkrankungen wie MS innerhalb der Neurologie aber auch Ophthalmologie zu integrieren. Es erscheint als möglich, Krankheitsverläufe durch die OCT weniger invasiv und dennoch messbar sowie reproduzierbar und vergleichbar zu erfassen und somit eine umfassendere Analyse eines eingeschränkten visuellen Systems zu erstellen.

Obwohl eine positive Korrelation zwischen einzelnen Netzhautschichten und KE bei MS-Patienten gezeigt werden konnte, soll an dieser Stelle noch auf die methodischen Schwächen der FACT-Methode eingegangen werden. Der verwendete FACT-Test weist durch seine drei Varianten der Sinusgitterausrichtung eine Ratewahrscheinlichkeit von 33,33 % auf. Somit wäre eine Testverfälschung durch Rateungenauigkeiten denkbar (Bach et al. 2008). Außerdem muss noch einmal die geringe Fallzahl in vorliegender Studie genannt werden.

Um die Fehlerquelle der Ratewahrscheinlichkeit zu minimieren, scheint für zukünftige Studien eine Kombination von verschiedenen KE-Messmethoden sinnvoll (Pelli & Bex 2013) zu sein. Zusätzlich zur KE-Messung und Messung der retinalen Schichten durch OCT könnte eine Erweiterung des Versuchsaufbaus um VEP von Nutzen sein. Hierbei ließe sich unter Umständen der Zusammenhang zwischen Verarbeitungsdefiziten auf retinaler Ebene und Weiterleitungs- oder Verarbeitungseinschränkungen innerhalb des ZNS untersuchen. Allerdings gibt es nach derzeitigem Stand keine Definition, wann ein pathologisches VEP als Hinweis auf einen Schaden durch MS anzusehen ist (Wilhelm & Heine & Tonagel 2014), sodass die alleinige Durchführung nicht ausreichen würde, um spezifische Ergebnisse zu erhalten. Eventuell könnte es sich bei der funktionellen MRT um eine sinnvolle Ergänzung zum Versuchsaufbau handeln,

da durch sie das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten des visuellen Systems betrachtet werden kann.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, bei MS-Patienten einen Zusammenhang zwischen Veränderungen in bestimmten, vor allem tiefer liegenden Netzhautschichten und einer verminderten KE zu überprüfen. Hierfür wurden die einzelnen Netzhautschichten mittels automatischer Segmentierung von SD-OCT-Aufnahmen vermessen, partiell manuell nachbearbeitet und ausgewertet. Auf Grund erschwerter Abgrenzung einiger Schichten musste zur Auswertung eine Zusammenlegung von einigen benachbarten Schichten erfolgen.

In verallgemeinerten Schätzungsgleichungen wurden die Schichtdicken der einzelnen Netzhautschichten der MS-Patienten mit der Kontrollgruppe verglichen. Es zeigte sich eine signifikante Verdünnung der Netzhaut in den RNFL-, GCIPL- und OS+RPE-Schichten.

Die Erhebung der KE erfolgte durch die Testung mittels FACT. Nachweisbar war eine signifikant verminderte KE bei MS-Patienten, sowohl bei der Tag- als auch bei der Nachtmessung. Für die Überprüfung eines Zusammenhangs der einzelnen Netzhautschichten (OCT-Daten) und KE wurden erhaltene FACT-Werte in Korrelation zu den Netzhautschichten betrachtet. Hierbei konnte ein signifikanter Zusammenhang innerhalb der Tagmessungen für die p-RNFL und GCIPL bei MS-Patienten nachgewiesen werden. Für alle anderen Netzhautschichten und die Nachtmessungen ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zeigen.

6. Literaturverzeichnis

- Abalo-Lojo, J. M., C. C. Limeres, M. A. Gomez, S. Baleato-Gonzalez, C. Cadarso-Suarez, C. Capeans-Tome & F. Gonzalez (2014). "Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, Brain Atrophy, and Disability in Multiple Sclerosis Patients." Journal of Neuro-Ophthalmology **34**(1): 23-28.
- Albrecht, P., M. Ringelstein, A. K. Muller, N. Keser, T. Dietlein, A. Lappas, A. Foerster, H. P. Hartung, O. Aktas & A. Methner (2012). "Degeneration of retinal layers in multiple sclerosis subtypes quantified by optical coherence tomography." Multiple Sclerosis Journal **18**(10): 1422-1429.
- Alonso, A. & M. A. Hernan (2008). "Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis." Neurology **71**(2): 129-135.
- Ascherio, A. & K. L. Munger (2007a). "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection." Annals of Neurology **61**(4): 288-299.
- Ascherio, A. & K. L. Munger (2007b). "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors." Annals of Neurology **61**(6): 504-513.
- Bach, M., W. Wesemann, G. Kolling, J. Buhren, H. Krastel & U. Schiefer (2008). "Photopic contrast sensitivity. Local contrast perception." Ophthalmologie **105**(1): 46-59.
- Baier, M. L., G. R. Cutter, R. A. Rudick, D. Miller, J. A. Cohen, W. Weinstock-Guttman, M. Mass & L. J. Balcer (2005). "Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis." Neurology **64**(6): 992-995.
- Balcer, L. J., M. L. Baier, J. A. Cohen, M. F. Kooijmans, A. W. Sandroock, M. L. Nano-Schiavi, D. C. Pfohl, M. Mills, J. Bowen, C. Ford, F. R. Heidenreich, D. A. Jacobs, C. E. Markowitz, W. H. Stuart, G. S. Ying, S. L. Galetta, M. G. Maguire & G. R. Cutter (2003). "Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite." Neurology **61**(10): 1367-1373.
- Balcer, L. J. (2006). "Optic neuritis." New England Journal of Medicine **354**(12): 1273-1280.
- Balcer, L. J. & E. M. Frohman (2010). "Evaluating loss of visual function in multiple sclerosis as measured by low-contrast letter acuity." Neurology **74**(17): 16-23.

- Bassi, C. J. & J. C. Galanis (1991). "Binocular visual impairment in glaucoma." Ophthalmology **98**(9): 1406-1411.
- Baumal, C. R. (1999). "Clinical applications of optical coherence tomography." Current opinion in Ophthalmology **10**(3): 182-188.
- Behrens, J. R., L. Rasche, R. M. Giess, C. Pfuhl, K. Wakonig, E. Freitag, K. Deuschle, J. Bellmann-Strobl, F. Paul, K. Ruprecht & J. Dörr (2015). "Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis." European Journal of Neurology. doi: 10.1111/ene.12788
- Belbasis, L., V. Bellou, E. Evangelou, J. P. A. Ioannidis & L. Tzoulaki (2015). "Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses." Lancet Neurology **14**(3): 263-273.
- Bellmann-Strobl, J., J. Wuerfel, O. Aktas, J. Dörr, K. D. Wernecke, F. Zipp & F. Paul (2009). "Poor PASAT performance correlates with MRI contrast enhancement in multiple sclerosis." Neurology **73**(20): 1624-1627.
- Bennett, J. L., J. de Seze, M. Lana-Peixoto, J. Palace, A. Waldman, S. Schippling, S. Tenenbaum, B. Banwell, B. Greenberg, M. Levy, K. Fujihara, K. H. Chan, H. J. Kim, N. Asgari, D. K. Sato, A. Saiz, J. Wuerfel, H. Zimmermann, A. Green, P. Villoslada & F. Paul (2015). "Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography." Multiple Sclerosis Journal **21**(6): 678-688.
- Benowitz, L. & Y. Q. Yin (2008). "Rewiring the injured CNS: Lessons from the optic nerve." Experimental Neurology **209**(2): 389-398.
- Bock, M., A. U. Brandt, J. Dörr, C. F. Pfueller, S. Ohlraun, F. Zipp & F. Paul (2010a). "Time domain and spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: a comparative cross-sectional study." Multiple Sclerosis Journal **16**(7): 893-896.
- Bock, M., A. U. Brandt, J. Dörr, H. Kraft, N. Weinges-Evers, G. Gaede, C. F. Pfueller, K. Herges, H. Radbruch, S. Ohlraun, J. Bellmann-Strobl, J. Kuchenbecker, F. Zipp & F. Paul (2010b). "Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients." Clinical Neurology & Neurosurgery **112**(8): 647-652.

- Bock, M., A. U. Brandt, J. Kuchenbecker, J. Dörr, C. F. Pfueller, N. Weinges-Evers, G. Gaede, H. Zimmermann, J. Bellmann-Strobl, S. Ohlraun, F. Zipp & F. Paul (2012). "Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis." British Journal of Ophthalmology **96**(1): 62-67.
- Bock, M., F. Paul & J. Dörr (2013). "Diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. The value of optical coherence tomography." Nervenarzt **84**(4): 483-492.
- Böckelmann, I., S. Lüthke & A. Welters (2010). "Kontrastwahrnehmung bei Arbeitnehmern mit Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie - eine altersgematchte Analyse." Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin. **45**: 516-522.
- Brandt, A. U., T. Oberwahrenbrock, M. Ringelstein, K. L. Young, M. Tiede, H. P. Hartung, R. Martin, O. Aktas, F. Paul & S. Schippling (2011). "Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography." Brain **134**. doi: 10.1093/brain/awr095
- Brandt, A. U., T. Oberwahrenbrock, E. M. Kadas, W. A. Lagreze & F. Paul (2014). "Dynamic formation of macular microcysts independent of vitreous traction changes." Neurology **83**(1): 73-77.
- Brownell, B. & J. T. Hughes (1962). "The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis." Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry **25**(4): 315-320.
- Burkholder, B. M., B. Osborne, M. J. Loguidice, E. Bisker, T. C. Frohman, A. Conger, J. N. Ratchford, C. Warner, C. E. Markowitz, D. A. Jacobs, S. L. Galetta, G. R. Cutter, M. G. Maguire, P. A. Calabresi, L. J. Balcer & E. M. Frohman (2009). "Macular Volume Determined by Optical Coherence Tomography as a Measure of Neuronal Loss in Multiple Sclerosis." Archives of Neurology **66**(11): 1366-1372.
- Burton, E. V., B. M. Greenberg & E. M. Frohman (2011). "Optic neuritis: A mechanistic view." Pathophysiology: The Official Journal of the International Society for Pathophysiology/ISP **18**(1): 81-92.
- Cettomai, D., M. Pulicken, E. Gordon-Lipkin, A. Salter, T. C. Frohman, A. Conger, X. Zhang, G. Cutter, L. J. Balcer, E. M. Frohman & P. A. Calabresi (2008). "Reproducibility of

- optical coherence tomography in multiple sclerosis." Archives of Neurology **65**(9): 1218-1222.
- Chard, D. T., C. M. Griffin, M. A. McLean, P. Kapeller, R. Kapoor, A. J. Thompson & D. H. Miller (2002). "Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis." Brain **125**: 2342-2352.
- Chen, T. C., B. Cense, M. C. Pierce, N. Nassif, B. H. Park, S. H. Yun, B. R. White, B. E. Bouma, G. J. Tearney & J. F. de Boer (2005). "Spectral domain optical coherence tomography - Ultra-high speed, ultra-high resolution ophthalmic imaging." Archives of Ophthalmology **123**(12): 1715-1720.
- Chen, T. C., B. Cense, J. W. Miller, P. A. D. Rubin, D. G. Deschler, E. S. Gragoudas & J. F. de Boer (2006). "Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina." American Journal of Ophthalmology **141**(6): 1165-1168.
- Cifelli, A., M. Arridge, P. Jeppard, M. M. Esiri, J. Palace & P. M. Matthews (2002). "Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis." Annals of Neurology **52**(5): 650-653.
- Coles, A. J., M. G. Wing, P. Molyneux, A. Paolillo, C. M. Davie, G. Hale, D. Miller, H. Waldmann & A. Compston (1999). "Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis." Annals of Neurology **46**(3): 296-304.
- Coles, A. J., D. A. S. Compston, K. W. Selmaj, S. L. Lake, S. Moran, D. H. Margolin, K. Norris, P. K. Tandon & Cams Trial Investigators (2008). "Alemtuzumab vs. Interferon beta-1a in early multiple sclerosis." New England Journal of Medicine **359**(17): 1786-1801.
- Comi, G., M. Filippi, F. Barkhof, L. Durelli, G. Edan, O. Fernandez, H. P. Hartung, P. Seeldrayers, P. S. Sorensen, M. Rovaris, V. Martinelli, O. R. Hommes & S. Early Treatment Multiple (2001). "Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study." The Lancet **357**(9268): 1576-1582.
- Compston, A. & A. Coles (2008). "Multiple sclerosis." The Lancet **372**(9648): 1502-1517.
- Confavreux, C., P. O'Connor, G. Comi, M. S. Freedman, A. E. Miller, T. P. Olsson, J. S. Wolinsky, T. Bagulho, J. L. Delhay, D. Dukovic, P. Truffinet, L. Kappos & T. T. Grp (2014). "Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." The Lancet Neurology **13**(3): 247-256.
- Costello, F., S. Coupland, W. Hodge, G. R. Lorello, J. Koroluk, Y. I. Pan, M. S. Freedman, D. H. Zackon & R. H. Kardon (2006). "Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography." Annals of Neurology **59**(6): 963-969.
- Costello, F., W. Hodge & Y. I. Pan (2011). "Exploring the Association between Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Initial Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients with Acute Optic Neuritis." Multiple Sclerosis International **2011**: Artikel-ID: 289785.
- Cotte, S., N. von Ahsen, N. Kruse, B. Huber, A. Winkelmann, U. K. Zettl, M. Starck, N. König, N. Tellez, J. Dörr, F. Paul, F. Zipp, F. Luhder, H. Koepsell, H. Pannek, X. Montalban, R. Gold & A. Chan (2009). "ABC-transporter gene-polymorphisms are potential pharmacogenetic markers for mitoxantrone response in multiple sclerosis." Brain **132**(9): 2517-2530.
- Curcio, C. A., K. R. Sloan, O. Packer, A. E. Hendrickson & R. E. Kalina (1987). "Distribution of Cones in Human and Monkey Retina: Individual Variability and Radial Asymmetry." Science **236**(4801): 579-582.
- Curcio, C. A., K. R. Sloan, R. E. Kalina & A. E. Hendrickson (1990). "Human Photoreceptor Topography." Journal of Comparative Neurology **292**(4): 497-523.
- Dercum, F. X. & A. Gordon (1905). "A case of multiple cerebrospinal sclerosis. With remarks upon the pathogenesis of the affection." American Journal of the Medical Sciences **129**: 253-261.
- DGN (2014). "Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten - Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose." federführend R. Gold, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) [Internet] letzte Aktualisierung: 13.08.2014 [zitiert am 26.11.2015] URL: <http://www.dgn.org/leitlinien/2333-ii-31-2012-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose>
- Dinkin, M. & F. Paul (2013). "Higher macular volume in patients with MS receiving fingolimod: positive outcome or side effect?" Neurology **80**(2): 128-129.

- Dörr, J., A. Bitsch, K. J. Schmailzl, A. Chan, N. von Ahsen, M. Hummel, R. Varon, C. M. Lill, H. P. Vogel, F. Zipp & F. Paul (2009). "Severe cardiac failure in a patient with multiple sclerosis following low-dose mitoxantrone treatment." Neurology **73**(12): 991-993.
- Dörr, J., K. D. Wernecke, M. Bock, G. Gaede, J. T. Wuerfel, C. F. Pfueller, J. Bellmann-Strobl, A. Freing, A. U. Brandt & F. Paul (2011). "Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis." PLoS One **6**(4): e18132.
- Dörr, J., S. Ohlraun, H. Skarabis & F. Paul (2012). "Efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial." Trials **13**: 15.
- Dörr, J., A. Döring & F. Paul (2013). "Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply?" The Epma Journal **4**(1): 4.
- Dörr, J. & F. Paul (2015). "The transition from first-line to second-line therapy in multiple sclerosis." Current Treatment Options in Neurology **17**(6): 354.
- Ebers, G. C., A. D. Sadovnick, N. J. Risch, D. Bulman, G. P. A. Rice, S. A. Hashimoto, D. Paty, J. J. F. Oger, L. Metz, R. Bell, S. Warren, W. Hader, T. Auty, A. Nath, T. Gray, P. Oconnor, R. Nelson, M. Freedman, D. Brunet, R. Paulseth, G. Francis, P. Duquette, T. J. Murray, V. Bahn & W. Prysephillips (1995). "A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis." Nature **377**(6545): 150-151.
- Eliasieh, K., L. C. Liets & L. M. Chalupa (2007). "Cellular reorganization in the human retina during normal aging." Investigative Ophthalmology & Visual Science **48**(6): 2824-2830.
- Ferguson, B., M. K. Matyszak, M. M. Esiri & V. H. Perry (1997). "Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions." Brain **120**: 393-399.
- Felten, D. L. & A. Shetty (2009). Netter's Atlas of Neuroscience, 2. Edition, Saunders. Seite 348.
- Filippi, M., M. A. Rocca, F. Barkhof, W. Bruck, J. T. Chen, G. Comi, G. DeLuca, N. De Stefano, B. J. Erickson, N. Evangelou, F. Fazekas, J. J. Geurts, C. Lucchinetti, D. H. Miller, D. Pelletier, B. F. Popescu & H. Lassmann (2012). "Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis." The Lancet Neurology **11**(4): 349-360.

- Finke, C., L. M. Pech, C. Sommer, J. Schlichting, S. Stricker, M. Endres, F. Ostendorf, C. J. Ploner, A. U. Brandt & F. Paul (2012). "Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue." Journal of Neurology **259**(12): 2656-2663.
- Finke, C., J. Schlichting, S. Papazoglou, M. Scheel, A. Freing, C. Soemmer, L. M. Pech, A. Pajkert, C. Pfuller, J. T. Wuerfel, C. J. Ploner, F. Paul & A. U. Brandt (2015). "Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue." Multiple Sclerosis Journal **21**(7): 925-934.
- Fischer, J. S., R. A. Rudick, G. R. Cutter & S. C. Reingold (1999). "The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment." Multiple Sclerosis **5**(4): 244-250.
- Fisher, J. B., D. A. Jacobs, C. E. Markowitz, S. L. Galetta, N. J. Volpe, M. L. Nano-Schiavi, M. L. Baier, E. M. Frohman, H. Winslow, T. C. Frohman, P. A. Calabresi, M. G. Maguire, G. R. Cutter & L. J. Balcer (2006). "Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis." Ophthalmology **113**(2): 324-332.
- Fleishman, J. A., R. W. Beck, O. A. Linares & J. W. Klein (1987). "Deficits in visual function after resolution of optic neuritis." Ophthalmology **94**(8): 1029-1035.
- Freedman, M. S., R. J. Lucas, B. Soni, M. von Schantz, M. Munoz, Z. David-Gray & R. Foster (1999). "Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors." Science **284**(5413): 502-504.
- Frisén, L. & W. F. Hoyt (1974). "Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopy identification in patients with and without visual complaints." Archives of Ophthalmology **92**(2): 91-97.
- Galetta, S. L., P. Villoslada, N. Levin, K. Shindler, H. Ishikawa, E. Parr, D. Cadavid & L. J. Balcer (2015). "Acute optic neuritis: Unmet clinical needs and model for new therapies." Neurology neuroimmunology & neuroinflammation **2**(4): e135.
- Gallo, A., A. Bisecco, S. Bonavita & G. Tedeschi (2015). "Functional plasticity of the visual system in multiple sclerosis." Frontiers in neurology **6**: 79.

- Gelfand, J. M., D. S. Goodin, W. J. Boscardin, R. Nolan, A. Cuneo & A. J. Green (2012a). "Retinal Axonal Loss Begins Early in the Course of Multiple Sclerosis and Is Similar between Progressive Phenotypes." *Plos One* **7**(5): 7.
- Gelfand, J. M., R. Nolan, D. M. Schwartz, J. Graves & A. J. Green (2012b). "Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity." *Brain* **135**: 1786-1793.
- Ginsburg, A. P., L. P. Tessler, C. Fries and J. Tiffet (1994). Process and apparatus for generating comparison image representative of actual subject view. US Patent, Vision Sciences Research Corp. (San Ramon, CA) US5552842A: Sheet 1 of 4, Fig 1.
- Ginsburg, A. P. (2003). "Contrast sensitivity and functional vision." *International Ophthalmology Clinics* **43**(2): 5-15.
- Göbel, W., F. Hartmann & W. Haigis (2001). "The correlation between retina thickness and axial length as well as age, measured by optical coherence tomography." *Ophthalmologie* **98**(2): 157-162.
- Goldschmidt, T., J. Antel, F. B. König, W. Bruck & T. Kuhlmann (2009). "Remyelination capacity of the MS brain decreases with disease chronicity." *Neurology* **72**(22): 1914-1921.
- Gooley, J. J., J. Lu, T. C. Chou, T. E. Scammell & C. B. Saper (2001). "Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract." *Nature Neuroscience* **4**(12): 1165-1165.
- Gordon-Lipkin, E., B. Chodkowski, D. S. Reich, S. A. Smith, M. Pulicken, L. J. Balcer, E. M. Frohman, G. Cutter & P. A. Calabresi (2007). "Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis." *Neurology* **69**(16): 1603-1609.
- Grazioli, E., R. Zivadinov, B. Weinstock-Guttman, N. Lincoff, M. Baier, J. R. Wong, S. Hussein, J. L. Cox, D. Hojnacki & M. Ramanathan (2008). "Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis." *Journal of the Neurological Sciences* **268**(1-2): 12-17.
- Green, A. J., S. McQuaid, S. L. Hauser, I. V. Allen & R. Lyness (2010). "Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration." *Brain* **133**: 1591-1601.

- Grunwald, I. Q., A. L. Kuhn, M. Backens, K. Shariat, P. Kostopoulos & P. Papanagiotou (2008). "Multiple sclerosis." Radiologie **48**(6): 544-552.
- Hafler, D. A., A. Compston, S. Sawcer, E. S. Lander, M. J. Daly, P. L. De Jager, P. I. de Bakker, S. B. Gabriel, D. B. Mirel, A. J. Ivins, M. A. Pericak-Vance, S. G. Gregory, J. D. Rioux, J. L. McCauley, J. L. Haines, L. F. Barcellos, B. Cree, J. R. Oksenberg & S. L. Hauser (2007). "Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study." The New England Journal of Medicine **357**(9): 851-862.
- Haines, J. L., M. Ter-Minassian, A. Bazyk, J. F. Gusella, D. J. Kim, H. Terwedow, M. A. Pericak-Vance, J. B. Rimmler, C. S. Haynes, A. D. Roses, A. Lee, B. Shaner, M. Menold, E. Seboun, R. P. Fitoussi, C. Gartioux, C. Reyes, F. Ribierre, G. Gyapay, J. Weissenbach, S. L. Hauser, D. E. Goodkin, R. Lincoln, K. Usuku & J. R. Oksenberg (1996). "A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. The Multiple Sclerosis Genetics Group." Nature Genetics **13**(4): 469-471.
- Hajee, M. E., W. F. March, D. R. Lazzaro, A. H. Wolintz, E. M. Shrier, S. Glazman & I. G. Bodis-Wollner (2009). "Inner Retinal Layer Thinning in Parkinson Disease." Archives of Ophthalmology **127**(6): 737-741.
- Halborg, J. & T. Sorensen (2012). "Loss of Retinal Function and Pigment Epithelium Changes in a Patient with Common Variable Immunodeficiency." Case Reports in Ophthalmological Medicine **2012**: 3.
- Halliday, A. M., W. I. McDonald & J. Mushin (1973). "Visual Evoked Response in Diagnosis of Multiple Sclerosis." British Medical Journal **4**(5893): 661-664.
- Hattar, S., H. W. Liao, M. Takao, D. M. Berson & K. W. Yau (2002). "Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity." Science **295**(5557): 1065-1070.
- Havla, J., T. Kumpfel & R. Hohlfeld (2012). "2012: Update on diagnosis and treatment of multiple sclerosis (vol 137, pg 894, 2012)." Deutsche Medizinische Wochenschrift **137**(20): 1072-1072.

- Hee, M. R., J. A. Izatt, E. A. Swanson, D. Huang, J. S. Schuman, C. P. Lin, C. A. Puliafito & J. G. Fujimoto (1995). "Optical coherence tomography of the human retina." Archives of Ophthalmology **113**(3): 325-332.
- Heesen, C., J. Bohm, C. Reich, J. Kasper, M. Goebel & S. M. Gold (2008). "Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable." Multiple Sclerosis Journal **14**(7): 988-991.
- Hertwig, L., F. Pache, S. Romero-Suarez, K. H. Sturner, N. Borisow, J. Behrens, J. Bellmann-Strobl, B. Seeger, N. Asselborn, K. Ruprecht, J. M. Millward, C. Infante-Duarte & F. Paul (2015). "Distinct functionality of neutrophils in multiple sclerosis and neuromyelitis optica." Multiple Sclerosis Journal. doi: 10.1177/1352458515586084
- Hoffmann, E. M. (2012). "Optical Coherence Tomography (OCT) in Glaucoma Diagnostics." Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde **229**(2): 135-142.
- Hohlfeld, R. & K. V. Toyka (2011). "Multiple Sclerosis: Updates on Pathogenesis and Therapy." Nervenarzt **82**(8): 1026-1035.
- Howes, S. C., T. Caelli & P. Mitchell (1982). "Contrast sensitivity in diabetics with retinopathy and cataract." Australian Journal of Ophthalmology **10**(3): 173-178.
- Huang, D., E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito & J. G. Fujimoto (1991). "Optical coherence tomography." Science **254**(5035): 1178-1181.
- Hunt, J. R. (1903). "Multiple sclerosis with dementia - A contribution to the combination form of multiple sclerosis and dementia paralytica." American Journal of the Medical Sciences **126**: 974-985.
- Igersheimer (1918). "Zur Pathologie der Sehbahn." Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie **96**(1-2): 1-90.
- Jacobs, L., J. Omalley, A. Freeman & R. Ekes (1981). "Intrathecal Interferon Reduces Exacerbations of Multiple Sclerosis." Science **214**(4524): 1026-1028.
- Jacobs, L. D., R. W. Beck, J. H. Simon, R. P. Kinkel, C. M. Brownschidle, T. J. Murray, N. A. Simonian, P. J. SlasorComi, A. W. Sandrock & Champs Study Grp (2000).

- "Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis." The New England Journal of Medicine **343**(13): 898-904.
- Jarius, S., B. Wildemann & F. Paul (2014). "Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment." Clinical & Experimental Immunology **176**(2): 149-164.
- Kaufhold, F., H. Zimmermann, E. Schneider, K. Ruprecht, F. Paul, T. Oberwahrenbrock & A. U. Brandt (2013). "Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis." PLoS One **8**(8): e71145.
- Kerrigan-Baumrind, L. A., H. A. Quigley, M. E. Pease, D. F. Kerrigan & R. S. Mitchell (2000). "Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons." Investigative Ophthalmology & Visual Science **41**(3): 741-748.
- Kerrison, J. B., T. Flynn & W. R. Green (1994). "Retinal pathologic changes in multiple sclerosis." Retina: The Journal of Retinal and Vitreous Diseases **14**(5): 445-451.
- Kesler, A., V. Vakhapova, A. D. Korczyn, E. Naftaliev & M. Neudorfer (2011). "Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease." Clinical Neurology and Neurosurgery **113**(7): 523-526.
- Kesselring, J. & S. Beer (2005). "Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis." The Lancet Neurology **4**(10): 643-652.
- Kister, I. & F. Paul (2015). "Pushing the boundaries of neuromyelitis optica: does antibody make the disease?" Neurology **85**(2): 118-119.
- Kober, T., C. Granziera, D. Ribes, P. Browaeys, M. Schlupe, R. Meuli, R. Frackowiak, R. Gruetter & G. Krueger (2012). "MP2RAGE Multiple Sclerosis Magnetic Resonance Imaging at 3 T." Investigative Radiology **47**(6): 346-352.
- Koch-Henriksen, N. & P. S. Sorensen (2010). "The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology." The Lancet Neurology **9**(5): 520-532.
- Korn, T. (2008). "Pathophysiology of multiple sclerosis." Journal of Neurology **255**: 2-6.

- Kos, D., E. Kerckhofs, G. Nagels, M. B. D'Hooghe & S. Ilsbroux (2008). "Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature." Neurorehabilitation and Neural Repair **22**(1): 91-100.
- Kuchenbecker, J., M. Blum & F. Paul (2015). "Investigation of color vision in acute unilateral optic neuritis using a web-based color vision test." Ophthalmologie. doi: 10.1007/s00347-015-0108-5
- Kurtzke, J. F. (1983). "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)." Neurology **33**(11): 1444-1452.
- Kurtzke, J. F. (1993). "Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection." Clinical Microbiology Reviews **6**(4): 382-427.
- Kutzelnigg, A., C. F. Lucchinetti, C. Stadelmann, W. Bruck, H. Rauschka, M. Bergmann, M. Schmidbauer, J. E. Parisi & H. Lassmann (2005). "Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis." Brain **128**: 2705-2712.
- Lang, G. K. (2004). Augenheilkunde. 3. Auflage. Stuttgart, Thieme. Seite 323.
- Le Page, E., D. Veillard, D. A. Laplaud, S. Hamonic, R. Wardi, C. Lebrun, F. Zagnoli, S. Wiertlewski, V. Deburghgraeve, M. Coustans & G. Edan (2015). "Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial." The Lancet **386**(9997): 974-981.
- Levkovitch-Verbin, H., H. A. Quigley, L. A. Kerrigan-Baumrind, S. A. D'Anna, D. Kerrigan & M. E. Pease (2001). "Optic nerve transection in monkeys may result in secondary degeneration of retinal ganglion cells." Investigative Ophthalmology & Visual Science **42**(5): 975-982.
- Li, V., J. Kane, H. H. Chan, A. J. Hall & H. Butzkueven (2014). "Continuing fingolimod after development of macular edema: A case report." Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation **1**(2): e13.
- Lopes de Faria, J. M., H. Russ & V. P. Costa (2002). "Retinal nerve fibre layer loss in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy." The British Journal of Ophthalmology **86**(7): 725-728.

- Lublin, F. D. & S. C. Reingold (1996). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis." Neurology **46**(4): 907-911.
- Lublin, F. D., S. C. Reingold, J. A. Cohen, G. R. Cutter, P. S. Sorensen, A. J. Thompson, J. S. Wolinsky, L. J. Balcer, B. Banwell, F. Barkhof, B. Bebo, Jr., P. A. Calabresi, M. Clanet, G. Comi, R. J. Fox, M. S. Freedman, A. D. Goodman, M. Inglese, L. Kappos, B. C. Kieseier, J. A. Lincoln, C. Lubetzki, A. E. Miller, X. Montalban, P. W. O'Connor, J. Petkau, C. Pozzilli, R. A. Rudick, M. P. Sormani, O. Stuve, E. Waubant & C. H. Polman (2014). "Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions." Neurology **83**(3): 278-286.
- Lucas, R. J., R. H. Douglas & R. G. Foster (2001). "Characterization of an ocular photopigment capable of driving pupillary constriction in mice." Nature Neuroscience **4**(6): 621-626.
- Lumsden, C. E. (1951). "Fundamental Problems in the Pathology of Multiple Sclerosis and Allied Demyelinating Diseases." British Medical Journal **1**(4714): 1035-1043.
- McDonald, W. I. & D. Barnes (1992). "The ocular manifestations of multiple sclerosis. 1. Abnormalities of the afferent visual system." Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry **55**(9): 747-752.
- McDonald, W. I., A. Compston, G. Edan, D. Goodkin, H.-P. Hartung, F. D. Lublin, H. F. McFarland, D. W. Paty, C. H. Polman, S. C. Reingold, M. Sandberg-Wollheim, W. Sibley, A. Thompson, S. Van Den Noort, B. Y. Weinshenker & J. S. Wolinsky (2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis." Annals of Neurology **50**(1): 121-127.
- McDougal, D. H. & P. D. Gamlin (2010). "The influence of intrinsically-photosensitive retinal ganglion cells on the spectral sensitivity and response dynamics of the human pupillary light reflex." Vision Research **50**(1): 72-87.
- Messina, S. & F. Patti (2014). "Gray Matters in Multiple Sclerosis: Cognitive Impairment and Structural MRI." Multiple Sclerosis International **2014**: Artikel-ID: 609694.

- Meyer, R., R. Weissert, R. Diem, M. K. Storch, K. L. de Graaf, B. Kramer & M. Bahr (2001). "Acute neuronal apoptosis in a rat model of multiple sclerosis." The Journal of Neuroscience **21**(16): 6214-6220.
- Milligan, N. M., R. Newcombe & D. A. S. Compston (1987). "A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. clinical effects." Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry **50**(5): 511-516.
- Miller, D. H. & S. M. Leary (2007). "Primary-progressive multiple sclerosis." The Lancet Neurology **6**(10): 903-912.
- Morris, K. & C. Yiannikas (2012). "Treatment Update in Multiple Sclerosis." Current Allergy and Asthma Reports **12**(3): 246-254.
- Munafò, A., I. Trinchard-Lugan, T. X. Q. Nguyen & M. Buraglio (1998). "Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human interferon beta-1a after intramuscular and subcutaneous administration." European Journal of Neurology **5**(2): 187-193.
- Naismith, R. T., N. T. Tutlam, J. Xu, J. B. Shepherd, E. C. Klawiter, S. K. Song & A. H. Cross (2009). "Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis." Neurology **73**(1): 46-52.
- Newcombe, J., C. P. Hawkins, C. L. Henderson, H. A. Patel, M. N. Woodroffe, G. M. Hayes, M. L. Cuzner, D. Macmanus, E. Duboulay & W. I. McDonald (1991). "Histopathology of multiple sclerosis lesions detected by magnetic resonance imaging in unfixed postmortem central nervous system tissue." Brain **114**: 1013-1023.
- Nickells, R. W. (1996). "Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe." Journal of Glaucoma **5**(5): 345-356.
- Nolan, R., J. M. Gelfand & A. J. Green (2013). "Fingolimod treatment in multiple sclerosis leads to increased macular volume." Neurology **80**(2): 139-144.
- Noseworthy, J. H., C. Lucchinetti, M. Rodriguez & B. G. Weinshenker (2000). "Multiple Sclerosis." New England Journal of Medicine **343**(13): 938-952.

- Noval, S., I. Contreras, G. Rebolleda & F. J. Munoz-Negrete (2006). "Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis." Acta Ophthalmologica Scandinavica **84**(6): 790-794.
- Oberwahrenbrock, T., S. Schippling, M. Ringelstein, F. Kaufhold, H. Zimmermann, N. Keser, K. L. Young, J. Harmel, H. P. Hartung, R. Martin, F. Paul, O. Aktas & A. U. Brandt (2012). "Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography." Multiple Sclerosis International **2012**: Artikel-ID: 530305.
- Oberwahrenbrock, T., M. Ringelstein, S. Jentschke, K. Deuschle, K. Klumbies, J. Bellmann-Strobl, J. Harmel, K. Ruprecht, S. Schippling, H. P. Hartung, O. Aktas, A. U. Brandt & F. Paul (2013). "Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome." Multiple Sclerosis Journal **19**(14): 1887-1895.
- O'Connor, P., J. S. Wolinsky, C. Confavreux, G. Comi, L. Kappos, T. P. Olsson, H. Benzerdjeb, P. Truffinet, L. Wang, A. Miller, M. S. Freedman & Temso Trial Grp (2011). "Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis." New England Journal of Medicine **365**(14): 1293-1303.
- Oh, J. & P. W. O'Connor (2015). "Novel and imminently emerging treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis." Current Opinion in Neurology **28**(3): 230-236.
- Olerup, O. & J. Hillert (1991). "HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation." Tissue Antigens **38**(1): 1-15.
- Oliveri, R. L., P. Valentino, C. Russo, G. Sibilgia, U. Aguglia, F. Bono, F. Fera, A. Gambardella, M. Zappia, K. Pardatscher & A. Quattrone (1998). "Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study." Neurology **50**(6): 1833-1836.
- Panozzo, G. & A. Mercanti (2004). "Optical coherence tomography findings in myopic traction maculopathy." Archives of Ophthalmology **122**(10): 1455-1460.
- Parisi, V., G. Manni, M. Spadaro, G. Colacino, R. Restuccia, S. Marchi, M. G. Bucci & F. Pierelli (1999). "Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients." Investigative Ophthalmology & Visual Science **40**(11): 2520-2527.

- Paty, D. W., J. J. F. Oger, L. F. Kastrukoff, S. A. Hashimoto, J. P. Hooge, A. A. Eisen, K. A. Eisen, S. J. Purves, M. D. Low, V. Brandejs, W. D. Robertson & D. K. B. Li (1988). "MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT." Neurology **38**(2): 180-185.
- Paul, F., J. Dörr, J. Würfel, H. P. Vogel & F. Zipp (2009). "Early mitoxantrone-induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis." BMJ Case Reports **2009**: bcr06.2009.2004.
- Paul, F. & K. Ruprecht (2015). "Current immunotherapy of multiple sclerosis." Nervenarzt **86**(8): 1031-1042.
- Paul, F. & C. Veauthier (2012). "Fatigue in multiple sclerosis: a diagnostic and therapeutic challenge." Expert Opinion on Pharmacotherapy **13**(6): 791-793.
- Pelli, D. G., J. G. Robson & A. J. Wilkins (1988). "The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity." Clinical Vision Sciences **2**(3): 187-199.
- Pelli, D. G. & P. Bex (2013). "Measuring contrast sensitivity." Vision Research **90**: 10-14.
- Petzold, A., J. F. de Boer, S. Schippling, P. Vermersch, R. Kardon, A. Green, P. A. Calabresi & C. Polman (2010). "Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis." The Lancet Neurology **9**(9): 921-932.
- Petzold, A., M. P. Wattjes, F. Costello, J. Flores-Rivera, C. L. Fraser, K. Fujihara, J. Leavitt, R. Marignier, F. Paul, S. Schippling, C. Sindic, P. Villoslada, B. Weinshenker & G. T. Plant (2014). "The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol." Nature Reviews Neurology **10**(8): 447-458.
- Pfueller, C. F., A. U. Brandt, F. Schubert, M. Bock, B. Walaszek, H. Waiczies, T. Schwentek, J. Dorr, J. Bellmann-Strobl, C. Mohr, N. Weinges-Evers, B. Ittermann, J. T. Wuerfel & F. Paul (2011). "Metabolic changes in the visual cortex are linked to retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis." PLoS One **6**(4): e18019.
- Plavina, T., M. Subramanyam, G. Bloomgren, S. Richman, A. Pace, S. Lee, B. Schlain, D. Campagnolo, S. Belachew & B. Ticho (2014). "Anti-JC Virus Antibody Levels in Serum or Plasma Further Define Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy." Annals of Neurology **76**(6): 802-812.

- Polman, C., F. Barkhof, L. Kappos, C. Pozzilli, R. Sandbrink, F. Dahlke, P. Jakobs, A. Lorenz & R. European Oral Interferon Beta-1a (2003). "Oral interferon beta-1 alpha in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study." Multiple Sclerosis **9**(4): 342-348.
- Polman, C. H., S. C. Reingold, G. Edan, M. Filippi, H. P. Hartung, L. Kappos, F. D. Lublin, L. M. Metz, H. F. McFarland, P. W. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A. J. Thompson, B. G. Weinshenker & J. S. Wolinsky (2005). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria"." Annals of Neurology **58**(6): 840-846.
- Polman, C. H., P. W. O'Connor, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, D. H. Miller, J. T. Phillips, F. D. Lublin, G. Giovannoni, A. Wajgt, M. Toal, F. Lynn, M. A. Panzara, A. W. Sandroock & A. Investigators (2006). "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis." The New England Journal of Medicine **354**(9): 899-910.
- Polman, C. H., S. C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J. A. Cohen, M. Filippi, K. Fujihara, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, F. D. Lublin, X. Montalban, P. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A. J. Thompson, E. Waubant, B. Weinshenker & J. S. Wolinsky (2011). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria." Annals of Neurology **69**(2): 292-302.
- Poser, C. M., D. W. Paty, L. Scheinberg, W. I. McDonald, F. A. Davis, G. C. Ebers, K. P. Johnson, W. A. Sibley, D. H. Silberberg & W. W. Tourtellotte (1983). "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols." Annals of Neurology **13**(3): 227-231.
- Prineas, J. W., R. O. Barnard, E. E. Kwon, L. R. Sharer & E. S. Cho (1993). "Multiple sclerosis: Remyelination of nascent lesions: Remyelination of nascent lesions." Annals of Neurology **33**(2): 137-151.
- Regan, D., R. Silver & T. J. Murray (1977). "Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis--hidden visual loss: an auxiliary diagnostic test." Brain **100**(3): 563-579.
- Regan, D., J. Raymond, A. P. Ginsburg & T. J. Murray (1981). "Contrast sensitivity, visual acuity and the discrimination of Snellen letters in multiple sclerosis." Brain **104**(2): 333-350.

- Riise, T., D. C. Mohr, K. L. Munger, J. W. Rich-Edwards, I. Kawachi & A. Ascherio (2011). "Stress and the risk of multiple sclerosis." Neurology **76**(22): 1866-1871.
- Rosenkranz, T., M. Novas & C. Terborg (2015). "PML in a Patient with Lymphocytopenia Treated with Dimethyl Fumarate." The New England Journal of Medicine **372**(15): 1476-1478.
- Roth, N. M., S. Saidha, H. Zimmermann, A. U. Brandt, J. Isensee, A. Benkhellouf-Rutkowska, M. Dornauer, A. A. Kuhn, T. Muller, P. A. Calabresi & F. Paul (2014). "Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease." Movement Disorders **29**(9): 1163-1170.
- Sadigh, S., A. V. Cideciyan, A. Sumaroka, W. C. Huang, X. D. Luo, M. Swider, J. D. Steinberg, D. Stambolian & S. G. Jacobson (2013). "Abnormal Thickening as well as Thinning of the Photoreceptor Layer in Intermediate Age-Related Macular Degeneration." Investigative Ophthalmology & Visual Science **54**(3): 1603-1612.
- Saidha, S., S. B. Syc, M. K. Durbin, C. Eckstein, J. D. Oakley, S. A. Meyer, A. Conger, T. C. Frohman, S. Newsome, J. N. Ratchford, E. M. Frohman & P. A. Calabresi (2011a). "Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness." Multiple Sclerosis Journal **17**(12): 1449-1463.
- Saidha, S., S. B. Syc, M. A. Ibrahim, C. Eckstein, C. V. Warner, S. K. Farrell, J. D. Oakley, M. K. Durbin, S. A. Meyer, L. J. Balcer, E. M. Frohman, J. M. Rosenzweig, S. D. Newsome, J. N. Ratchford, Q. D. Nguyen & P. A. Calabresi (2011b). "Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography." Brain **134**: 518-533.
- Saidha, S., 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 & P. A. Calabresi (2012). "Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study." The Lancet Neurology **11**(11): 963-972.
- Sailer, M., B. Fischl, D. Salat, C. Tempelmann, M. A. Schonfeld, E. Busa, N. Bodammer, H. J. Heinze & A. Dale (2003). "Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis." Brain **126**: 1734-1744.

- Scheel, M., C. Finke, T. Oberwahrenbrock, A. Freing, L. M. Pech, J. Schlichting, C. Sommer, J. Wuerfel, F. Paul & A. U. Brandt (2014). "Retinal nerve fibre layer thickness correlates with brain white matter damage in multiple sclerosis: a combined optical coherence tomography and diffusion tensor imaging study." Multiple Sclerosis Journal **20**(14): 1904-1907.
- Schinzel, J., H. Zimmermann, F. Paul, K. Ruprecht, K. Hahn, A. U. Brandt & J. Dörr (2014). "Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis." BMC Neurology **14**: 8.
- Schippling, S., L. J. Balk, F. Costello, P. Albrecht, L. Balcer, P. A. Calabresi, J. L. Frederiksen, E. Frohman, A. J. Green, A. Klistorner, O. Outteryck, F. Paul, G. T. Plant, G. Traber, P. Vermersch, P. Villoslada, S. Wolf & A. Petzold (2015). "Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: validation of the OSCAR-IB criteria." Multiple Sclerosis Journal **21**(2): 163-170.
- Schneider, E., H. Zimmermann, T. Oberwahrenbrock, F. Kaufhold, E. M. Kadas, A. Petzold, F. Bilger, N. Borisow, S. Jarius, B. Wildemann, K. Ruprecht, A. U. Brandt & F. Paul (2013). "Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis." PLoS One **8**(6): e66151.
- Schönfeld, W. (1919). "Die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit, ihre Methoden und ihre Ergebnisse mit besonderer Berücksichtigung der Syphilis." Archives of Dermatological Research **127**(3): 415-734.
- Schuman, J. S., T. Pedut-Kloizman, E. Hertzmark, M. R. Hee, J. R. Wilkins, J. G. Coker, C. A. Puliafito, J. G. Fujimoto & E. A. Swanson (1996). "Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography." Ophthalmology **103**(11): 1889-1898.
- Serafini, B., B. Rosicarelli, D. Franciotta, R. Magliozzi, R. Reynolds, P. Cinque, L. Andreoni, P. Trivedi, M. Salvetti, A. Faggioni & F. Aloisi (2007). "Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain." The Journal of Experimental Medicine **204**(12): 2899-2912.
- Sinnecker, T., P. Mittelstaedt, J. Dörr, C. F. Pfueller, L. Harms, T. Niendorf, F. Paul & J. Wuerfel (2012). "Multiple sclerosis lesions and irreversible brain tissue damage: A

- comparative ultrahigh-field strength magnetic resonance imaging study." Archives of Neurology **69**(6): 739-745.
- Sinnecker, T., T. Oberwahrenbrock, I. Metz, H. Zimmermann, C. F. Pfueller, L. Harms, K. Ruprecht, C. Ramien, K. Hahn, W. Bruck, T. Niendorf, F. Paul, A. U. Brandt, J. Dörr & J. Wuerfel (2015). "Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning--an ultrahigh-field MR pilot study." Eur Radiol **25**(1): 122-131.
- Stangel, M., I. K. Penner, B. A. Kallmann, C. Lukas, B. C. Kieseier & R. Gold (2013). "Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM): Development of a Multifactorial Model to Monitor Treatment Response and Disease Course in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis." Aktuelle Neurologie **40**(9): 486-493.
- Strauss, O. (2005). "The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function." Physiological Reviews **85**(3): 845-881.
- Stroet, A., C. Hemmelmann, M. Starck, U. Zettl, J. Dörr, P. Friedemann, P. Flachenecker, V. Fleischer, F. Zipp, H. Nuckel, B. C. Kieseier, A. Ziegler, R. Gold & A. Chan (2012). "Incidence of therapy-related acute leukaemia in mitoxantrone-treated multiple sclerosis patients in Germany." Therapeutic Advances in Neurological Disorders **5**(2): 75-79.
- Tan, O., G. Li, A. T.-H. Lu, R. Varma, D. Huang & G. Los Angeles Latino Eye Study (2008). "Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis." Ophthalmology **115**(6): 949-956.
- Thompson, A. J., C. H. Polman, D. H. Miller, W. I. McDonald, B. Brochet, M. Filippi, X. Montalban & J. DeSa (1997). "Primary progressive multiple sclerosis." Brain **120**: 1085-1096.
- Tewarie, P., L. Balk, F. Costello, A. Green, R. Martin, S. Schippling & A. Petzold (2012). "The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment." PLoS One **7**(4): e34823.
- Toosy, A. T., D. F. Mason & D. H. Miller (2014). "Optic neuritis." The Lancet Neurology **13**(1): 83-99.

- Trapp, B. D. & K. A. Nave (2008). Multiple sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? Annual Review of Neuroscience. Palo Alto, Annual Reviews. **31**: 247-269.
- Trip, S. A., P. G. Schlottmann, S. J. Jones, D. R. Altmann, D. F. Garway-Heath, A. J. Thompson, G. T. Plant & D. H. Miller (2005). "Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis." Annals of Neurology **58**(3): 383-391.
- Trojano, M., D. Paolicelli, A. Bellacosa & S. Cataldo (2003). "The transition from relapsing-remitting MS to irreversible disability: clinical evaluation." Neurological Sciences **24**: 268-270.
- Urbanek, C., N. Weinges-Evers, J. Bellmann-Strobl, M. Bock, J. Dörr, E. Hahn, A. H. Neuhaus, C. Opgen-Rhein, T. M. Ta, K. Herges, C. F. Pfueller, H. Radbruch, K. D. Wernecke, S. Ohlraun, F. Zipp, M. Dettling & F. Paul (2010). "Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis." Multiple Sclerosis Journal **16**(1): 93-99.
- Voide, N. & F. X. Borruat (2015). "Microcystic Macular Edema in Optic Nerve Atrophy: A Case Series." Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde **232**(4): 455-458.
- Veauthier, C. & F. Paul (2012). "Fatigue in multiple sclerosis: which patient should be referred to a sleep specialist?" Multiple Sclerosis Journal **18**(2): 248-249.
- Veauthier, C., G. Gaede, H. Radbruch, S. Gottschalk, K. D. Wernecke & F. Paul (2013). "Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis." Clinical Neurology and Neurosurgery **115**(9): 1826-1830.
- Veauthier, C. & F. Paul (2014). "Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue." Sleep Medicine **15**(1): 5-14.
- Veauthier, C., G. Gaede, H. Radbruch, K. D. Wernecke & F. Paul (2015). "Sleep Disorders Reduce Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis (Nottingham Health Profile Data in Patients with Multiple Sclerosis)." International Journal of Molecular Science **16**(7): 16514-16528.
- Walter, S. D., H. Ishikawa, K. M. Galetta, R. E. Sakai, D. J. Feller, S. B. Henderson, J. A. Wilson, M. G. Maguire, S. L. Galetta, E. Frohman, P. A. Calabresi, J. S. Schuman & L. J. Balcer (2012). "Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis." Ophthalmology **119**(6): 1250-1257.

- Wässle, H. & B. B. Boycott (1991). "Functional architecture of the mammalian retina." Physiological Reviews **71**(2): 447-480.
- Weinges-Evers, N., A. U. Brandt, M. Bock, C. F. Pfueller, J. Dörr, J. Bellmann-Strobl, P. Scherer, C. Urbanek, C. Boers, S. Ohlraun, F. Zipp & F. Paul (2010). "Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis." Multiple Sclerosis Journal **16**(9): 1134-1140.
- Weinshenker, B. G., B. Bass, G. P. A. Rice, J. Noseworthy, W. Carriere, J. Baskerville & G. C. Ebers (1989). "The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course." Brain **112**: 133-146.
- Wilhelm, H., C. Heine & F. Tonagel (2014). "Optic Neuritis." Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde **231**(11): 1073-1083.
- Willer, C. J., D. A. Dyment, N. J. Risch, A. D. Sadovnick, G. C. Ebers & G. Canadian Collaborative Study (2003). "Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **100**(22): 12877-12882.
- Windmüller, M. (1910). "Über die Augenstörungen bei beginnender multipler Sklerose." Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde **39**(1-2): 1-35.
- Ziemssen, T., H. Wilhelm & F. Ziemssen (2006). "Multiple sclerosis. An update with practical guidelines for ophthalmologists." Ophthalmologe **103**(7): 621-641.
- Zimmermann, H., A. Freing, F. Kaufhold, G. Gaede, E. Bohn, M. Bock, T. Oberwahrenbrock, K. L. Young, J. Dörr, J. T. Wuerfel, S. Schippling, F. Paul & A. U. Brandt (2013). "Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations." Multiple Sclerosis Journal **19**(4): 443-450.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ines Fritz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zusammenhang zwischen Kontrastempfindlichkeit und der Dicke einzelner Netzhautschichten bei an Multipler Sklerose erkrankten Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Friedemann Paul für die Bereitstellung des Themas und die freundliche Betreuung während der Bearbeitung.

Außerdem möchte ich der Arbeitsgruppe „Klinische Neuroimmunologie“ des NeuroCure Clinical Research Centers der Medizinischen Fakultät der Charité Berlin, im Besonderen Hanna Zimmermann und Dr. Timm Oberwahrenbrock für die angenehme und unermüdliche Beratung, Inspiration und Zeit bei statistischen oder organisatorischen Fragen und Problemen danken.

Für die vielfältige Unterstützung, Ermutigung und Beratung sowie die grafische Umsetzung der Abbildung 1, 2 und 3 danke ich meinen Mann, Dr. Sebastian Fritz.

Des Weiteren danke ich meinen Korrekturlesern Dr. Venita Decker, PD Dr. Klaus-Martin Kreusel, Dr. Stephanie Linke, Craig Reed und Beathe Hahn.