

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

DISSERTATION

**Querschnittsstudie zum Einfluss kognitiver Defizite auf die  
Testung der Kontrastempfindlichkeit bei Multipler Sklerose**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Wieder

aus Aachen

Datum der Promotion: 07.12.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis:</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Tabellenverzeichnis:</b> .....	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Abstrakt</b> .....	<b>5</b>
3.1	<b>Abstrakt – Deutsche Fassung</b> .....	<b>5</b>
3.2	<b>Abstract – English version</b> .....	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>12</b>
5.1	<b>Multiple Sklerose</b> .....	<b>12</b>
5.1.1	Definition.....	12
5.1.2	Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese .....	12
5.1.3	Subtypen, Symptomatik und Verlauf .....	13
5.1.4	Diagnostik.....	15
5.1.5	Therapieoptionen.....	18
5.1.6	MS und Sehstörungen.....	20
5.1.7	MS, Kognition und Komorbiditäten .....	25
5.1.7.1	Kognition .....	25
5.1.7.2	Depression und Fatigue.....	28
5.2	<b>Ziele der Arbeit</b> .....	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>Methodik</b> .....	<b>31</b>
6.1	<b>Patientenkohorte und Studiendesign</b> .....	<b>31</b>
6.2	<b>Klinische Untersuchung</b> .....	<b>32</b>
6.2.1	EDSS.....	32
6.2.2	MSFC .....	33
6.2.3	Fatigue.....	33
6.2.4	Depression .....	34
6.3	<b>Neurovisuelle Untersuchungen</b> .....	<b>34</b>
6.3.1	Visus.....	34
6.3.2	Kontrastsehen .....	36
6.3.3	Optische Kohärenztomographie (OCT).....	40
6.4	<b>Neuropsychologische Testung - BRB-N</b> .....	<b>44</b>
6.4.1	SRT .....	45
6.4.2	SPART.....	46
6.4.3	SDMT .....	46

6.4.4	PASAT .....	47
6.4.5	WLG .....	48
6.4.6	Auswertung.....	48
<b>6.5</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>49</b>
<b>7</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>50</b>
7.1	Ergebnisse der BRB-N – Kognitive Defizite der Patientenkohorte .....	51
7.2	Übersicht der OCT- Messung und der visuellen Funktionstests .....	54
7.3	Korrelation visueller Funktion mit der Kognition.....	54
7.4	Korrelation zwischen der RNFLT und visuellen Funktionsdefiziten sowie der RNFLT und kognitiven Einschränkungen .....	57
7.5	Korrelation zwischen Kontrastsehen und Kognition sowie zwischen Visus und Kognition – unter Berücksichtigung einer retinalen Schädigung.....	57
7.6	Kognition und RNFLT können die Kontrastempfindlichkeit vorhersagen .	59
<b>8</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>60</b>
8.1	Kernaussagen der Studie .....	60
8.2	Andere Studien im Vergleich .....	62
8.2.1	Grenzen unserer Studie .....	65
8.3	Kognition und neuroanatomische Korrelate .....	67
8.4	Resümee .....	70
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>73</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>87</b>
<b>11</b>	<b>Anteilerklärung an der erfolgten Publikation .....</b>	<b>88</b>
<b>12</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>89</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>91</b>

## 1 Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1:	ETDRS-Sehtafel (Precision-Vision - Original Series ETDRS Chart 1).	36
Abb. 2:	FACT (Functional Acuity Contrast Test).	39
Abb. 3:	AULCSF (Area under the log CSF).	40
Abb. 4 a-c	OCT-Bilder eines rechten Auges ohne ON.	43
Abb. 4 d-f	OCT-Bilder eines linken Auges mit Z.n. ON.	43
Abb. 5:	Prinzip des SDMT.	47
Abb. 6:	Prinzip des PASAT.	48
Abb. 7:	Kognitive Defizite – BRB-N gesamt und der einzelnen Subdomänen.	52
Abb. 8:	Lokale Regressionsanalysen des kognitiven Einflusses auf die Testung der Kontrastempfindlichkeit	58

## 2 Tabellenverzeichnis:

Tab. 1:	Übersicht über die Subtests der BRB-N - Brief Repeatable Neuropsychological Testing.	45
Tab. 2:	Übersicht klinische Charakteristika der Kohorte.	51
Tab. 3:	Kognition und Komorbiditäten.	53
Tab. 4:	Morphologische und funktionell-visuelle Untersuchungen.	54
Tab. 5:	Ergebnisse der Kognitionstests.	55
Tab. 6:	Korrelation der Kognitionstests mit der visuellen Funktion.	56
Tab. 7:	Kombinierte Modelle aus RNFLT und kognitiver Funktion zur Vorhersage der Kontrastempfindlichkeit.	60

## 3 Abstrakt

### 3.1 Abstrakt – Deutsche Fassung

#### Hintergrund:

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, die durch Entzündungsreaktionen zu Demyelinisierung und Neurodegeneration mit axonalem und neuronalem Verlust führt. Die daraus resultierenden Symptome sind sehr vielfältig. Neben Ausfällen des sensiblen, motorischen und autonomen Nervensystems weist insbesondere das visuelle System defizitäre Funktionen auf.

Sehstörungen treten insgesamt bei ca. 30 - 80% aller MS-Patienten auf.

In der neurologischen Standarduntersuchung werden Sehstörungen mittels Visustestung und Gesichtsfelduntersuchungen erhoben. Darüber hinaus erwies sich die Messung der Kontrastempfindlichkeit als sensitiverer Marker, um latente Visuseinschränkungen bei MS festzustellen. Die Abnahme der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFLT, retinal nerve fiber layer thickness), welche mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) erhoben werden kann, repräsentiert einen morphologischen Messwert für den neuro-axonalen Schaden des visuellen Systems.

Ebenso treten bei 45 - 65% aller MS-Patienten neuropsychologische Einschränkungen auf, insbesondere kognitive Defizite. Es ist bislang wenig darüber bekannt, inwiefern kognitive Einschränkungen relevante Auswirkungen auf die Durchführung funktioneller visueller Tests haben, die für MS-Patienten empfohlen werden.

Ziel unserer Studie war es herauszufinden, ob die Messung der Kontrastempfindlichkeit bei MS-Patienten von Kognitionsdefiziten beeinflusst wird.

#### Methoden:

Diese Arbeit wurde im Querschnitt-Studiendesign durchgeführt und insgesamt 89 Patienten mit schubförmig remittierender MS (Relapsing-Remitting MS, RRMS) untersucht. Unter den Patienten befanden sich 40% Männer und 60% Frauen, die im Durchschnitt  $42 \pm 9$  Jahre alt waren. Die Krankheitsdauer betrug im Schnitt  $97 \pm 67$  Monate.

Alle Studienteilnehmer erhielten eine Visustestung mittels Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) - Sehtafeln und eine Kontrastempfindlichkeits-Messung mit

dem Functional Acuity Contrast Testing (FACT). Strukturelle Schäden des visuellen Systems wurden mit der OCT über die Messung der RNFLT bestimmt. Zur neuropsychologischen Testung wurde die deutsche Version der Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing (BRB-N) verwendet.

#### Ergebnisse:

In kombinierten Analysen, für die wir verallgemeinerte Schätzungsgleichungen (engl.: GEE, generalized estimating equations models) verwendeten, zeigte sich, dass der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) und die RNFLT sowie der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) und die RNFLT die Kontrastempfindlichkeit vorhersagen konnten. Diese Korrelation blieb auch unter Berücksichtigung eines möglichen Netzhautschadens, gemessen an der RNFLT, bestehen.

#### Schlussfolgerung:

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss kognitiver Defizite auf die Messung der Kontrastempfindlichkeit, insbesondere im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Die Kognition wurde mittels visuell-abhängigen (SDMT) sowie auditiven (PASAT) neuropsychologischen Untersuchungen getestet.

Die vorliegende Arbeit wurde als Vorstudie konzipiert. Die Daten sollten an Patienten mit schwereren kognitiven Defiziten, im longitudinalen Verlauf sowie im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe analysiert werden.

Übertragen auf den klinischen Alltag müssen kognitive Einschränkungen als Störgrößen bei der Testung visueller Funktionen dem Untersucher bewusst sein, da diese zu veränderten Testergebnissen führen können.

## **3.2 Abstract – English version**

### Background:

Multiple sclerosis (MS) is the most common autoimmune disease of the central nervous system, leading to demyelination and inflammatory neurodegeneration with axonal and neuronal loss resulting in a wide range of symptoms. In addition to MS effects on sensory, motor and autonomic nervous systems, the visual system in particular exhibits notable deficits in its numerous functions. Furthermore, visual disturbances occur in approximately 30-80% of all MS-patients.

During standard neurological examinations, visual acuity testing and visual field testing assess various visual deficits. In addition, low contrast sensitivity testing was found to be a sensitive parameter to detect latent visual deficits in patients with MS. Thinning of the retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT), measured by optical coherence tomography (OCT), represents a structural parameter for neuro-axonal damage of the visual system. Likewise, neuropsychological problems are present in 45-65% of MS-patients that consist primarily of cognitive deficits. Little is known thus far about the influence of cognitive deficits on the visual test assessments recommended for MS-patients.

The aim of our study was to examine a potential influence of cognitive deficits on low contrast sensitivity testing.

### Methods:

We performed a cross-sectional study on 89 patients with relapsing-remitting MS (RRMS). Among the patients 40% were male and 60% were female with an average age of  $42 \pm 9$  years with a mean disease duration was  $97 \pm 67$  months.

We performed visual acuity testing using ETDRS-charts and low contrast visual acuity testing by Functional Acuity Contrast Testing (FACT) on all 89 patients. Structural damage of the visual system was assessed by OCT derived from RNFLT measurement. For neuropsychological examinations we used the German version of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing (BRB-N).

### Results:

In combined analysis, using generalized estimating equations models (GEE), we show that Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) and RNFLT as well as Symbol Digit Modalities Test (SDMT) as well as RNFLT could predict the results of low contrast

visual acuity testing. These correlations remained after controlling for retinal damage through RNFLT measurements.

Conclusion:

Our data indicate that low contrast sensitivity is significantly influenced by cognitive deficits, particularly when poor information processing speeds are tested with visual-dependent (SDMT) and auditive (PASAT) examinations.

We consider our findings as preliminary since our results should be checked on patients with more severe cognitive deficits with longitudinal study design and comparisons to a healthy control group. In summary, examiners should be aware that in clinical settings cognitive deficits can influence visual testing that, therefore, could lead to inaccuracies or misdiagnoses.



## 4 Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
ANT	Attention Network Test
AQP4-Ak	Aquaporin-4-Antikörper
ART	Automated Real-Time
AULCSF	Area Under the Log Contrast Sensitivity Function
BAEP	Brainstem Auditory Evoked Potentials (engl.) – akustisch evozierte Hirnstammpotenziale
BDI	Beck Depression Inventory (engl.) – Beck-Depressions-Inventar
BICAMS	Brief International Cognitive Assessment for MS
BRB-N	Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests
CMV	Cytomegalievirus
cpd	cycles per degree (engl.) – Zyklen pro Bogenminute
CS	Contrast Sensitivity (engl.) – Kontrastempfindlichkeit
CSF	Contrast Sensitivity Function (engl.) – Kontrastschwellenfunktion; Kontrastempfindlichkeitsfunktion
DMN	Default Mode Network (engl.) – Ruhezustandsnetzwerk
DMD	Disease-Modifying Drugs (engl.) – krankheitsmodifizierende Medikamente
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EAN	European Academy of Neurology
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECTRIMS	European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
ED	Erstdiagnose
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FACT	Functional Acuity Contrast Testing
FC	Functional connectivity (engl.) – Funktionelle Konnektivität
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSS	Fatigue Severity Scale
GCL	Ganglion Cell Layer (engl.) – Ganglienzellschicht der Retina

GEE	Generalized Estimating Equations models (engl.)(stat.) – verallgemeinerte Schätzungsgleichungen
HRP	High-pass Resolution Perimetry (engl.) – Ringperimetrie
IgG	Immunglobulin G
ILM	Internal limiting membrane (engl.) – Innere Grenzmembran
IPL	Inner Plexiform Layer (engl.) – Innere plexiforme Schicht
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom (engl. CIS, clinically isolated syndrom)
LOESS	Locally weighted least squares (engl.) – lokal gewichtete kleinste Quadrate
MACFIMS	Minimal Assessment of Cognitive Function in MS
MEP	Motorisch Evozierte Potenziale
mfVEP	multifokal Visuell Evozierte Potentiale
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
MSNSQ	Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire
NCRC	NeuroCure Clinical Research Center
NMOSD	NMO spectrum disorders (engl.) – NMO-Spektrum-Erkrankungen
NHPT	Nine-Hole Peg Test (engl.)/ 9-HPT
OCT	Optical Coherence Tomography (engl.) – Optische Kohärenztomographie
ON	Optic Neuritis (engl.) – Optikusneuritis
PASAT-2	Paced Auditory Serial Addition Test (2 Sekundenversion)
PASAT-3	Paced Auditory Serial Addition Test (3 Sekundenversion)
PDw	Protonendichte-gewichtete MRT-Sequenz
PPMS	Primary Progressive MS (engl.) – Primär progrediente MS
RIS	Radiologisch Isoliertes Syndrom
RS-FC	Resting State-Functional Connectivity (engl.) – funktionelle Konnektivität im Ruhezustand
RNFL(T)	Retinal Nerve Fiber Layer (Thickness) (engl.) – Retinale Nervenfaserschicht(dicke)
RRMS	Relapsing-Remitting MS (engl.) – Schubförmig-remittierende MS
SD	Standard Deviation (engl.) – Standardabweichung
SD-OCT	Spectral Domain OCT (engl.) – Spektral-Domänen OCT

SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SPART(-DR)	Spatial Recall Test(-Delayed Recall)
SPMS	Secondary Progressive MS (engl.) – sekundär progrediente MS
SPSS	Statistical Package for Social Sciences – Statistik-Software der Firma IBM
SRT(-LTS)	Selective Reminding Test(-Long Term Storage)
SRT-CLTR	Selective Reminding Test-Consistent Long Term Retrieval
SRT-DR	Selective Reminding Test-Delayed Recall
SSEP	Somatosensibel evozierte Potenziale
T1w	T1-gewichtete MRT-Sequenz
T2w	T2-gewichtete MRT-Sequenz
T25-FW	Timed 25-Foot Walk
TD-OCT	Time Domain OCT (engl.) – Zeit-Domänen OCT
TMV	Total Macular Volume (engl.) – Totales Makulavolumen
VA	Visual Acuity (engl.) – Sehschärfe, Visus
VEP	Visuell Evozierte Potenziale
WLG	Word List Generation
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **5 Einleitung**

### **5.1 Multiple Sklerose**

#### **5.1.1 Definition**

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, die sich im Bereich des Zerebrums (supra- und infratentoriell) sowie spinal manifestieren kann [1]. Die Erkrankung ist sehr vielfältig und umfasst zahlreiche neurologische Symptome [1,2].

#### **5.1.2 Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese**

Die erste nähere Beschreibung der MS geht auf Jean-Martin Charcot zurück, einem französischen Neurologen und Pathologen aus dem 19. Jahrhundert, der erstmals einen Zusammenhang zwischen MS-typischen Symptomen und postmortal beschriebenen pathologischen Veränderungen schilderte [3].

Weltweit sind ca. 2,5 Millionen Menschen an MS erkrankt (Prävalenz 2,3 Mio. im Jahr 2013). In Europa wurde 2013 die Zahl der Betroffenen auf 108 pro 100000 Einwohner mit einer Inzidenz von 5,5 pro 100000 Einwohner geschätzt [2,4]. Betroffen sind vor allem junge Erwachsene mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 30 Jahren, darunter insbesondere Frauen [1].

Die Ätiologie der MS ist multifaktoriell [5]. Ursächlich für die Entstehung sind zum einen eine genetische Prädisposition sowie diverse Umwelteinflüsse [4]. Hierbei sind insbesondere hohe Epstein-Barr-Virus (EBV)-Antikörperlevel bzw. eine stattgefundene infektiöse Mononukleose, Rauchen, eine Cytomegalievirus (CMV)-Infektion sowie ein Vitamin-D-Mangel als Risikofaktoren hervorzuheben [4,6,7]. Darüber hinaus werden Veränderungen des zirkadianen Rhythmus sowie der bakteriellen Darmflora als pathogenetische Faktoren diskutiert [4].

Pathophysiologisch führt das Zusammenspiel von Entzündungsreaktionen, Demyelinisierung, neuroaxonaler Degeneration und einem Versagen neuronaler Reparaturmechanismen zu einer Unterbrechung der neuronalen Signalübertragung [5]. Eine fokale Lymphozyteninfiltration bewirkt eine Schädigung des Myelins und im Krankheitsverlauf Läsionen der Axone sowie der Neuronen [1].

Zu Beginn der Erkrankung treten typischerweise schubweise neurologische Defizite auf, die einer transienten Entzündungsreaktion mit einer darauffolgenden Demyelinisierung entsprechen. Im Verlauf kommt es zu einer verbreiteten Aktivierung der Mikrogliazellen mit der Folge einer chronischen neuroaxonalen Degeneration und Atrophie [5].

Die Entzündungsreaktion im ZNS wird zum einen verursacht durch eine Infiltration peripherer Immunzellen, aktivierte autoreaktive T-Zellen, die zusammen mit aktivierten B-Zellen und Monozyten ins ZNS wandern und über den Plexus choroideus die Bluthirn- und Liquorschranke überschreiten, zum anderen durch angeborene Immunzellen des ZNS [4].

Ursächlich für eine fortschreitende Neurodegeneration sind die chronisch entzündlichen Prozesse, die u.a. zu einem Versagen endogener Reparaturmechanismen der Axone führen [8]. Überwiegt die Entzündungsreaktion die neuronalen Schutzmechanismen der Neurone, äußert sich dies mit einer klinischen Manifestation der Läsion [8].

Zusammengefasst trägt zur Krankheitsmanifestation und -progression das Zusammenspiel zahlreicher Zellen im ZNS bei, den ZNS intrinsischen (wie Mikrogliazellen, Astrozyten und Oligodendrozyten) sowie peripherer Immunzellen (insbesondere CD8+ T-Zellen und Makrophagen) und im Krankheitsverlauf zunehmend auch B-Zellen und Plasmazellen) [4].

Das daraus resultierende klinische Bild ist sehr heterogen und viele Symptome sind nicht krankheitsspezifisch [9].

### **5.1.3 Subtypen, Symptomatik und Verlauf**

Nach dem klinischen Verlauf werden folgenden MS-Subtypen unterschieden [10]:

- das klinisch isolierte Syndrom (KIS - clinically isolated syndrome, CIS)
- die schubförmige MS (relapsing-remitting MS, RRMS)
- die sekundär progrediente MS (secondary progressive MS, SPMS)
- die primär progrediente MS (primary progressive MS, PPMS)

Die ursprüngliche Einteilung wurde 2013 von einem MS-Expertenkomitee modifiziert und eine neue Terminologie der MS-Subtypen definiert [11]. Nach dieser Terminologie wird die MS in eine schubförmige und eine progrediente Verlaufsform unterteilt. Zur schubförmigen Form wird die RRMS und das KIS und zur progredienten die PPMS und die SPMS gezählt [11]. Das RIS (Radiologisch Isoliertes Syndrom) und die PRMS treten in dieser Einteilung nicht mehr auf.

Die RRMS ist der häufigste Subtyp. Ca. 90% aller MS-Erkrankten haben initial einen schubförmig remittierenden Verlauf, von denen 40% innerhalb von zehn Jahren eine SPMS entwickeln [12].

Beim klinisch isolierten Syndrom zeigen sich charakteristische Zeichen einer entzündlichen Demyelinisierung wie sie bei MS auftreten, jedoch sind die Kriterien der zeitlichen und teilweise der räumlichen Dissemination nicht erfüllt [10].

Die Läsionslast im MRT, das Vorhandensein oligoklonaler Banden und das Alter des Patienten bei Erstdiagnose sind die stärksten Prädiktoren, bei einem KIS im Verlauf eine klinisch manifeste MS zu entwickeln [13,14].

Prinzipiell können motorische, sensorische und visuelle Funktionssysteme und das autonome zentrale Nervensystem betroffen sein [1]. Zahlreiche pathologische Prozesse bei MS wie Entzündung, Demyelinisierung sowie Degeneration der Axone im Bereich der afferenten Sehbahn können zu visuellen Einschränkungen bzw. Sehstörungen führen [15,16]. Letztere treten häufig infolge, aber auch ohne eine vorausgehende akute Optikusneuritis (ON) auf [17,18].

Die ON (Synonym: Neuritis nervi optici) ist eine Entzündung des N. opticus, i.d.R. des retrobulbären Anteils (Retrobulbärneuritis in 2/3 der Fälle) [19]. Bei ca. einem Drittel aller MS-Erkrankten werden persistierende visuelle Defizite beobachtet, jedoch schwanken die Angaben je nach Studie stark [13].

Weitere typische Symptome sind Sensibilitätsstörungen mit Erlöschen der Bauchhautreflexe, Pyramidenbahnläsionen mit spastischen Paresen oder zerebelläre Symptome mit einer Ataxie und Tremor. Ebenso treten vegetative Symptome mit Blasen- und Mastdarmstörungen auf [1,20].

Neuropsychologische und neuropsychiatrische Symptome wie Depression, inadäquate Müdigkeit (Fatigue s.u.), Schmerzen, Schlaf- und kognitive Störungen können die Lebensqualität der MS-Patienten deutlich reduzieren [21–23].

Ein klinischer Schub besteht beim Auftreten neuer Symptome oder bei einer Reaktivierung bereits in der Vergangenheit apparenter neurologischer Ausfälle. Diese Symptome müssen mindestens 24 Stunden anhalten und sich in einem Abstand von 30 Tagen zu einer vorausgegangenen Episode präsentieren. Darüber hinaus dürfen sie nicht durch eine akute Infektion oder Änderung der Körpertemperatur ausgelöst sein [24]. Einem klinischen Schub liegt häufig eine neu aufgetretene Entzündung im zentralen Nervensystem (ZNS) zugrunde, ebenso gibt es auch klinisch inapparente Demyelinisierungen [24].

MRT-Studien zeigten, dass es bei MS zu einer diffusen Schädigung der grauen sowie der weißen Substanz kommt [23]. In Untersuchungen stellte sich heraus, dass Kognitionsdefizite bei MS nicht nur durch fokale Läsionen, sondern auch durch eine unspezifische Atrophie bzw. diffuse Schädigung der grauen Substanz und der sogenannten normal erscheinenden weißen Substanz hervorgerufen werden können. Eine Schädigung gewisser Strukturen im Bereich der grauen Substanz, wie zum Beispiel des Thalamus, haben ebenfalls einen relevanten Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten [25]. Neuerdings wird immer mehr das „Resting state“-fMRT als funktionelles bildgebendes Verfahren zur Untersuchung der kognitiven Leistung bei MS verwendet [23].

#### **5.1.4 Diagnostik**

Zur Diagnose der MS werden klinische sowie paraklinische Untersuchungen kombiniert, weil kein einzelnes klinisches Merkmal oder singuläres diagnostisches Verfahren ausreichend spezifisch ist [26]. Die zur Diagnosestellung verwendeten McDonald-Kriterien aus dem Jahr 2000 basieren auf dem Nachweis der zeitlichen und örtlichen Dissemination von Läsionen im zentralen Nervensystem [27]. Diese müssen sich einerseits klinisch mit typischen Symptomen manifestieren, andererseits in der Bildgebung mittels MRT nachweisen lassen [27].

Die Kriterien wurden seither mehrfach überarbeitet, wobei nach der letzten Revision 2017 eine räumliche Dissemination bei einer oder mehrerer T2-hyperintenser Läsionen in zwei oder mehr der folgenden vier Regionen des ZNS: periventrikulär, kortikal, juxtakortikal und intratentoriell und des Rückenmarks erfüllt ist [28].

Nach den Kriterien müssen im MRT zur MS-Diagnose bei der zeitlichen Dissemination gleichzeitig Gadolinium-anreichernde sowie nicht anreichernde Läsionen zu irgendeiner Zeit oder eine neue T2-hyperintense oder gadolinium-anreichernde Läsion in einer erneuten MRT-Untersuchung im Vergleich zum Baseline-MRT, unabhängig vom Zeitraum zwischen Baseline und erneutem MRT, nachgewiesen werden [28].

Symptomatische und asymptomatische MRT-Läsionen können als Korrelat für eine räumliche und zeitliche Dissemination gewertet werden. Somit wurden die zuvor geltenden MRT-Kriterien nach Barkhof (1997) und Tintoré (2000) vereinfacht [24,28].

Die Diagnose einer MS kann ebenfalls gestellt werden, wenn bei einem Patienten mit einem CIS, der die klinischen oder MRT-Kriterien für die räumliche Dissemination erfüllt,

im Liquor spezifische oligoklonale Banden nachzuweisen sind [28]. Nach den Kriterien von 2017 gelten kortikale und juxtakortikale Läsionen als MRT-Kriterien für die räumliche Dissemination [28]. Die initialen MRT-Untersuchungen sollten, soweit verfügbar, eine transversale PD-T2-Wichtung und eine T1-gewichtete Aufnahme mit und ohne Kontrastmittel (Gadolinium) umfassen [29]. Zudem werden sagittale und transversale FLAIR-Sequenzen (Fluid Attenuated Inversion Recovery) und eine zusätzliche spinale Untersuchung empfohlen [30].

In der Überarbeitung der MRT-Kriterien bei MS von 2015 durch die europäische Arbeitsgruppe MAGNIMS (MRI in MS) wurde unter anderem vorgeschlagen, eine Läsion des Nervus opticus als neues Kriterium für die räumliche Dissemination (DIS-Kriterium, dissemination in space) und somit um ein zusätzliches ZNS-Gebiet zu ergänzen. Die Anzahl der Regionen zum Nachweis der Dissemination war somit von vier auf fünf angestiegen [31]. In den zuletzt veröffentlichten Diagnosekriterien von 2017 wurde jedoch die Datenlage zur Sensitivität und Spezifität der Diagnostik einer Nervus opticus Läsion ohne eindeutigen Nachweis einer Optikus neuritis als unzureichend für die Aufnahme in die McDonald Kriterien bewertet [28].

Die weiterführende Diagnostik beinhaltet insbesondere die Messung visuell evozierter Potenziale (VEP) [24]. Dabei wird die Latenz zwischen einem optischen Reiz (Monitor-Schachbrettmuster variabler Auflösung) und über dem Okzipitalhirn ableitbarer, gemittelter Signale gemessen. Der erste Peak (beim Gesunden nach ca. 100 ms, „P100“) liegt bei einer pathologisch verzögerten Latenz z.B. bei 120 ms, oft mit einer verminderten Amplitude [32,33].

Zur Objektivierung einer möglichen subklinischen Affektion der sensiblen Bahnen können somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP) und zur Beurteilung der Hirnstammfunktion akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (BAEP) bestimmt werden [10,32].

Die Diagnostik bei Verdacht auf MS wird durch eine Liquorpunktion ergänzt. Die Liquoranalyse dient zum einen dem Ausschluss infektiöser Ursachen, zum anderem dem Nachweis intrathekaler, oligoklonaler IgG-Banden und somit einer intrathekalen IgG-Synthese als Zeichen eines chronisch entzündlichen Prozesses. Seit 2005 gibt es neue Standardverfahren zur Liquoruntersuchung. Zusammengefasst empfehlen diese insbesondere eine qualitative Beurteilung des Liquors mittels isoelektrischer Fokussierung und Immunblotting sowie Immunfixation als Goldstandard mit der höchsten Sensitivität und Spezifität [34]. Ergänzend kann eine quantitative



Untersuchung durchgeführt werden. Der Liquor sollte immer im Vergleich mit dem Serum analysiert werden, wobei bei MS oligoklonale IgG-Banden typischerweise nur im Liquor und nicht im Serum nachgewiesen werden können [34].

Zur Beurteilung einer Funktionsstörung der Bluthirnschranke dient die Messung des Delpech-Lichtblau-Quotienten. Hierzu werden die Immunglobulin- und Albuminkonzentrationen im Liquor und im Serum bestimmt [ $\text{IgG (Liquor)} \times \text{Albumin (Serum)} / \text{IgG (Serum)} \times \text{Albumin (Liquor)}$ ]. Zeigt sich hier ein Quotient  $>0,8$  spricht dieses für eine intrathekale IgG-Synthese [35]. Die Delpech-Lichtblau-Quotienten können graphisch in einem Reiber-Felgenhauer-Diagramm dargestellt werden [29]. In der Liquoruntersuchung sowie in einer Laboranalyse des peripheren Blutes müssen insbesondere infektiöse Erkrankungen, andere Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen und Vaskulitiden, Leukodystrophien sowie entzündlich-demyelinisierende Erkrankungen ausgeschlossen werden [29].

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der MS ist die Neuromyelitis optica (NMO) (auch: DEVIC-Krankheit, SMON=Subakute Myelo-Optiko-Neuropathie), die ebenfalls eine autoimmunvermittelte Entzündung des ZNS ist [36,37]. Die Erkrankung ist durch einen schubförmigen Verlauf mit rezidivierenden, akuten Optikusneuritiden und Myelitiden oder beidem gekennzeichnet [37]. Hierdurch kommt es häufiger als bei der MS zu irreversiblen neurologischen Defiziten sowie zu Visusstörungen bis zur Erblindung [37]. Neben der ON und der Myelitis treten auch Entzündungen des Hirnstamms und des Diencephalons auf [38]. Symptome wie Depressionen und Schmerzen werden bei NMO mindestens so häufig wie bei MS beobachtet [39]. Pathophysiologisch kommt es bei der NMO zu Antikörper- und Komplementablagerungen, einem Astrozytenverlust, einer Infiltration neutrophiler und eosinophiler Granulozyten und dann zu einem sekundären Untergang von Oligodendrozyten und Neuronen [36]. In den letzten Jahren wurden im Serum spezifische IgG-Autoantikörper entdeckt, die sich gegen Aquaporin-4 richten [37]. Aquaporin-4 ist ein Bestandteil der Astrozyten-Endfüßchen, welche die Blut-Hirn-Schranke mitbilden und den Wasserhaushalt des ZNS regulieren [36]. Bei 80% der Patienten mit NMO können Aquaporin-4-Antikörper(AQP4-Ak) im Serum nachgewiesen werden [40]. Anders als bei MS, finden sich nur bei ca. 18% aller AQP4-Ak positiven Patienten oligoklonale Banden im Liquor und nur selten kann eine intrathekale IgG-Synthese während eines Schubes nachgewiesen werden [41]. Bei einigen AQP4-Ak seronegativen Patienten wurde zudem Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein-Ak

(anti-MOG-Ak) entdeckt [42]. Zur Diagnose einer NMO ist die spinale MRT essentiell, in der sich langstreckige spinale Läsionen über drei oder mehr Wirbelsäulensegmente nachweisen lassen [43]. Diese typischste Manifestation ist eine sich längs ausbreitende Querschnittsmyelitis (longitudinally extensive transverse myelitis (LETM)) [43]. Im OCT zeigen sich häufiger als bei der MS schwere visuelle Defizite und eine stärkere Abnahme der RNFLT, die mit der Anzahl und Schwere der Schübe assoziiert ist [37]. Zur Therapie werden im akuten Schub eine Plasmapherese, eine Immunadsorption und/oder eine hochdosierte intravenöse Steroidtherapie empfohlen. Die Rezidivprophylaxe wird mit dem Immunsuppressivum Azathioprin (AZT) und dem monoklonalen Anti-CD 20 Antikörper Rituximab (RTX) als Erstlinientherapie durchgeführt [44]. Da sich somit die Therapie der NMO grundlegend von der der MS (siehe folgenden Abschnitt) unterscheidet, ist die frühe Diagnosestellung äußerst relevant.

### **5.1.5 Therapieoptionen**

Obwohl MS schon im 19. Jahrhundert diagnostiziert und bereits im 14. Jahrhundert erstmals beschrieben wurde, besteht die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie erst seit Entdeckung der Interferon-Therapie. Erst 1993 wurde nachgewiesen, dass Interferon beta-1b (Betaferon®) eine wirksame, immunmodulatorische Therapie für RRMS ist [45]. Lange Zeit war es das einzige Interferon mit einer Zulassung für die SPMS-Therapie, unter der die Krankheitsprogression und Schubfrequenz deutlich abnahm [45]. Alle Interferone (Interferon beta 1b und 1a (Rebif® und Avonex®) sind auch für die Therapie des KIS zugelassen, sofern ein hohes Risiko für die Entwicklung einer MS besteht. Für die Therapie der SPMS wird das Interferon beta-1a angewendet [29].

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) vom Januar 2012, die zuletzt 2014 ergänzt wurden, wird die Therapie der MS in eine Schubtherapie und eine verlaufsmodifizierende Therapie eingeteilt [29]. Letztere unterscheidet sich je nach Subtyp (KIS, RRMS oder SPMS) und ob es sich um eine milde bzw. moderate oder hoch aktive Verlaufsform handelt [46].

Bei der Schubtherapie wird als erste Wahl eine intravenöse Methylprednisolonstoßtherapie und zweitrangig eine Plasmapherese empfohlen [29].

Als verlaufsmodifizierende Therapie stehen bei der milden bis moderaten Form der RRMS Interferone, Glatirameracetat (Copaxone®) sowie die oralen Basistherapeutika Dimethylfumarat (Tecfidera®) und Teriflunomid (Aubagio®) zur Verfügung [46,47]. Bei der (hoch)-aktiven Verlaufsform oder zur Therapieeskalation bei unzureichender Therapiekontrolle unter den o.g. Basistherapeutika, werden als erste Wahl die monoklonalen, intravenös applizierten Antikörper Alemtuzumab (Lemtrada®) und Natalizumab (Tysabri®) sowie das orale Immuntherapeutikum Fingolimod (=FTY 720, Gilenya®) empfohlen [29,48].

Erst 2016 wurde ein neuer humaner monoklonaler Antikörper, Daclizumab (=HYP, Zinbryta), zur subkutanen Immuntherapie - der einmal monatlich appliziert wird - zugelassen. Dieser hemmt als CD-25 Antikörper den Interleukin-2-Rezeptor (IL-2-Rezeptor) und moduliert das Immunsystem. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen insbesondere schwere Infektionen, Autoimmunreaktionen an der Haut und eine Hepatotoxizität [49,50]. Aufgrund schwerer Leberschäden und Meningoenzephalitiden wurde Daclizumab im März 2018 wieder vom Markt genommen [51].

Dimethylfumarat (Tecfidera®) ist ein seit Januar 2014 zugelassenes, krankheitsmodifizierendes Medikament, das zweimal täglich oral appliziert wird und zur Therapie der milden/ moderaten Verläufe der schubförmig verlaufenden MS-Formen angewandt wird [46]. Zur symptomatischen Therapie finden zur Besserung der Gehfähigkeit und der Gehstrecke bei einer therapieresistenten Spastik 4-Aminopyridin (Fampyra®) und Cannabinoidpräparate ihren Einsatz [29]. Ein weiterer humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv CD-20 exprimierende B-Lymphozyten depletiert, ist Ocrelizumab (Ocrevus®). Er ist zur Therapie der RRMS und PPMS zugelassen [52,53]. Zuletzt wurden im November 2017 Leitlinien zur Therapie der MS von der EAN (European Academy of Neurology) und derECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) erstellt [53]. Die neuen Leitlinien sollen zu einer Vereinheitlichung der Therapieentscheidungen in Europa beitragen [53]. Es wird empfohlen die Therapie an spezialisierten Zentren durchzuführen, beim KIS oder auffälligem MRT, das nicht die MS-Kriterien erfüllt eine frühzeitige Therapie mit Interferonen oder Glatirameracetat zu erwägen [53]. Darüber hinaus wird ein frühzeitiger Therapiebeginn bei aktiver RRMS mit den o.g. krankheitsmodifizierenden Medikamenten hervorgehoben [53].

### 5.1.6 MS und Sehstörungen

Mit einer Prävalenz von bis zu 80% sind Sehstörungen mitunter die häufigsten Symptome bei MS [54,55]. Visuelle Defizite treten in ca. 20% aller Fälle im Rahmen einer akuten Optikusneuritis (ON) als Erstmanifestation der Erkrankung auf [56].

Ungefähr ein Drittel aller MS-Patienten weist persistierende Sehstörungen auf. Diese können entweder als Residuen nach einer akuten ON auftreten oder durch fortschreitende neurodegenerative Prozesse zu dauerhaften Funktionsstörungen führen [55]. Sehstörungen bei MS sind vielfältig und unspezifisch. In der ophthalmologischen Untersuchung zeigt sich häufiger eine reduzierte Kontrastempfindlichkeit, d.h. eine Abnahme des Visus im Niedrigkontrastbereich, als eine reduzierte Sehschärfe [57]. Darüber hinaus können Einschränkungen des Farbsehvermögens (Farbfehlsichtigkeit/ Dyschromatopsie) und der Gesichtsfelddefekte auftreten [58,59].

Patienten mit einer Dyschromatopsie ohne vorherige ON zeigten schlechtere kognitive Scores, schwerere allgemeine Behinderungen, eine reduzierte pRNFLT sowie ein geringeres Hirnvolumen und somit einen insgesamt schwereren Krankheitsverlauf [60].

Ein Gesichtsfelddefekt bei MS-Patienten manifestiert sich typischerweise in 90% der Fälle mit einem Zentralskotom. Der Befund eines eingeschränkten Gesichtsfeldes zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung war mit einem dreimal höheren Risiko einer zunehmenden Behinderung im Verlauf verbunden [61].

Weitere charakteristische Symptome sind Störungen im binokularen Sehen, Doppelbilder und Verschwommensehen [55]. Außerdem wird ein beeinträchtigtes räumliches Sehen (Stereopsis/ Stereoskopisches Sehen) beschrieben [62].

Störungen der Bewegungswahrnehmung sind ebenfalls häufig und können durch eine verzögerte Weiterleitung, die durch Demyelinisierung des N. Opticus verursacht wird, erklärt werden. Zur Perzeption von Bewegungen ist insbesondere eine schnelle Weiterleitung visueller Informationen notwendig [62]. Im Vergleich zum statischen Sehen ist die Bewegungswahrnehmung stärker von der Projektionsrate abhängig und ist somit anfälliger für eine verzögerte Projektion nach Demyelinisierung [62]. Die Störungen im Bereich der Bewegungswahrnehmung, die im Anschluss an eine ON zu beobachten sind, werden als „Pulfrich-Phänomen“ bezeichnet [55].

Weitere Sehstörungen können im Rahmen des "Uhthoff"-Phänomens auftreten, bei dem durch eine erhöhte Körpertemperatur aufgrund einer körperlichen Anstrengung oder einer Wärmeexposition eine transiente Leitungsunterbrechung der demyelinisierten Axone des afferenten visuellen Systems hervorgerufen wird [63].

Sehstörungen im Rahmen einer Optikusneuritis können akut und passager auftreten, jedoch auch zu bleibenden Visusstörungen führen [17,18,64].

Typischerweise treten zunächst periorbitale, bei Augenbewegungen zunehmende Schmerzen und erst im Anschluss die Sehstörungen auf. Meist wird eine initiale Sehverschlechterung über einen Zeitraum von wenigen Tagen bis hin zu zwei Wochen bemerkt, die sich im Verlauf nach ungefähr 3-5 Wochen nach Beginn der Symptome rasch bessert [17]. Die ON manifestiert sich meistens unilateral. Nur 0,4% der MS-Patienten entwickeln simultan eine bilaterale ON [65]. Bei bilateraler ON müssen insbesondere die ON bei NMO bzw. NMO-Spektrum-Erkrankungen (NMO Spectrum disorders - NMOSD), Optikusneuropathien bei Sjögren-Syndrom sowie Tumore und die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden [66,67].

Die Funduskopie ist während der akuten Retrobulbärneuritis meist unergiebig („Patient sieht nichts, Arzt sieht nichts“) [68]. Jedoch weisen auch MS-Patienten ohne subjektive, visuelle Einschränkungen in Untersuchungsmethoden wie der Messung von VEP, der HRP (high-pass resolution perimetry; Ring-Perimetrie) oder der hoch auflösenden Optischen Kohärenztomographie (optical coherence tomography, OCT) Auffälligkeiten auf [17,18,69]. Im Falle einer akuten ON ist zum einen die chronische Demyelinisierung, zum anderen ein irreversibler axonaler Verlust entscheidend. Letzterer stellt sich im OCT durch eine Abnahme der aus unmyelinisierten Axonen des Sehnervs bestehenden RNFL dar [17]. Auch in der VEP-Messung sind verlängerte Latenzen und eine reduzierte Amplitude entweder Ausdruck einer vorübergehenden, durch eine akute Entzündung bzw. Demyelinisierungsprozess hervorgerufenen Störung der axonalen Leitfähigkeit oder eines dauerhaften Axonverlustes [17,70].

Sechs Monate nach einer akuten ON und nach Erhalt einer hochdosierten Glukokortikoidtherapie wiesen über 90% der Patienten eine normale Sehschärfe auf [17]. Es zeigten sich jedoch anhaltende Defizite beim Niedrigkontrast- und Farbsehen, bei der Bewegungswahrnehmung und persistierende Gesichtsfeldeinschränkungen. Diese können insgesamt zu einer Abnahme der sehkraftbezogenen Lebensqualität führen [17,71]. Im weiteren Verlauf konnten nach fünf bis acht Jahren nicht nur Einschränkungen der Kontrastsensitivität, des Farbsehens und des Gesichtsfelds, sondern auch eine Abnahme der Sehschärfe beobachtet werden [72].

In der funktionellen MRT (fMRT) wurden nach einer akuten ON dynamische Veränderungen der Funktionellen Konnektivität (FC) beobachtet, die auf eine

kompensierende Neuroplastizität in den visuellen Hirnregionen schließen lässt [55]. (Details zu den einzelnen Untersuchungsmethoden siehe unten: 4.3. Neurovisuelle Untersuchungen).

Die Ursachen für MS-bedingte Sehstörungen sind multipel. Sie können inflammatorischer, neurodegenerativer und demyelinisierender Genese sein [73].

Die Entzündungsreaktion führt über demyelinisierende Prozesse zu einer irreversiblen axonalen oder neuronalen Degeneration [73]. Pathophysiologisch folgt eine, durch einen neuronalen Schaden verursachte transsynaptische Degeneration, ein neuronaler Zellverlust und eine reaktive Gliose [56]. Ein typischer Prozess bei MS ist eine frühe Remyelinisierung bei zuvor demyelinisierten Axonen, die zu einer Wiederherstellung der saltatorischen Reizweiterleitung bei zuvor demyelinisierten Axonen führt [56].

Die Neurodegeneration kann durch eine retrograde, anterograde oder auch Wallersche Degeneration bedingt sein. Es zeigt sich eine Degeneration von Zellen des CGL (Corpus geniculatum laterale) bei Läsionen im Bereich der Retina, des Sehnervs und der Sehbahn. Im Falle von Läsionen im Bereich der Sehbahn wird umgekehrt eine Degeneration der Ganglienzellen beobachtet [56]. Sinnecker et al. konnten eine signifikante inverse Korrelation zwischen der Läsionslast der Sehstrahlung und der RNFLT nachweisen [16].

In den vergangenen Jahren hat sich die OCT als geeignete Untersuchungsmethode zur Beurteilung der axonalen Netzhautdegeneration erwiesen [74].

Mittels OCT lassen sich relevante Veränderungen neuronaler und axonaler Strukturen der Retina darstellen [75,76]. Durch die Darstellung nicht-myelinisierter ZNS-Axone der Retina kann ein direkter Zusammenhang zwischen axonalem Schaden und klinisch-visuellem Outcome dargestellt werden [75,77]. Zudem konnte in OCT-Untersuchungen nachgewiesen werden, dass eine retinale Atrophie mit metabolischen Veränderungen im ZNS sowie mit einer Hirnatrophie in der MRT assoziiert ist [78,79]. Die RNFLT ist der OCT-Parameter, der initial als struktureller Biomarker bei MS untersucht wurde [80]. Neben der RNFLT [81] haben sich auch die GCL, die IPL, sowie die IPL mit der GCL zusammengefasst (GCIPL) [15,54] und das TMV [82] als relevante Mess- und Outcome-Parameter bewährt.

Zahlreiche klinische MS-Studien haben mittels OCT eine reduzierte peripapilläre retinale Nervenfaserschichtdicke (Retinal nerve fiber layer thickness, RNFLT), eine Abnahme des Makulavolumens (total macular volume, TMV) [82,83] und der retinalen Ganglienzellschicht (Ganglion cell layer, GCL) nachgewiesen [15,54,84].

Es stellte sich heraus, dass diese retinalen Veränderungen insbesondere in frühen Krankheitsstadien auftreten [85,86]. Veränderungen der peripapillären RNFLT werden als Korrelat für einen axonalen Schaden gewertet, wohingegen eine Abnahme des Makulavolumens als neuronaler Schaden interpretiert wird [56,83].

Einer besonderen Empfindlichkeit des papillomuskulären Faserbündels wird es zugeschrieben, dass bei einer ON die RNFLT insbesondere im temporalen Sektor am stärksten verdünnt ist [87]. Die RNFLT und die GCL zeigen beide eine Assoziation mit der Hirnatrophie [78,79,88]. Eine signifikante Verminderung der RNFLT sowie des Makulavolumens ist bei allen MS-Typen mit einer ON in der Anamnese zu beobachten [82]. Die RNFLT war bei SPMS geringer als bei RRMS und das TMV bei SPMS und PPMS stärker vermindert als bei RRMS [82].

Diese Veränderungen sind jedoch in geringerem Ausmaß auch bei MS-Patienten ohne ON in der Krankengeschichte zu beobachten [74,82,89,90].

In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Petzold et al. zeigte die Messung der pRNFLT und der makulären GCIPL die signifikantesten Unterschiede zwischen Augen bei MS sowie gesunden Kontrollen. Zusammengefasst wurde eine Empfehlung zur Messung der pRNFLT und der makulären GCIPL für die Diagnose, das Monitoring sowie zu Forschungszwecken und die Messung der INL zur Beurteilung des Entzündungsgrades ausgesprochen [89].

Neben der Untersuchung struktureller Veränderungen sind funktionelle Tests von großer Relevanz. Die Erfassung der Sehschärfe ist ein Standardverfahren in der neurologischen Untersuchung von MS-Patienten und fester Bestandteil des EDSS (Expanded Disability Status Scale) [91]. Mehrere Studien in den letzten Jahren konnten jedoch nachweisen, dass die Messung des Kontrastsehens eine sensitivere Methode zur Detektion latenter Sehstörungen oder subklinischer Beeinträchtigungen des visuellen Systems darstellt [57,65]. Bei Patienten mit MS zeigte sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine signifikant verminderte Kontrastsensitivität (Contrast Sensitivity, CS) [77]. Kontrast kann als Leuchtdichteunterschied eines Objektes vor seinem Hintergrund beschrieben werden [92]. Das Kontrastsehen ist definiert als das Erkennen nebeneinander liegender Bereiche, Linien oder Optotypen unterschiedlicher Helligkeit und Ortsfrequenz [92]. Die Kontrastempfindlichkeitstestung ist auch bei Patienten mit einer guten Sehschärfe von 1,0 (20/20 Snellen) eine sensitive Methode, subtile visuelle Einschränkungen zu detektieren [57].

Um das Sehen im Niedrigkontrastbereich zu erfassen gibt es zahlreiche klinische Testmethoden, wie zum Beispiel die Sloan-Charts, Pelli-Robson-Charts sowie das Functional Acuity Contrast Testing (FACT) [55,77]. Zur Messung der CS bei MS-Patienten stellt das FACT (gemessen mittels Kontrastbox-Device) eine leicht praktikable und zügige Methode dar [77]. Insbesondere stellt die Erfassung der Kontrastempfindlichkeit einen funktionellen Sehtest dar, welcher eine wesentlich höhere Alltagsrelevanz hat als die Messung der reinen Sehschärfe [71,93]. Eine Abnahme der RNFLT und des TMV in der OCT, als morphologischer Parameter für einen Axonverlust der Retina, führt zu einer Abnahme der CS bei MS [77]. Strukturelle Veränderungen retinaler Axone beeinflussen somit das Kontrastsehen – einen funktionellen visuellen Parameter [77]. Fisher et al. beschrieb bereits 2006 eine enge Korrelation zwischen einer verminderten RNFLT und einer herabgesetzten CS und low-contrast letter acuity [94]. Somit ist die Messung der Kontrastempfindlichkeit zu einem der wichtigsten Parameter geworden, um die visuelle Funktion bei Patienten mit MS zu evaluieren [32,71]. In einer kürzlich erschienenen Studie konnten Balcer et al. erneut nachweisen, dass eine Abnahme der Kontrastsensitivität zu Beeinträchtigungen und Invalidität bei MS führt. Es zeigten sich signifikante Korrelationen mit einem axonalen und neuronalen Verlust in OCT-, MRT- und elektrophysiologischen Untersuchungen sowie mit der Lebensqualität, dem EDSS und MSFC [95]. In OCT-Messungen konnte bei einer Verringerung der Kontrastempfindlichkeit um eine Testreihe eine signifikante Reduktion der RNFLT um 4µm beobachtet werden [94]. Darüber hinaus korrelieren auch das Makulavolumen, die GCL und die IPL mit der CS [83,84]. Ein struktureller Schaden der Retina, insbesondere eine Abnahme der GCL und der IPL, geht mit einer reduzierten visuellen Funktion sowie mit einer Abnahme der Lebensqualität bei MS einher [84].

Sehstörungen sind nicht nur bedingt durch Schäden am Sehnerv, sondern auch durch Läsionen im Verlauf der Sehbahn [73]. Fokale Schädigungen der Sehbahn treten häufig bei MS auf, können zu Sehstörungen führen und sind mit einer Abnahme der RNFLT assoziiert [16]. Sie sind mittels hochauflösender MRT (wie z.B. 7-Tesla-MRT) und der Messung VEP zu detektieren [16].

Es zeigte sich, dass die Läsionslast im Bereich der Sehstrahlung mit einer Ausdünnung der Sehstrahlung, mit verspäteten VEP, einer Abnahme der Kontrastempfindlichkeit und einer Ausdünnung der RNFLT assoziiert und dass dieses bei Patienten mit und ohne ON in der Anamnese zu beobachten ist [16]. Läsionen im Bereich der efferenten Sehbahn präsentieren sich als Augenbewegungsstörungen, Sehen von Doppelbildern,



Oszilopsien und Verschwommensehen und treten bei bis zu 76% aller MS-Patienten auf [70]. Ursächlich hierfür sind u.a. Entzündungsprozesse und Demyelinisierungen im Bereich des Hirnstamms, seltener der Befall des Nervus oculomotorius [70]. Typischerweise werden hier dysmetrische Sakkaden, ein pathologischer Nystagmus, ein gestörter vestibulo-okularer Reflex oder eine INO (Internukleäre Ophthalmoplegie) beobachtet. Bei der INO handelt es sich um ein Diskonnektionssyndrom, das durch schnelle horizontale Sakkaden und verlangsamte Adduktionsbewegungen gekennzeichnet ist [70].

Dass Einschränkungen im Kontrastsehen zu einer Reduktion der auf das Sehvermögen bezogenen Lebensqualität führen, konnte im Rahmen mehrerer Studien beobachtet werden [71,96]. Schmidt et al. beobachteten bei NMOSD, dass je größer die retinale Schädigung und je stärker der visuelle Funktionsverlust - erhoben mittels VA und CS - ist, desto niedriger ist die sehbezogene Lebensqualität [97]. Da insbesondere bilaterale, sowie rezidivierende und schwer verlaufende Neuritiden ursächlich für visuelle Funktionseinschränkungen sind, werden letztere häufiger bei NMOSD als bei MS beschrieben [97]. Aus Sicht des Patienten zählen die Sehfunktion und die Kognition neben der Gehfähigkeit zu den wichtigsten Körperfunktionen [98]. Aufgrund der insgesamt hohen klinischen sowie wissenschaftlichen Relevanz der Kontrastempfindlichkeit haben Balcer und Koautoren vorgeschlagen, den Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), den am meisten verbreiteten, klinischen MS-Score, um eine Visustestung im Niedrigkontrastbereich zu erweitern [99].

## **5.1.7 MS, Kognition und Komorbiditäten**

### **5.1.7.1 Kognition**

Kognitive Störungen sind typische Symptome und Befunde bei MS und treten bei 40-70% aller Patienten auf [100]. Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten zählen zu den stärksten Prädiktoren für eine verminderte krankheitsspezifische Lebensqualität und für einen Verlust des Erwerbsstatus [101].

Kognitive Defizite können in allen Krankheitsstadien und bei allen MS-Subtypen sowie bei KIS oder RIS auftreten. Sie sind jedoch häufiger bei progredienten und bei schweren als bei leichten schubförmigen Verlaufsformen oder dem KIS zu beobachten [102]. So sieht man in abnehmender Reihenfolge kognitive Störungen bei SPMS, PPMS, RRMS und am seltensten beim KIS [102]. Zu den am häufigsten betroffenen

Kognitionsdomänen gehören die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, das Langzeitgedächtnis und die Exekutivfunktion [25,103,104]. Kernkompetenzen der Sprache bleiben dabei meistens auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien erhalten [100].

Kognitive Defizite korrelieren nicht mit dem Alter, Geschlecht, der Krankheitsdauer oder dem Schweregrad der körperlichen Behinderung [105]. Kognitive Reserven haben einen gewissermaßen protektiven Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit. So wiesen Patienten mit höheren intellektuellen Fähigkeiten bzw. einer höheren Intelligenz zu Beginn der Erkrankung sowie gewissen vererbaren, genetischen Merkmalen und Umweltfaktoren im Verlauf seltener kognitive Defizite auf, als diejenigen, die bereits zu Beginn defizitäre Kognitionsleistungen manifestierten [105,106].

Moccia et al. beobachteten, dass Kognitionsdefizite in frühen Krankheitsstadien mit einer schnelleren Progression der MS assoziiert sind, bzw. Patienten mit KIS eine manifeste MS entwickeln [107]. Des Weiteren korrelierte der kognitive Status bei Diagnosestellung mit dem Ausmaß der körperlichen Behinderung im Verlauf der Erkrankung [107]. Die Erkennung kognitiver Defizite zu einem frühen Zeitpunkt hat daher einen hohen prognostischen Stellenwert und ggf. therapeutische Konsequenzen [107].

Zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten bei MS-Patienten existieren diverse klinische neuropsychologische Testbatterien wie zum Beispiel die BRB-N (Brief Repeatable Battery of neuropsychological Testing) [108], die MACFIMS (Minimal Assessment of cognitive Function in MS) [22] und der MSNSQ (Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire) [109]. Bei den geläufigen klinisch-neurologischen Bewertungsskalen, dem EDSS sowie dem MSFC, werden die Kognitionsleistungen nur grob und somit ggf. unzureichend bewertet [110]. Im direkten Vergleich der zuvor genannten validierten Testbatterien hat die BRB-N den Vorteil, dass die Untersuchungszeit mit 45 Minuten kürzer ist als die des MACFIMS, dessen vollständige Durchführung ca. 90 Minuten beansprucht. Eine kürzere Testzeit erleichtert die Durchführbarkeit im klinischen Setting sowie im Rahmen von Studien. Die Batterien überschneiden sich in vielen Punkten [111]. Strober et al. zeigten, dass der SDMT der sensitivste Subtest beider Testbatterien ist [111]. Zur orientierenden Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit hat sich der SDMT als zuverlässigstes Element der BRB-N erwiesen und ist dem PASAT (3-Sekunden PASAT) mit seiner einfachen Durchführbarkeit und gering höheren Sensitivität überlegen [110].

In bildgebenden Verfahren, insbesondere der MRT, können im Bereich der weißen sowie der grauen Substanz Läsionen nachgewiesen werden [112]. Die Läsionslast im Bereich der weißen Substanz erwies sich in longitudinalen Studien als der wichtigste Prädiktor für kognitive Defizite [113]. Darüber hinaus wurde in den vergangenen Jahren eine Assoziation der kognitiven Defizite mit der Anzahl und dem Volumen kortikaler Läsionen gefunden. Dabei können diffuse Schäden im Bereich der grauen Substanz, aber auch Schädigungen spezifischer Gebiete wie z.B. des Thalamus, eine wichtige Rolle für die kognitiven Funktionen spielen [25]. Insbesondere Läsionen im Bereich des Thalamus, Hippocampus und Putamen waren mit einer verminderten kognitiven Funktion assoziiert [114]. Hyperintense Läsionen in T2- und hypointense Läsionen in T1- gewichteten Sequenzen im MRT korrelieren mit einer reduzierten Leistungsfähigkeit und Kognitionsdefiziten bei MS-Patienten [25]. Das Auftreten und die Verteilung fokaler Läsionen im Bereich strategisch wichtiger Trakte der weißen Substanz, die in kognitiven Prozessen involviert sind, beeinflussen ebenfalls die kognitiven Funktionen und werden als Diskonnektionsmechanismus bezeichnet [23,112]. In MRT-Untersuchungen unter Verwendung von TBSS (tract-based spatial statistic) bei DTI (Diffusion Tensor Imaging) zeigte sich, dass kognitionsrelevante Bereiche in der weißen Substanz bei MS-Patienten unterbrochen sind [112]. Außerdem stellte sich in Untersuchungen mittels spezialisierten und modernen MRT-Bildgebungen (wie z.B. DTI, MTR, 7-Tesla Ultrahochfeld-MRT, fMRI) heraus, dass in der herkömmlichen MRT Veränderungen der weißen Substanz, die zu Kognitionsdefiziten beitragen, nicht detektiert werden [23].

Anhand funktioneller MRT-Untersuchungen (fMRT) wurden Veränderungen der neuronalen Konnektivität kognitionsrelevanter Bereiche und höhere funktionelle, kortikale Aktivitäten bei MS-Patienten als bei gesunden Kontrollen beobachtet [115]. Dies könnte als Kompensation eines Gewebsschadens kognitionsrelevanter Regionen gewertet werden d.h., dass bei Patienten in frühen Stadien der MS durch eine funktionelle Reorganisation neuronaler Netzwerke normale Kognitionsleistungen erhalten bleiben („neural efficiency hypothesis“=neuronale Effizienzhypothese) [116]. Das Resting state fMRI spielt auch eine wichtige Rolle bei der Untersuchung des Ruhezustandsnetzwerks (default mode network=DMN), welches folgende anatomische Hirnregionen umfasst: den vorderen und hinteren Gyrus cinguli, den medialen präfrontalen Kortex, den Precuneus und den bilateralen Hippocampus. Das DMN ist während der Durchführung einer Aufgabe deaktiviert und im Ruhezustand aktiv. Patienten mit progredienter MS wiesen Dysfunktionen im Bereich des vorderen DMN

auf, die mit einer kognitiven Beeinträchtigung assoziiert waren [117]. Ein weiteres Erklärungsmodell basiert auf einem „Connectome model“, bei dem vermutet wird, dass der Abbau der kognitiven Fähigkeiten eine Folge der Unterbrechung bestimmter neuroanatomisch relevanter Strukturen, „rich-club“ hubs genannt, ist. Bei Läsionen im Bereich dieser Strukturen kann es zu einer plötzlichen Verschlechterung der kognitiven Leistung kommen [118].

### **5.1.7.2 Depression und Fatigue**

Beim Erheben kognitiver Defizite müssen Komorbiditäten wie Depression und Fatigue berücksichtigt werden [25]. Inwieweit Fatigue einen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten hat wird kontrovers diskutiert. Nunnari et al. sowie andere Studien zeigten keinen oder nur einen sehr geringen Effekt von Fatigue auf die Kognitionsleistung [103,119,120], wohingegen andere Autoren negative Einflüsse von Fatigue auf die kognitive Leistungsfähigkeit nachwiesen [21,25,121].

Fatigue und depressive Symptome weisen eine enge Interaktion auf, können sich gegenseitig verstärken und sind ggf. auf gleiche neurobiologische Mechanismen zurückzuführen [25]. Hier zeigt sich ein Einfluss von Depression auf die subjektive Fatigue (s.u.), nicht jedoch auf die objektivierbare [122]. Fatigue ist mit bis über 80% das am häufigsten beobachtete Symptom bei MS-Patienten [22]. Dieses Symptom bezeichnet jeder vierte MS-Patient als am meisten belastend [22]. Sie ist definiert als eine abnormal erhöhte Erschöpfbarkeit mit der Schwierigkeit, freiwillige Aufgaben zu beginnen und aufrechtzuerhalten bzw. sie nur mit größerer Anstrengung durchführen zu können [21,123]. Sleep disorders and their relationship to fatigue (21) Fatigue kann als mentale („cognitive“) oder auch körperliche („motor“) Fatigue auftreten und als unspezifisches Resultat einer chronischen Krankheit gesehen werden [22,124]. Die körperliche Fatigue ist definiert als eine Einschränkung bzw. Reduktion der maximalen Gehstrecke, die nicht durch Paresen, Ataxie oder Spastik bedingt ist [125]. Neben mentaler und körperlicher, kann zwischen primärer und sekundärer Fatigue differenziert werden. Sekundäre Fatigue kann durch diverse Einflussfaktoren wie Depression, Kognitionsdefizite, Schlafstörungen, motorische Defizite u.a.m. bedingt sein [126]. Primäre Fatigue hingegen tritt unabhängig von den oben genannten Faktoren auf [22]. Zur Objektivierung einer subjektiv berichteten Fatigue erwies sich der „Alertness test“ (Wachsamkeits-Test), ein Subtest des ANT (Attention Network Test), als geeignetes

Messinstrument [103]. Ein weiterer Ansatz zur Quantifizierung von Fatigue bei MS ist die Beurteilung von Augenbewegungen, der Okulomotorik - spezifischer der Amplitude, Latenz und insbesondere der Veränderung der Spitzengeschwindigkeit von Sakkaden in einer Ermüdungsaufgabe [127].

Zur Therapie der Fatigue bei Multipler Sklerose steht keine etablierte medikamentöse Therapie zur Verfügung, jedoch haben sich Selbstmanagementstrategien, kognitive Verhaltenstherapie sowie die Therapie von Schlafstörungen und anderer Komorbiditäten als wirksam erwiesen [22]. Ein etabliertes Messinstrument zur Erfassung, Objektivierung und Quantifizierung der Fatigue ist die FSS (Fatigue Severity Scale), ein unidimensionaler Fragebogen, der das Vorhandensein und das Ausmaß bzw. die Schwere von Fatigue erhebt [128]. Die multidimensionale MFIS (Modified Fatigue Impact Scale) prüft Auswirkungen der Fatigue auf die Kognition, sowie psychosoziale und körperliche Folgen [128]. Weitere Fatigue-Scoring Skalen sind die FIS (Fatigue Impact Scale), die MSQLI (MS Quality of Life Inventory) und die FSMC (Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function) [22].

Das Lebenszeitrisiko bei MS-Patienten, eine schwere Depression zu entwickeln wird mit ca. 50% angegeben, wobei das Risiko für alle depressiven Störungen noch höher ist [129]. Eine koexistierende Depression führt zu einer reduzierten Lebensqualität und hat einen negativen Einfluss auf den Beschäftigungsstatus [129]. Sie erhöht das Suizidrisiko und reduziert die Therapietreue [130,131]. In einigen Studien wurde gezeigt, dass depressive MS-Patienten in kognitiven Tests schlechter abschneiden, als diejenigen ohne eine neuropsychiatrische Erkrankung [104,119]. Andere Untersuchungen zeigten hingegen keine direkte Korrelation [129] bzw. beobachteten keinen kausalen Zusammenhang [132]. Die neurobiologische Grundlage für das gehäufte Auftreten einer Depression bei MS ist nicht ausreichend erforscht. Die Pathogenese der Depression bei MS ist multifaktoriell. Eine wichtige Rolle spielen psychosoziale, soziale, neurobiologische, immunologische und genetische Faktoren [133]. Die psychosozialen Faktoren, die mit der Entstehung einer Depression bei MS in Verbindung gebracht werden, sind diejenigen, die reaktiv aufgrund der Diagnose einer chronischen Erkrankung mit ungewisser Prognose und ohne eine kurative Therapie auftreten [133]. Eine höhere Prävalenz von Depressionen bei MS als bei anderen chronischen Erkrankungen kann durch die krankheitsspezifische Schädigung des ZNS erklärt werden. So wurden Assoziationen MS-bedingter Läsionen in spezifischen ZNS-

Regionen mit dem Auftreten einer Depression beschrieben, aber noch kein spezifisches Areal als konkrete korrelierende anatomische Struktur ausfindig gemacht [133]. Gold et al. konnten jedoch eine veränderte Morphologie bzw. regionale Atrophie des Hippocampus bei MS-Patientinnen mit Depression mittels MRT und spezifischer Formanalyse nachweisen [134]. Bezüglich der immunologischen Genese wurde von Gold et al. eine Zytokin-vermittelte Pathogenese der Depression bei MS beschrieben [133]. Diese These beruht auf einem Tiermodell, bei dem ein direkter Zusammenhang zwischen einer erhöhten Aktivität proinflammatorischer Zytokine und einem depressionsähnlichen, „Sickness behavior“ (dt. Krankheitsverhalten) genannten Syndrom, nachgewiesen wurde [133]. Die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit sind die kognitiven Bereiche, die am häufigsten beim Vorliegen einer Depression Einschränkungen aufweisen [129]. Zur Erhebung depressiver Symptome bei MS wurde von der Goldman Consensus Group der „Beck Depression Inventory“ (BDI) als bestes Messinstrument empfohlen [129].

## **5.2 Ziele der Arbeit**

Kognitive Defizite und Sehstörungen sind zur Einschätzung des Schweregrads der MS-Erkrankung sowie für die Lebensqualität der Patienten von großer Relevanz.

Der Einfluss von Störungen des Sehvermögens auf die Kognitionsleistung wurde bereits mehrfach ausgiebig untersucht [90,135–137]. Nach aktueller Studienlage liegen für die umgekehrte Fragestellung – des Einflusses der Kognition auf die Sehleistung – bis jetzt nur wenige Untersuchungen vor.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher herauszuarbeiten, inwiefern sich kognitive Defizite auf die visuelle Funktion auswirken.

Als Parameter für das Sehvermögen fokussierten wir uns hierbei insbesondere auf die Kontrastempfindlichkeit, deren Messung sich als sensitive und alltagsrelevante Methode erwies, um latente visuelle Einschränkungen bei MS zu detektieren [57,71,93].

Um unsere Fragestellung zu beantworten wurden Querschnittsdaten von Patienten mit RRMS im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie analysiert. Die Kognitionsleistungen wurden mittels BRB-N erhoben - ein etabliertes Verfahren, um kognitive Defizite bei MS zu erfassen [119,138,139].

Zur Messung der Kontrastempfindlichkeit verwendeten wir FACT-Tafeln nach Ginsburg, bei denen lineare sinusförmige Gitterdiagramme als optische Reize verwendet werden (wie nachfolgend detailliert beschrieben).

Mit dem Ziel, eine Verzerrung der Daten durch eine direkte Schädigung der retinalen Nervenfaserschicht bei MS zu umgehen, wurde deren Schichtdicke (RNFLT) mittels OCT-Untersuchungen bestimmt und die Ergebnisse in die Analysen miteinbezogen.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit wollen wir Schlussfolgerungen und Handlungsempfehlungen für den klinischen Alltag ableiten. Die Arbeit soll somit einen Beitrag leisten, die Untersuchung von MS-Patienten in der Praxis, Klinik und im Rahmen klinischer Studien zu optimieren und somit u.a. Therapieerfolge besser beurteilen zu können. Ferner werden in dieser Studie die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zur Erhebung visueller sowie kognitiver Defizite verglichen, die Vor- und Nachteile hervorgehoben und somit die Auswahl der von uns angewandten Tests begründet.

Die Kernergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits 2013 in der Zeitschrift: BMC Neurology als „Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study“ veröffentlicht [140].

## **6 Methodik**

### **6.1 Patientenkohorte und Studiendesign**

Dies ist eine retrospektive Querschnittstudie, in die insgesamt 89 Patienten mit RRMS eingeschlossen wurden. Alle Studienteilnehmer erfüllten die überarbeiteten McDonald Kriterien aus dem Jahr 2005 [141].

Die Studienteilnehmer wurden durch das NeuroCure Clinical Research Center (NCRC) der Charité - Universitätsmedizin Berlin rekrutiert.

Die Daten stammen aus drei Kohortenstudien, die von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA1/189/07; EA1/077/11; EA1/235/10) genehmigt wurden, sowie aus den Baseline-Visiten der AMG-Studie (Studie nach dem Arzneimittelgesetz) SUNIMS (EudraCT Nr. 2006-006323-39). Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki 1964.

Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren, eine klinisch gesicherte RRMS, ein EDSS-Score zwischen 0 und 6,5 nach Kurtzke [91] sowie eine stabile immunmodulatorische Therapie seit mindestens sechs Monaten.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem akuten MS-Schub und/oder einer Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb der letzten drei Monate. Darüber hinaus wurden Patienten mit einer bekannten Netzhauterkrankung, einem Glaukom, Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder einem Refraktionsfehler von über  $\pm 5$  dpt ausgeschlossen. Fehlende Kommunikations- und Einwilligungsfähigkeit, Schwangerschaft sowie Alkohol- und Drogenabusus waren ebenfalls Ausschlusskriterien. Bezüglich des Bildungsstatus, des Beschäftigungsverhältnisses und des emotional-psychischen Zustands wurden keine Einschränkungen gemacht.

Bei allen Patienten wurden eine allgemeine neurologische Untersuchung, eine Prüfung der visuellen Fähigkeiten sowie eine kognitive Testung durchgeführt.

Außerdem wurden Daten zu Fatigue und Depression mit Fragebögen erhoben. Alle genannten Untersuchungen wurden innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten durchgeführt.

## **6.2 Klinische Untersuchung**

### **6.2.1 EDSS**

Zur klinisch-neurologischen Untersuchung wurde der EDSS nach Kurtzke erhoben [91]. Beim EDSS wird das Ausmaß der Beeinträchtigungen verschiedener funktioneller neurologischer Systeme bestimmt. Dazu zählen die Pyramidenbahn, das Kleinhirn, der Hirnstamm, das sensorische System, die Blasen- und Mastdarmfunktionen, der Visus und die zerebralen Funktionen [91]. Insgesamt wird somit der Schweregrad der Behinderung evaluiert und objektiviert. Alle Funktionen werden je nach funktionellem System, von 0-5 bzw. 6, bewertet, wobei die Zahl 0 keine Beeinträchtigung und 5 bzw. 6 die schwerste Beeinträchtigung bedeutet. Aus den erfassten Punkten der einzelnen Untersuchungen wird ein Gesamtscore ermittelt. Dieser Gesamtscore geht von 0-10 (0,0; 1,0; 1,5; 2,0(...)10,0), wobei 0 eine normale neurologische Untersuchung und 10 den Tod durch MS bedeutet [91].



### **6.2.2 MSFC**

Die klinische Untersuchung wurde ergänzt um den MS Functional Composite (MSFC), ein standardisiertes Assessmenttool zur quantitativen Erhebung des Schweregrades der Behinderung bei MS. Der MSFC überprüft drei verschiedene neurologische Systeme: die Bein- und Gehfunktion, die Hand- und Armfunktion sowie die kognitiven Fähigkeiten und wurde für klinische Studien bei Patienten mit MS empfohlen [142]. Zur Untersuchung der Funktion der unteren Extremitäten und Gehfähigkeit wird der Timed 25-Foot Walk (T25-FW) durchgeführt, bei dem der Patient in zwei Durchgängen eine Teststrecke von 25-Fuß (ca. 7,6 m) schnellstmöglich gehen muss und die Zeit in Sekunden gestoppt wird. Aus den Ergebnissen wird ein Mittelwert berechnet [143]. Die Arm- und Handfunktion sowie die Feinmotorik werden mittels Nine Hole Peg Test (NHPT) untersucht. Die Testperson muss neun Plastikstifte so schnell wie möglich in ein Steckbrett stecken und im Anschluss wieder herausziehen. Der Test wird zunächst zweimal mit der dominanten und danach zweimal mit der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Die Zeit wird jeweils gestoppt, in Sekunden notiert und zum Schluss ein Durchschnittswert aus den vier Testergebnissen berechnet [143].

Die kognitiven Fähigkeiten werden mit dem Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in der 3-Sekundenversion erhoben (s.u. 4.4 Neuropsychologische Testung – PASAT). Das Ergebnis wird in Anzahl korrekter Antworten angegeben [143,144].

Zur Auswertung werden die Ergebnisse der drei beschriebenen Tests in Z-Scores umgewandelt. Letzteres sind standardisierte Werte, die die Ergebnisse mit einer Referenzpopulation vergleichen. Aus den Z-Scores der Einzeltests wird der MSFC-Gesamtscore berechnet. Eine Abnahme der MSFC-Werte in Folgeuntersuchungen weist auf eine neurologische Verschlechterung im Krankheitsverlauf hin. Zur Durchführung und Auswertung verwendeten wir das „MSFC Manual“ von Fischer 2001 [143]. Da für unsere Studie nicht der Verlauf, sondern die neurologische Funktion zum Untersuchungszeitpunkt relevant ist, wurden in unserer Arbeit die Einzelergebnisse der drei Funktionssysteme angegeben.

### **6.2.3 Fatigue**

Das Vorhandensein bzw. der Schweregrad einer Fatigue wurde mit der FSS evaluiert, welche eine der am weitesten verbreiteten Frage-Skalen zu Fatigue-Symptomen ist und sich durch eine hohe interne Konsistenz auszeichnet [120].

Dieser Selbstbeurteilungsfragebogen besteht aus neun verschiedenen Fragen zu Fatigue-Symptomen, die nach einer „7-Likert-Skala“ beurteilt werden sollen. Der Untersuchte bewertet die Aussagen in Stufen von 1 (keine Übereinstimmung) bis 7 (vollständige Übereinstimmung) [128]. Zur Auswertung wird der Mittelwert aus den Einzelpunkten gebildet. Ein FSS-Score  $<4$  bedeutet, dass keine und ein Fatigue-Score  $\geq 4$ , dass eine Fatigue vermutet wird [128].

#### **6.2.4 Depression**

Zur Erhebung depressiver Symptome bzw. zur Prüfung auf das Vorliegen einer Depression verwendeten wir den Beck-Depressions-Inventar (BDI) in der Version Ia. Der BDI ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung mit 21 Fragen aus verschiedenen Kategorien zur Stimmungslage in der vergangenen Woche, einschließlich des Untersuchungstages, und einer Punktebewertung von 0-3 und somit 4 Antwortmöglichkeiten (0 Punkte = trifft nicht zu, bis zu 3 Punkten = stimme vollkommen überein), von denen die zutreffendste Antwort angekreuzt werden soll [145]. Insgesamt bezieht sich der erste Teil des Tests auf psychische und der zweite auf physische Symptome [145].

Wir verwendeten den Cut-off-Wert zur Auswertung des BDI I mit einer Grenze von  $\geq 10$ , der nach der S3-Leitlinie zur Unipolaren Depression empfohlen wird [146]. Ein BDI-Score von 0 bis 9 bedeutet keine, von 10 bis 18 eine milde, von 19 bis 29 eine moderate und  $\geq 30$  eine schwere Depression [146].

### **6.3 Neurovisuelle Untersuchungen**

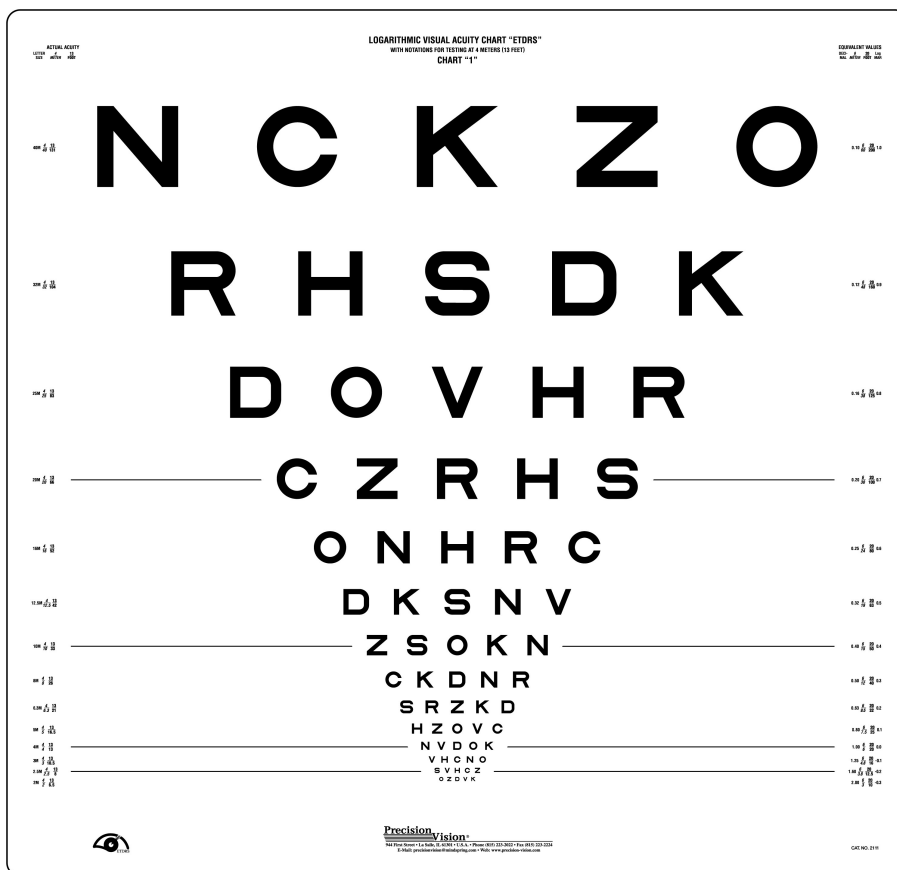
#### **6.3.1 Visus**

Die Sehleistung eines Auges umfasst Sehschärfe, Kontrastempfindlichkeit, Dämmerungssehen, Farbsehen, Umfeldsehen und zeitliches Auflösungsvermögen. Bei der Beurteilung der Sehleistung eines Augenpaares kommen noch Simultansehen und Stereosehen hinzu. Sehschärfe oder Visus (engl. Visual acuity) bezeichnet das räumliche Auflösungsvermögen des Auges, gemessen ohne Korrektur (Visus sine correctione) oder mit Korrektur (Visus cum correctione). Je nach Messanordnung unterscheidet man hier z.B. u.a. zwischen Minimum separabile, Minimum visibile, Minimum discriminabile [92]. Im klinischen Alltag testet man meist das Minimum

separabile. Als Minimum separabile, minimaler Auflösungswinkel ist der Visus definiert als die Fähigkeit, zwischen zwei räumlich voneinander getrennten Punkten unterscheiden zu können, die sich kontrastreich vom Hintergrund abheben [147]. Bei guten Lichtverhältnissen kann das menschliche Auge zwei Punkte auseinanderhalten, die unter einem Winkel von ungefähr  $(1/60)^\circ$  (= 1 Winkelminute) gesehen werden [147,148]. In der klinischen Untersuchung wird der Patient aufgefordert Optotypen (Buchstaben; Zahlen; Landolt-Ringe; E-Haken u.a.m.) zu erkennen [147]. Dabei weist der Optotyp, der mit gutem Visus gerade noch erkannt wird, eine Strichbreite bzw. eine Ring-Öffnung von ca. 1 Winkelminute (1') auf [149]. Die Sehschärfe errechnet sich daher aus dem Verhältnis der Ist-Entfernung zur Soll-Entfernung der gerade noch erkannten Sehzeichen, also z.B. 20/20 feet (ft) in der Snellen-Notation, entspricht 1,0 in der Dezimal-Notation. Ein Visus von  $20/40 = 0,5$  bedeutet, dass ein Sehzeichen für die Entfernung von 40 ft erst aus einer 20 ft Entfernung sicher erkannt werden kann, also 0,5 der Sollentfernung [147].

In unserer Studie wurde die Sehschärfe mit Hilfe einer ETDRS-Sehtafel (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) bestimmt [150] (siehe Abbildung (Abb.) 1: ETDRS-Sehtafel).

ETDRS Sehtafeln wurden ursprünglich für die „Early Treatment Diabetic Retinopathy Studie“ zur Beurteilung von Sehveränderungen nach einer panretinalen Photokoagulation bei diabetischer Retinopathie von Dr. R. Ferris entworfen und sind eine Modifizierung der Bailey-Lovie-Sehtafeln [150]. Bei den ETDRS-Sehtafeln sind fünf großgeschriebene, schwarze Druckbuchstaben in einer Reihe und hiervon 14 Reihen in abnehmender Größe auf einem weißen Hintergrund abgebildet. Am Rand jeder Reihe stehen Zahlen, welche die jeweilige Sehschärfe angeben. In der hier durchgeführten Visusprüfung betrug der Testabstand des Patienten zu den Visustafeln vier Meter [151]. Wenn mindestens drei von fünf Buchstaben einer Reihe erkannt werden, wird dieser als Visus notiert. Zur Berechnung und weiteren Auswertung unserer Ergebnisse wurde der Visus in Dezimalnotation verwendet. ETDRS-Tafeln sind Snellen-Sehtafeln überlegen, weil Visusunterschiede zwischen den Patienten genauer bestimmt werden. Zudem sind auch im longitudinalen Verlauf die Messergebnisse präziser, unabhängig davon, ob der Patient initial eine hohe oder niedrige Sehschärfe hatte [150].



**Abb. 1:** ETDRS-Sehtafel (Precision-Vision - Original Series ETDRS Chart 1).

Die Tafel besteht aus 14 Zeilen, in denen sich jeweils 5 schwarze Druckbuchstaben in von oben nach unten abnehmender Größe befinden. Am Seitenrand jeder Zeile ist die jeweilige Sehschärfe angegeben, die bei einem Prüfabstand von 4 Metern bei vollständig erkannter Buchstabenreihe gilt [151].

### 6.3.2 Kontrastsehen

Messungen der Kontrastempfindlichkeit, das heißt der Wahrnehmung feiner Leuchtdichteunterschiede, erwiesen sich als sensitiv auch bei MS-Patienten, die eine gute Sehschärfe, d.h. einen Snellen-Visus von 20/20 oder besser hatten [57,77]. Zur Beurteilung des Kontrastsehens müssen Zeichen in unterschiedlichen Graustufen erkannt werden. Hierzu stehen verschiedene Messmethoden zur Verfügung wie zum Beispiel: Kontrastgitter, Niederkontrast-Sehprobentafeln wie die Bailey-Lovie-Tafeln, Sloan- oder Pelli-Robson-Sehtafeln [99,152–154].

Die Kontrastempfindlichkeit ist definiert als Kehrwert der für jede Ortsfrequenz ermittelten Kontrastschwelle und wird häufig als Kontrastempfindlichkeitskurve dargestellt. Auf letzterer werden die Kontrastschwellen für verschiedene Ortsfrequenzen verbildlicht [149].

Sowohl die Sehschärfe unter Niedrigkontrast-Bedingungen (gemessen mit den Low-Contrast letter acuity charts „Sloan charts“), als auch die Kontrastsensitivität (gemessen mit den „Pelli-Robson-Sehtafeln“) zeigen eine enge Korrelation mit zerebralen MRT-Messungen und der RNFLT, erhoben mittels OCT [155]. Hierbei war eine herabgesetzte Kontrastempfindlichkeit mit einer Volumenzunahme der T2-Läsionen im gesamten Gehirn sowie besonders im hinteren Bereich der Sehstrahlung assoziiert [155]. Ebenso korrelierten bei MS die Befunde der FACT-Tafeln mit dem retinalen Axonschaden, gemessen mittels RNFLT und TMV [77]. Bei der Optikusneuritis zeigt sich typischerweise eine Abnahme des Kontrastsehens im Bereich mittlerer Ortsfrequenzen [156].

Das Kontrastsehen wurde mit dem „Optec 6500 P vision testing system“ (Stereo Optical, Chicago, Illinois) untersucht. Mit diesem Testsystem kann der Visus und das Kontrastsehen unter verschiedenen standardisierten Bedingungen, d.h. Tageslicht, Dämmerungssehen, mit oder ohne Blendung, in der Ferne und Nähe, getestet werden. Die Testbedingungen entsprechen den Standards des American National Standards Institute (ANSI) [152,157]. Die Testung wurde in einem abgedunkelten Raum durchgeführt. Geprüft wurde zunächst das monokulare und im Anschluss das binokulare Sehen. Bei der Prüfung der Kontrastempfindlichkeit, die mittels FACT-Tafeln nach Ginsburg durchgeführt wurde, dienten als optische Reize lineare sinusförmige Gitterdiagramme [157]. Die Gitter bestehen aus hellen und dunklen Linien, deren Leuchtdichte in gleichmäßigen Intervallen zu- bzw. abnimmt (Sinusgitter). Die Dichte der Linien(paare) wird als Ortsfrequenz bezeichnet [ $\text{mm}^{-1}$ ] (siehe Abb. 2: FACT).

Die FACT-Gitterdiagramme testen fünf verschiedene Ortsfrequenzen (A: 1,5 cycle per degree (cpd) (cycles per degree = Zyklen pro Grad, Hell-Dunkelperiodenanzahl pro Sehwinkel), B: 3 cpd, C: 6 cpd, D: 12 cpd und E: 18 cpd) und neun Kontraststufen. Die Gitterlinien werden in kreisrunden Feldern dargestellt. Diese Felder sind in fünf Reihen und 9 Spalten angeordnet. Jede Ortsfrequenz nimmt zeilenweise zu und der Kontrast in 0,15 logarithmischen Schritten von links nach rechts ab [157]. Die Gitternetzlinien werden auf einem grauen Hintergrund präsentiert, um sogenannte „Geisterbilder“ zu vermeiden und eine konstante Netzhautbeleuchtung zu gewährleisten [158].

Um den Einfluss von Refraktionsanomalien zu minimieren, trug der Patient beim Test seine Fernkorrektur. Der Studienteilnehmer wurde aufgefordert, die Ausrichtung der oberen Spitzen der ihm präsentierten Gitternetzlinien zu benennen: nach rechts, nach links oder senkrecht (siehe Abb. 2: FACT). Das letzte richtig erkannte Raster, somit die

Kontrastempfindlichkeit, wurde für jede Ortsfrequenz notiert und auf eine Kontrastempfindlichkeitskurve aufgetragen. Dabei ist die Kontrastempfindlichkeit umso höher, je niedriger der noch erkannte Kontrastwert ist. Jede Testperson wurde somit für neun verschiedene Kontrastlevel und fünf verschiedene Ortsfrequenzen untersucht. Begonnen wurde immer mit der niedrigsten Ortsfrequenz und dem höchsten Kontrast. Die Untersuchungen wurden unter Tageslicht- sowie unter Dämmerungsbedingungen (mesopisches Sehen) und ohne Blendung durchgeführt. Tageslichtbedingungen wurden mit einer Leuchtdichte von  $85 \text{ cd/m}^2$  und die Bedingungen für das mesopische Sehen mit einer Leuchtdichte von  $3 \text{ cd/m}^2$  nachgestellt. Das System simuliert mit der Einstellung für die Fernsicht eine Entfernung von 20 ft ( $\cong 6,096 \text{ m}$ ).

Die Ergebnisse der Untersuchung sind auffällig, wenn die Kurve für mindestens eine Ortsfrequenz unterhalb des Normbereichs liegt, wenn für eine Ortsfrequenz eine Rechts-Links-Differenz von mehr als zwei Kontraststufen oder für zwei Ortsfrequenzen eine Rechts-Links-Differenz von mehr als einer Kontraststufe nachzuweisen ist [149].

Im Anschluss wurde die Kontrastwellenempfindlichkeit (engl.: Contrast Sensitivity Function (CSF)) als Area under the log CSF (AULCSF) berechnet. Letztere stellt ein breites Spektrum der Kontrastsensitivität über alle ermittelten Sequenzen dar [159]. Die AULCSF wurde nach der Methode von Applegate et al. berechnet [160].

Zunächst wurden alle Ortsfrequenzen (1,5; 3; 6; 12 und 18 cpd) und der Kehrwert der Kontrastschwelle für jede Ortsfrequenz in dekadische Logarithmen umgewandelt und in ein Diagramm eingetragen: die Ortsfrequenzen auf die x-Achse und die Messwerte der Kontrastempfindlichkeit auf die y-Achse. Die Ortsfrequenzen nehmen auf der x-Achse von links nach rechts zu und der Kontrast entlang der y-Achse von unten nach oben ab. Die so entstandene Kurve stellt den niedrigsten Kontrast dar, bei dem Gitternetzlinien unterschiedlicher Ortsfrequenz noch erkannt werden können [149].



**Abb. 2:** **FACT** (Functional Acuity Contrast Test). Die Kontrastintensität nimmt innerhalb einer Zeile von links nach rechts (1-9) um jeweils 0,15 log ab. Die Ortsfrequenzen nehmen von oben nach unten innerhalb der Spalten zu (A=1,5, B=3, C=6, D=12, E=18 cpd).

©Vision Sciences Research Corporation (VSRC)

Vistech Consultants Inc. Vision Contrast Test System [161]

Im Anschluss wurde unter Verwendung der statistischen Software R 2.10.1 die Fläche zwischen der niedrigsten ( $x_0 = \log_{10}(1,5)$ ) und der höchsten ( $x_4 = \log_{10}(18)$ ) logarithmischen Ortsfrequenz mittels Polynomfunktion dritten Grades berechnet (siehe Abb.3: AULCSF) [77].

Der daraus resultierende Wert wurde als AULCSF definiert, wobei die Kontrastempfindlichkeit umso höher ist, je größer die Fläche unter der Kurve ist. Der Vorteil dieser Methode besteht darin, dass die Kontrastempfindlichkeit aller Ortsfrequenzen zu einem einzigen Parameter, der AULCSF, zusammengefasst wird und somit die Daten für weitere statistische Analysen einfacher zu handhaben sind.

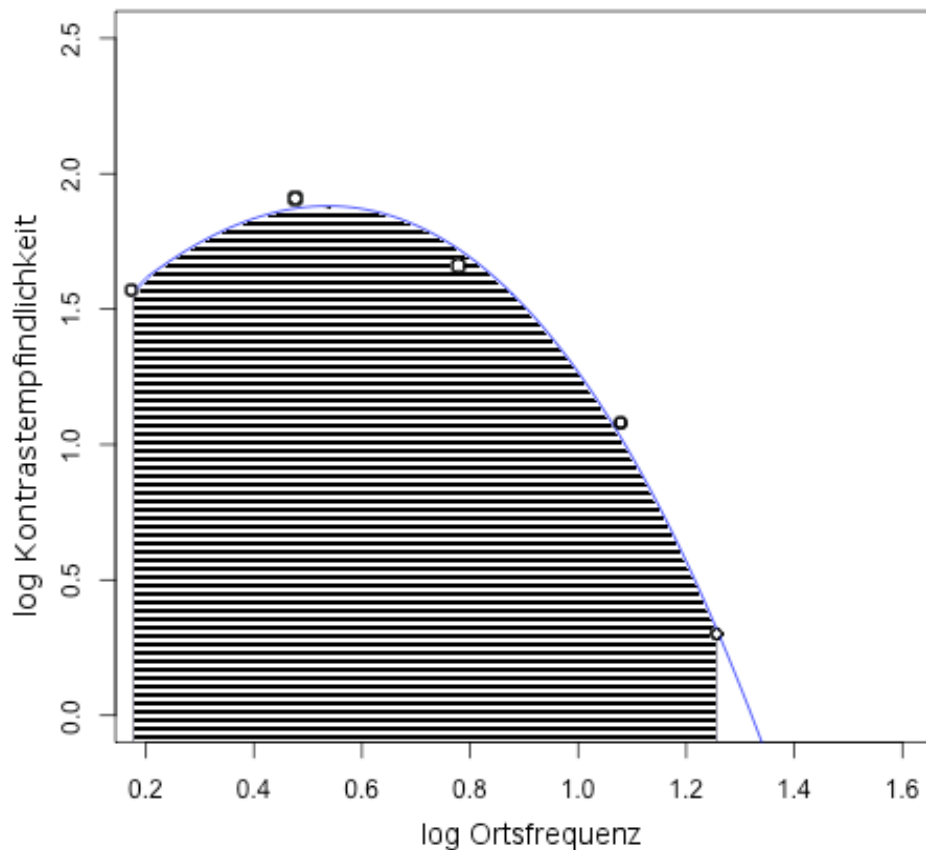
Die Berechnung und Darstellungsweise der AULCSF sowie ihre Überlegenheit als Methode gegenüber einem einzelnen Kontrastempfindlichkeit-Messwert wurde in verschiedenen Studien aufgezeigt [77,158]. Außerdem besteht, im Vergleich zu einem Einzelmesswert, eine geringere Anfälligkeit für Boden- oder Deckeneffekte, weil die Kontrastempfindlichkeiten über alle Ortsfrequenzen einbegriffen sind [77]. Ein Nachteil der FACT ist eine hohe Ratewahrscheinlichkeit von 33,3% mit der Folge eines fälschlich erhöhten Kontrastniveaus [158].

**Abb. 3: AULCSF (Area under the log CSF).**

Die Kurve repräsentiert den niedrigsten Kontrast bei dem Gitter zwischen unterschiedlicher SF noch erkannt werden können. Die graue Fläche, berechnet mittels Polynomfunktion dritten Grades der niedrigsten und höchsten log. Ortsfrequenz, stellt die AULCSF dar. Je größer die Fläche, desto höher die CS. SF, spatial frequency; CS, contrast sensitivity; CSF, contrast sensitivity function; AULCSF, area under the log CSF

x-Achse: Kehrwert der Kontrastschwelle für jede Ortsfrequenz

y-Achse: Messwerte der CS



(Vgl. Bock et al. 2012 [77])

### 6.3.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die OCT ist ein bildgebendes Verfahren, das sich als physikalische Grundlage der optischen Interferometrie bedient. Sie liefert hochauflösende Bilder vom Gewebe und wird insbesondere in der Augenheilkunde zur Darstellung der Netzhaut und ihrer Strukturen angewandt. Diese Methode wird speziell zur Diagnose und Verlaufskontrolle beim Glaukom, der diabetischen Retinopathie und der Makuladegeneration eingesetzt [69,74,76]. Analysiert wird ein Laserlicht im Nahinfrarotbereich, das in einen Referenz- und einen Messstrahlengang aufgeteilt wird [69,76,80].



Das Licht im Messstrahlengang wird von allen Grenzflächen der Netzhautschichten bis zur Aderhaut reflektiert. Die Interferenz dieser Wellen mit den Wellen des Referenzstrahls dient der Ermittlung der Tiefenlokalisierung retinaler und choroidaler Strukturen. Durch laterales Abscannen der Netzhaut können so Schnittbilder und Volumenaufnahmen generiert werden [149]. Die Schnittbilder werden farbkodiert und nach Schichtdicke und entsprechender Perzentile z.B. grün (innerhalb der 95. Perzentile), gelb (95.-99. Perzentile), rot (>99. Perzentile) dargestellt [69].

Bei Multipler Sklerose haben insbesondere OCT-Messungen folgender Strukturen eine Relevanz: der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL), des totalen Makulavolumens (TMV) und der Ganglienzellschicht (Ganglion Cell Layer, GCL). Letztere wird wegen schlechter Unterscheidbarkeit häufig zusammen mit der inneren plexiformen Schicht (Inner Plexiform Layer, IPL) kombiniert und dann als GCIP (Ganglion Cell/ Inner Plexiform Layer) bezeichnet [15,54,74,77,82,83,94]. Darüber hinaus ist bei einer ON bei MS sowie bei anderen neuro-inflammatorischen Erkrankungen eine Zunahme der inneren Körnerschicht (Inner Nuclear Layer, INL) und ein mikrozystisches Makulaödem (Microcystic macular edema, MME) zu beobachten [162]. Knier et al. zeigten eine Assoziation zwischen einer verminderten INL, einer Zunahme des TMV und einer verminderten Entzündungsaktivität der MS, bzw. des zentralen Nervensystems. Diese OCT-Parameter können somit als Marker für den Krankheitsverlauf bzw. das Ansprechen einer Therapie bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS dienen [163]. Darüber hinaus ist bei MS-Patienten mit, sowie in geringerem Ausmaß ohne Vorgeschichte einer ON, eine relevante Ausdünnung der peripapillären [74,81,94] sowie der makulären RNFLT [84], der GCL und der IPL nachzuweisen [164].

Metaanalysen zeigten, dass die RNFLT bei MS-Patienten nach einer ON um durchschnittlich 20  $\mu\text{m}$  und ohne eine ON um 7 $\mu\text{m}$  verdünnt ist [74,81,83,94].

Die frühesten Veränderungen nach einer ON sind nach wenigen Wochen und eine bedeutende Abnahme der RNFLT und der Makuladicke nach sechs Monaten detektierbar [165]. Zusammengefasst ermöglicht die OCT als nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Netzhaut eine detaillierte Strukturanalyse und stellt eine gut reproduzierbare Technik dar [74]. Durch die hochauflösende Darstellung der Netzhautanatomie können nicht-myelinisierte ZNS-Axone vermessen und ein axonaler Verlust der vorderen Sehbahn nachgewiesen werden [166].

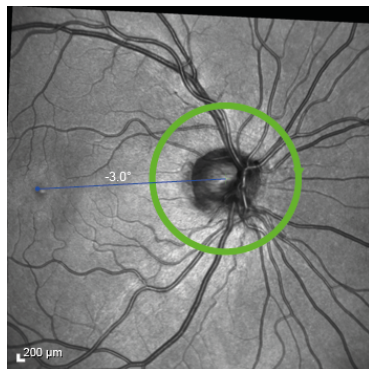
In OCT-Studien in Kombination mit Neuroimaging Techniken wie DTI konnten Assoziationen zwischen Veränderungen der RNFLT und einer Schädigung

retrogenikulärer Anteile der Sehbahn nachgewiesen werden. So wiesen Patienten mit einer verminderten RNFLT eine Atrophie des visuellen Kortex und Läsionen im Bereich der Sehstrahlung auf [167]. In hochauflösenden MRT-Untersuchungen kam zur Darstellung, dass eine hohe Läsionslast der Sehstrahlung mit einer verminderten RNFLT einhergeht [16]. Darüber hinaus zeigte sich, dass bei MS metabolische Veränderungen im visuellen Kortex in direktem Zusammenhang mit einer Abnahme der RNFLT stehen [78].

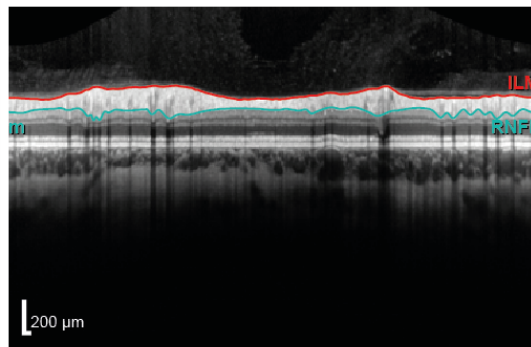
In der vorliegenden Studie wurden OCT-Messungen unter Anwendung des Heidelberg Spectralis Spectral-Domain OCT (SD-OCT) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland) bei jedem Patienten an beiden Augen von geschultem Personal durchgeführt. Der Fokus lag dabei auf der Messung der peripapillären RNFLT (siehe Abb. 4: OCT-Bilder). Diese wurde nach dem geräteinternen Standardprotokoll und Segmentierungs-Algorithmus mit drei kreisförmigen Scans (3,4 mm Durchmesser) um den Sehnervenkopf erfasst. Im Anschluss wurde der Scan mit der besten Bildqualität selektiert. Zur Minimierung der Bewegungsartefakte und zur Rauschunterdrückung wurde das Blickverfolgungssystem „Eye tracker-True Track“ aktiviert. Das ist eine Technologie, die während der Untersuchung aktiv den Augenbewegungen folgt und gleichzeitig Zweistrahl-Aufnahmen macht [168]. Alle Untersuchungen wurden ohne eine vorherige Pupillendilatation durchgeführt. Die OCT-Messungen fanden im ART (Automated Real-Time) Mean Mode statt, wobei die maximale Anzahl der B-Scans (100 Scans) angestrebt wurde. Die daraus errechneten OCT-Bilder wurden anschließend nach den OSCAR IB-Qualitätskriterien von 2012 selektiert [168,169].

Gemäß der Kriterien wurden unter anderem die Signalstärke, die korrekte Zentrierung des Scans und ein Algorithmusfehler beurteilt [169]. Netzhautpathologien, welche die OCT-Ergebnisse beeinflussen wie zum Beispiel Glaukom, Makuladegeneration, virale oder bakterielle Entzündungen, Cotton-wool-Spots und Retinopathia pigmentosa wurden ausgeschlossen [169]. Um standardisierte und verbesserte Bedingungen bei quantitativen OCT-Studien zu schaffen, wurden die APOSTEL-Empfehlungen (APOSTEL: Advised Protocol for OCT Study Terminology and Elements) entwickelt, die eine Checkliste mit neun Punkten zur Erhebung, Durchführung und Nachbearbeitung der Daten, inklusive der statistischen Analyse, umfassen [170].

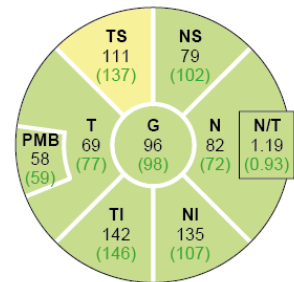
**Abb. 4 a-c: OCT-Bilder eines rechten Auges ohne ON.**



4 a)



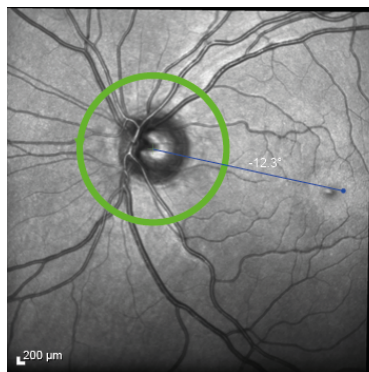
4 b)



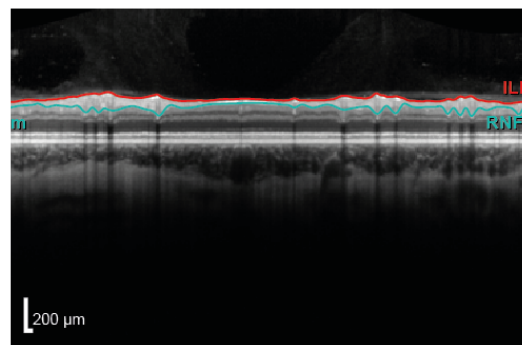
4 c)

a) Darstellung des rechten Sehnervenkopfes mit benachbarter Retina. Der grüne Kreis beschreibt den peripapillären, ringförmigen Scan zur Messung der RNFLT. Die Makula ist mit einem blauen Punkt gekennzeichnet. b) Segmentierungsebenen eines Ringscans. ILM = internal limiting membrane – Innere Grenzmembran. RNFLT = Retinal Nerve Fiber Layer thickness (engl.) – Retinale Nervenfaserschichtdicke. c) RNFLT unterteilt in Sektoren. NS: nasal superior; N: nasal, NI: nasal inferior, TI: temporal inferior, T: temporal, PMB: papillomakuläres Bündel, TS: temporal superior, G: global. Die schwarzen Zahlen stellen die Dickemessungen des Untersuchten dar, die grünen Zahlen in Klammern die durchschnittliche Dicke alters- und geschlechtsgemachter Kontrollen.

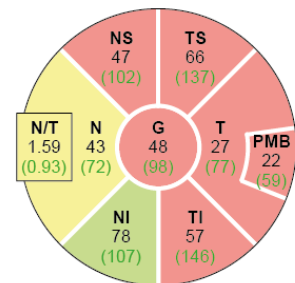
**Abb. 4 d-f: OCT-Bilder eines linken Auges mit Z.n. ON.**



4 d)



4 e)



4 f)

d) Darstellung des linken Sehnervenkopfes mit benachbarter Retina. Der grüne Kreis beschreibt den peripapillären, ringförmigen Scan zur Messung der RNFLT. Die Makula ist mit einem blauen Punkt gekennzeichnet. e) Reduzierte peripapilläre Nervenfaserschichtdicke der Retina (vgl. Abb. 4b). f) RNFLT unterteilt in Sektoren (vgl. Abb. 4c). Insbesondere im Bereich der temporalen Sektoren, zentral sowie nasal superior sieht man eine Abnahme der RNFLT unter den Grenzwert.

**Legende zu Abb. 4 c) und 4 f):**

	normwertig (5. - 95. Perzentile)
	grenzwertig niedrig (1. - 5. Perzentile)
	unter dem Normalwert (<1. Perzentile)

## 6.4 Neuropsychologische Testung - BRB-N

Die kognitiven Fähigkeiten der Probanden wurden mittels BRB-N in der deutschen Version untersucht [108,138]. Die BRB-N ist eine etablierte Testsammlung zur Erhebung kognitiver Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten. Sie besteht aus fünf Einzeltests, welche insbesondere die Kognitionsdomänen erfassen, die häufig bei MS beeinträchtigt sind. Als kognitiver Screening-Test bei Patienten mit MS weist die BRB-N eine Sensitivität von 68-71% und eine Spezifität von 85-94% auf [108].

Folgende Tests sind Bestandteil dieser Testbatterie: SRT (Selective Reminding Test), SPART (Spatial Recall Test), SDMT (Symbol Digit Modalities Test), PASAT-3 (Paced Auditory Serial Addition Test) [PASAT-2 optional durchgeführt], WLG (Word List Generation), von denen der SRT und der SPART erneut in zwei Unterkategorien geteilt werden (siehe Tabelle (Tab.) 1: Übersicht über die Subtests der BRB-N).

Insgesamt werden somit acht verschiedene Scores bewertet. Die Durchführung einer Untersuchung dauert ca. 30 Minuten, je nach Kooperation und Auffassungsfähigkeit der Testperson und ist davon abhängig, ob der Test das erste oder zum wiederholten Mal durchgeführt wird [138]. Für alle Tests gibt es eine A- und eine B-Version, die bei mehrfachen Messungen im Wechsel verwendet werden sollen. Die Normierung und Validierung der Testbatterie bei MS wurde unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Bildungsstand in Deutschland festgelegt [138].

Die BRB-N wurde bei allen Probanden in denselben Räumlichkeiten sowie unter vergleichbaren Untersuchungsbedingungen absolviert. Dabei wurde vor allem auf eine ruhige, ungestörte Umgebung geachtet. Die Untersuchungen fanden vorzugsweise vormittags und mittags statt, um den Einfluss von Ermüdung auf die Untersuchungsergebnisse zu reduzieren. Der Untersucher saß dem Probanden frontal gegenüber. Die Kognitionsbereiche, die mittels der verschiedenen Tests erhoben wurden, sind in Tabelle 1 zusammengefasst (siehe Tab. 1: Übersicht über die Subtests der BRB-N - Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing).

**Tab. 1: Übersicht über die Subtests der BRB-N - Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Testing** (Scherer et al., 2004) [138]

Testbezeichnung	Kognitionsdomäne
SRT (Selective Reminding Test)	Verbales Lernen, Langzeitgedächtnisspeicherung
SPART (Spatial Recall Test)	Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis
SDMT (Symbol Digit Modalities Test)	Anhaltende Aufmerksamkeit, Konzentration, Verbale Informationsverarbeitung
PASAT 3 (Paced Auditory Serial Addition Test)	
SRT-DR (Selective Reminding Test - Delayed Recall)	Verbales Langzeitgedächtnis
SPART-DR (Spatial Recall Test - Delayed Recall)	Visuell-räumliches – nonverbales Langzeitgedächtnis
WLG (Word List Generation)	Semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit, verbaler Antrieb, Kategorienbildung (gehört u.a. zu den Exekutivfunktionen)

Bei der Durchführung der Subtests, die im Folgenden erklärt werden, wurde bei jeder Untersuchung dieselbe Reihenfolge eingehalten.

#### 6.4.1 SRT

Die Testbatterie beginnt mit dem Selective Reminding Test (SRT) [171]. Dieser Test prüft nicht nur das verbale Lernen, sondern erfasst – durch eine erneute Abfrage zu einem späteren Zeitpunkt in der Testbatterie – auch das verbale Langzeitgedächtnis (SRT-Delayed Recall = SRT-DR) [138].

Beim SRT wird die Testperson aufgefordert, sich möglichst viele von 12 vorgelesenen Begriffen zu merken und wiederzugeben. Im darauffolgenden Durchgang wiederholt der Untersucher nur die Begriffe die vergessen wurden und die Testperson wird erneut aufgefordert, möglichst alle 12 Wörter aufzuzählen. Dieser Ablauf wird so lang durchlaufen bis alle 12 Begriffe korrekt wiederholt worden sind, jedoch maximal sechs Mal. Damit die richtige Antwort in die Auswertung mit einbezogen wird, muss der Begriff in zwei aufeinanderfolgenden Runden von der Testperson korrekt erinnert worden sein (Langzeitgedächtnisspeicherung, engl. Long Term Storage LTS) [138].

Darüber hinaus wird bei der Auswertung noch eine zusätzliche kognitive Qualität, der stabile Langzeitabruf SRT-CLTR (SRT-Consistent longterm retrieval), bewertet. Hierzu fließen in die Auswertung nur die korrekten Antworten ein, die dem Untersucher bis zum Schluss richtig wiedergegeben wurden.

### **6.4.2 SPART**

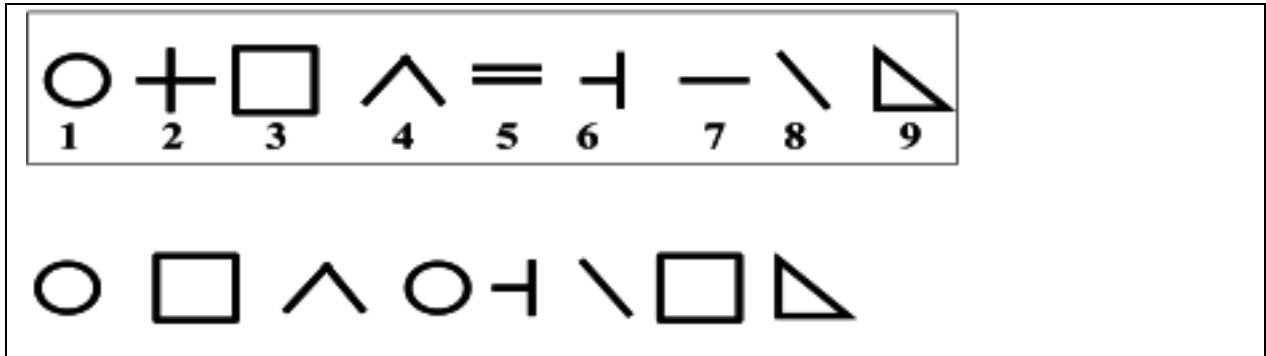
Im darauffolgendem Test, dem Spatial Recall Test (SPART), wird das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis untersucht [171]. Der Testperson wird für 10 Sekunden ein Schachbrettmuster mit 6x6 Feldern, auf dem 10 Spielsteine in verschiedenen Feldern eingezeichnet sind, präsentiert. Dann wird dem Patienten eine leere Schachbrettmusterschablone vorgelegt und dieser muss das zuvor demonstrierte Muster nachlegen. Zur Auswertung werden die korrekt positionierten Steine gezählt. Anschließend wird dem Patienten die Vorlage nochmals präsentiert. Der Vorgang wird dreimal wiederholt [138]. Ebenso wie beim SRT existiert auch hier zum Spätabruf eine Testwiederholung am Ende der gesamten Testbatterie, ohne erneute Präsentation (SPART-DR, Spatial Recall Test - Delayed Recall).

### **6.4.3 SDMT**

Mit dem Symbol Digit Modalities Test (SDMT) werden vorwiegend Funktionen für komplexes visuelles Scannen und Tracking sowie darüber hinaus die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die anhaltende Aufmerksamkeit und die Konzentration erfasst [138,172]. Dem Untersuchten wird zunächst ein Testformular mit 10 verschiedenen Symbolen präsentiert, denen jeweils eine Zahl von 1-10 zugeordnet ist (siehe Abb. 5: Prinzip des SDMT). Anschließend muss der Patient schnellstmöglich den Symbolen die korrekten Ziffern zuordnen und dem Untersucher nennen. Zur Testauswertung wird die Anzahl korrekt zugeordneter Zeichen in einer Testzeit von 90 Sekunden gezählt – je höher die Zahl korrekter Zuordnungen, desto besser das Testergebnis [171].

**Abb. 5: Prinzip des SDMT** (Scherer et al., 2004) [138]

Jeder Zahl von 1-9 ist wie im oberen Kasten ein Symbol zugeordnet. Auf dem selben Testbogen sind anschließend die verschiedenen Symbole (ohne die entsprechenden Zahlen) in ungeordneter Reihenfolge abgebildet. Der Untersuchte muss dem Prüfer die jeweils passenden Zahlen nennen.

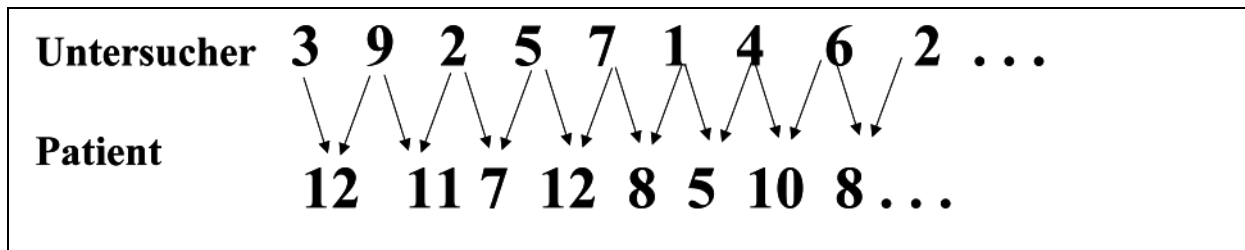


#### 6.4.4 PASAT

Der Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) misst insbesondere die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die geteilte Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis [144,171]. Das Prinzip dieses Tests ist die Addition paarweise gehörter Zahlen zwischen 0 und 10, und die Ansage des Ergebnisses gegenüber dem Untersucher. Dabei besteht die Schwierigkeit in der erneuten Addition einer Ziffer zur zuletzt - vor der Nennung der Summe - gehörten (siehe Abb. 6: PASAT). Die Untersuchung wurde zunächst in der 3-Sekunden-Version durchgeführt, d.h. alle drei Sekunden wird eine neue Zahl genannt. Dieser Test ist rein auditiv und verbal, d.h. die Testperson erhält keinen Testbogen und hat keine Möglichkeit sich Notizen zu machen. Die Zahlen werden von einer Audio-CD abgespielt. Der Untersucher notiert die richtigen Ergebnisse. Der PASAT existiert ebenfalls in einer zwei Sekundenversion, bei der anstelle der dreisekündigen Pause zwischen den Ziffern nur zwei Sekunden eingeplant sind. Der 2-Sekunden-PASAT wurde nur bei einem kleinen Anteil unserer Studienteilnehmer durchgeführt.

**Abb. 6: Prinzip des PASAT** (Scherer et al., 2004; Fischer S. et al., 2001 MSFC) [138,143].

Der Patient hört die ersten zwei Zahlen (3, 9) und nennt dem Untersucher die Summe (12), danach muss zur zuletzt gehörten (9) eine neu genannte Zahl (2) addiert und erneut die Summe berechnet werden (11). In der 3-Sekunden Version des PASAT werden die Zahlen in einem Abstand von drei Sekunden wiedergegeben.



#### 6.4.5 WLG

Die Word List Generation (WLG) analysiert die Wortflüssigkeit [171]. Der Patient wird aufgefordert, in einem Zeitraum von 90 Sekunden so viele Worte wie möglich zu nennen, die ihm zu einem Begriff einfallen. Bei der Version A sind dies „Obst und Gemüse“ und bei der B-Version „Tiere“. Gewertet wird die erreichte Anzahl korrekter Antworten, wobei keine Mehrfachnennungen erlaubt sind. Von der Gesamtzahl der Worte werden neben Wiederholungen auch Regelbrüche abgezogen wie zum Beispiel Wortabwandlungen mit dem Anhängen von Präfixen oder Suffixen.

#### 6.4.6 Auswertung

Zur Auswertung haben wir die von P. Scherer entworfenen Excel-Schablonen als Mustervorlage verwendet. Mit diesen wurden die jeweiligen Tests sowie am Ende die Einzel- und Gesamt-Scores berechnet [138]. Für die Auswertung der Testergebnisse wurden die einzelnen neun Tests bewertet und hierfür z-und Prozentwerte bestimmt. Um die spezifischen Kognitionsbereiche mit Hilfe der Testbatterie zu analysieren, wurden die folgenden vier Untergruppen gebildet:

- Gedächtnis: SRT-LTS, SRT-CLTR und SPART
- Spätabruf: SRT-DR, SPART-DR
- Konzentration, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit: PASAT und SDMT
- Exekutive Funktion: WLG



Der Gesamtscore der BRB-N wurde aus allen neun Testergebnissen berechnet. Anhand der z-Werte wurden die kognitiven Funktionen der Patienten folgendermaßen eingeteilt: überdurchschnittlich  $z > 0,5$ ; durchschnittlich  $z < 0,5$ ; im unteren Normbereich  $z < -0,49$ , unterdurchschnittlich  $z < -0,99$ , kognitive Störungen  $z < -1,67$  und ausgeprägte kognitive Störungen  $z < -1,94$  [138].

## 6.5 Statistik

Die deskriptive Auswertung der klinischen Charakteristika unserer Studienpopulation erfolgte anhand von Berechnungen absoluter und relativer Häufigkeiten sowie mittels Standardabweichungen. Bei der Analyse der visuellen sowie kognitiven Parameter wurden der Mittelwert, die Standardabweichung sowie die minimalen und maximalen Werte der Testergebnisse berechnet.

Die Korrelationen zwischen den visuellen und kognitiven Tests wurden mittels Verallgemeinerter Schätzungsgleichungen (engl. Generalized estimating equations models, GEE) analysiert, um Abhängigkeiten des Augenpaares eines Patienten in den statistischen Berechnungen zu berücksichtigen. GEEs sind ein Verfahren zur Anpassung verallgemeinerter linearer Modelle an korrelierte Daten mit Messwiederholungen, in diesem Fall zwei Messungen (rechtes und linkes Auge) pro Patient [173]. Es wurden kombinierte Analysemodelle mittels GEE durchgeführt, bei denen jeweils RNFLT und PASAT oder RNFLT und SDMT als unabhängige Variablen und die Kontrastempfindlichkeit (contrast sensitivity, CS) als abhängige Variable definiert wurden.

Zur Berechnung der Korrelation zwischen Kognition und Kontrastempfindlichkeit (kontrolliert gegen RNFLT) wurde eine auf GEE aufbauende partielle Korrelation verwendet. Hierzu wurden zunächst die Messwerte auf einen Wertebereich von 0 bis 1 normiert, und dann mit einer GEE die Residuen bestimmt. In der GEE wurde RNFLT als unabhängige Variable und Kognition als abhängige Variable genutzt. Im Anschluss an diesen Schritt wurden mit den Residuen die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (Spearman's Rho Analyse) mit der Kontrastempfindlichkeit berechnet. Auf diese Weise sind die Ergebnisse mit einer herkömmlichen partiellen Korrelation zu vergleichen, wobei jedoch die intraindividuellen Unterschiede der Augen berücksichtigt werden.

Um den Einfluss kognitiver Defizite auf funktionelle Visustests graphisch darzustellen wurde eine lokale Regression (LOESS) (local regression= bzw. LOWESS (locally weighted scatterplot smoothing) angewandt [174]. LOESS ist eine statistische Methode, die erstmals durch William Cleveland (Cleveland 1988) populär wurde [175]. Die Methode dient der Glättung von Streudiagrammen und der Veranschaulichung des beobachteten statistischen Zusammenhanges sowie der Art des Zusammenhanges, optimiert, aber anders als eine normale lineare Regression nicht auf die gesamte, sondern auf die lokale Verteilung [176].

Die gesamten statistischen Analysen wurden mit der Statistik-Software SPSS berechnet (SPSS Statistics Version 20, IBM, Armonk, NY, USA). Die Fehlerwahrscheinlichkeit vom Typ I wurde mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt und damit ein p-Wert  $<0.05$  als signifikant angenommen. Alle Berechnungen und Testergebnisse sollten als explorative Datenanalyse gewertet werden, da keine vorherige Berechnung der Stichprobengröße oder eine Adjustierung für multiples Testen bzw. eine Adjustierung des globalen  $\alpha$ -Niveaus angewandt wurde.

Die Analysen wurden mit Unterstützung und statistischer Beratung von Herrn Professor K.-D. Wernecke durchgeführt (SOSTANA GmbH, Professor Emeritus des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland) [177].

## **7 Ergebnisse**

Unter den 89 Patienten, die in unsere Studie eingeschlossen wurden, waren 40% Männer und 60% Frauen. Davon hatten alle Teilnehmer eine RRMS nach den überarbeiteten McDonald Kriterien aus dem Jahr 2005 [141]. Das durchschnittliche Alter betrug  $42 \pm 9$  Jahre. Die Zeit der MS-Erstdiagnose bis zum Untersuchungszeitpunkt lag im Schnitt bei acht Jahren (2-340 Monate). Der Median des EDSS war 2,0 (0,0 – 6,0). Ein EDSS von 2 bedeutet, dass der Patient eine minimale Behinderung in einem funktionellen System hat [91].

Betrachtet man die Einzelscores des MSFC, benötigten die Patienten im Schnitt 20,48s  $\pm 5,06$ s beim NHPT, 5,07s  $\pm 1,60$ s bei der Durchführung des T25W und gaben beim PASAT durchschnittlich 50 bzw. 50,46 korrekte Antworten.

Von den insgesamt 89 untersuchten Augenpaaren wurde ein Auge eines Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, weil die Messung nicht die OSCAR IB Kriterien erfüllte.

74 Patienten (83%) waren zum Untersuchungszeitpunkt unter Therapie mit verlaufsmodifizierenden Medikamenten (engl. DMD, Disease-Modifying Drugs). Hiervon wurden die meisten Patienten mit Glatirameracetat (N=52) therapiert, gefolgt von Beta-Interferonen (N=13). Die restlichen neun Patienten mit einer derartigen Therapie erhielten Fingolimod, Laquinimod, Natalizumab oder Azathioprin.

Eine detaillierte demographische und klinische Kohortenbeschreibung findet sich in Tabelle 2 „Klinische Charakteristika der Kohorte“.

**Tab. 2: Übersicht klinische Charakteristika der Kohorte.**

MS-Patienten	Gesamt, N	89
Geschlecht	Männlich, N (%)	36 (40)
	Weiblich, N (%)	53 (60)
Alter	Mittelwert $\pm$ SD	42 $\pm$ 9
	Min - Max	25 - 62
Krankheitsdauer (Monate seit ED)	Mittelwert $\pm$ SD	97 $\pm$ 67
	Min - Max	2 - 340
EDSS	Median	2
	Min - Max	0,0 - 6,0
MSFC	Mittelwert $\pm$ SD	
	NHPT (in s)	20,48 $\pm$ 5,06
	T25W (in s)	5,07 $\pm$ 1,60
	PASAT, N*	50,46 $\pm$ 8,78
DMD	Ja, N (%)	74 (83)
	Glatirameracetat, N (%)	52 (70)
	Interferone, N (%)	13 (18)
	Andere DMD, N** (%)	9 (12)

ED, Erstdiagnose; MS, Multiple Sklerose; EDSS, Expanded Disability Status Scale; MSFC, Multiple Sclerosis Functional Composite; NHPT, Nine Hole Peg Test; T25W, Timed 25-Foot Walk; PASAT, Paced Auditory Serial Addition Test; DMD, Disease-Modifying Drugs

\*korrekte Antworten

\*\*Fingolimod; Laquinimod; Natalizumab; Azathioprin

## 7.1 Ergebnisse der BRB-N – Kognitive Defizite der Patientenkohorte

In den Testergebnissen der neuropsychologischen Untersuchung mittels BRB-N analysierten wir bei insgesamt 15,9% der Studienteilnehmer kognitive Störungen oder unterdurchschnittliche kognitive Leistungen. Davon wiesen ca. 50% leichte, 7% mäßige

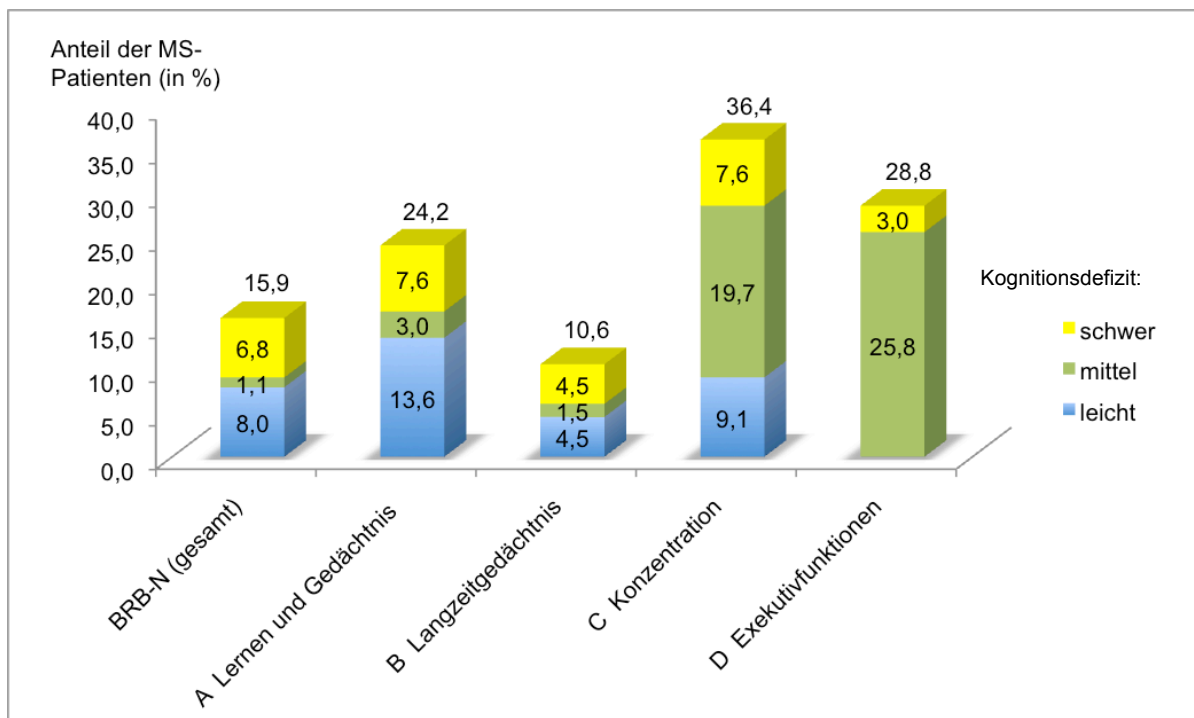
und 43% schwere Kognitionsdefizite auf (siehe Abb. 7: Kognitive Defizite – BRB-N gesamt und der einzelnen Subdomänen). Gemäß der Auswertungskriterien der BRB-N besteht ein leichtes kognitives Defizit bei einem z-Wert von  $<-0,49$ , kognitive Störungen ab einen z-Wert von  $<-1,67$  und ausgeprägte kognitive Störungen bei  $z < -1,94$ . Durchschnittliche Leistungen sind definiert ab einen Z-Wert von  $\leq 0,5$  und überdurchschnittliche  $> 0,5$  [138].

Zudem bildeten wir Untergruppen folgender Kognitionsbereiche:

A Lernen und Gedächtnis; B Langzeitgedächtnis; C Konzentration, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sowie D Exekutivfunktionen. Das folgende Diagramm (siehe Abb. 7) illustriert die Kognitionsdefizite der Patienten insgesamt sowie bezogen auf die o.g. Kognitionsbereiche und unterteilt die Defizite in drei Schweregrade.

Wie unter dem Kapitel „Neuropsychologische Testung“ bereits detailliert beschrieben werden mittels der BRB-N Subtests die unterschiedlichen Kognitionsbereiche erfasst (siehe Kapitel 4.4). Somit wurden unter der Gruppe A die Testergebnisse des LTS, CLTR und SPAT, Gruppe B: des SRT-DR und SPAT-DR, Gruppe C: des PASAT 2, 3 und SDMT sowie Gruppe D: des WLG einbezogen.

**Abb. 7: Kognitive Defizite – BRB-N gesamt und der einzelnen Subdomänen.**



Bei der Analyse der einzelnen Kognitionsdomänen, zeigte sich, dass von den Patienten mit kognitiven Defiziten, d.h. von den 15,9% insbesondere die Konzentration, Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei 36,4% betroffen waren. 28,8% wiesen im Bereich der Exekutivfunktion und 24,2% im Bereich Lernen und Gedächtnis eingeschränkte Leistungen auf. Am seltensten war das Langzeitgedächtnis tangiert.

Da einige Patienten in mehreren kognitiven Domänen Defizite zeigten, sind diese mehrfach gezählt und somit Überschneidungen möglich.

Bei der Betrachtung der psychosozialen Komorbiditäten wie Fatigue und Depression, hatten 61% der Patienten eine Fatigue, d.h. in der FSS eine Fatigue-Score  $\geq 4$ .

31% der Patienten unserer Kohorte hatten Symptome einer Depression nach dem BDI mit einem Score  $\geq 10$ . Keiner der Studienteilnehmer zeigte Hinweise auf eine schwere Depression in der Untersuchung mittels BDI (siehe Tab. 3: Kognition und Komorbiditäten).

**Tab. 3: Kognition und Komorbiditäten**

Kognitionsdefizite		
BRB-N	nein, N (%) (z-score $\geq -0,5$ )	74 (84,1)
	ja, N (%)	14 (15,9)
	leicht, N (%)	7 (50,0)
	mittel, N (%)	1 (7,1)
	schwer, N (%)	6 (42,9)
Fatigue		
FSS	nein, N (%) (FSS $\leq 4$ )	35 (39,3)
	ja, N (%)	54 (60,7)
	Mittelwert $\pm$ SD	5 $\pm$ 2,5
	Min - Max	0,0 - 9,0
Depression		
BDI	nein, N (%) (cut-off $< 10$ )	60 (69)
	ja, N (%)	27 (31)
10-18	mild, N (%)	14 (16,1)
19-29	moderat, N (%)	13 (14,9)
$\geq 30$	schwer, N (%)	0

BRB-N, brief repeatable battery of neuropsychological testing; FSS, fatigue severity scale; SD, standard deviation; BDI, Beck depression inventory.

## 7.2 Übersicht der OCT- Messung und der visuellen Funktionstests

Unsere Patientenkohorte hatte einen durchschnittlichen Visus von  $1,05 \pm 0,36$ . Dies wurde mit den ETDRS-Charts gemessen. Die Patienten hatten somit im Mittel eine überdurchschnittlich gute Sehschärfe.

Zur Quantifizierung der Kontrastempfindlichkeit wurden FACT-Tafeln verwendet. Hier wurde unter Tageslichtbedingungen eine AULCSF von  $1,85 \pm 0,32$  und beim Dämmerungssehen eine AULCSF von  $1,64 \pm 0,38$  gemessen (siehe Tab. 4: Morphologische und funktionelle visuelle Untersuchungen). Je höher die AULCSF, desto besser die Performance des Patienten. Die Kontrastsensitivität war folglich bei Dämmerung niedriger als unter Tageslichtbedingungen.

In der OCT-Messung zeigten die Patienten im Durchschnitt eine retinale Nervenfaserschichtdicke (RNFLT) von  $84,48 \pm 14,38 \mu\text{m}$ . Im Vergleich dazu wiesen gesunde Kontrollen in einer anderen Studie eine durchschnittliche RNFLT von  $100,6 \pm 9,41 \mu\text{m}$  auf [82]. Zimmermann et al. zeigten in einer Studie bei Patienten ohne ON eine RNFLT von  $90 \pm 10 \mu\text{m}$  und bei Z.n. ON  $82 \pm 12 \mu\text{m}$  [88].

**Tab. 4: Morphologische und funktionell-visuelle Untersuchungen.**

	Mittelwert	SD	Min - Max
Morphologisch:			
OCT (RNFLT in $\mu\text{m}$ )	84,48	14,38	33,23 - 117,38
Funktionell:			
VA (ETDRS Snellen Equivalente)	1,05	0,36	0,20 - 1,60
CS (FACT AULCSF)			
Tageslicht	1,85	0,32	0,82 - 2,28
Dämmerung	1,64	0,38	0,68 - 2,28

OCT, optical coherence tomography; SD, standard deviation; RNFLT, retinal nerve fiber layer thickness; VA, visual acuity; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; CS, contrast sensitivity; FACT, functional acuity contrast testing; AULCSF, area under the log contrast sensitivity function.

## 7.3 Korrelation visueller Funktion mit der Kognition

Nach Erhebung der einzelnen visuellen Parameter wurde der Zusammenhang zwischen funktionell-visuellen Tests wie der Sehschärfe und der Kontrastempfindlichkeit, und den Resultaten der kognitiven Testung analysiert.

Hier stellte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem BRB-N-Gesamtscore und fast allen Einzelscores der Testbatterie mit der Sehschärfe sowie der

Kontrastempfindlichkeit dar. Das heißt MS-Patienten, die schlechtere kognitive Fähigkeiten zeigten, wiesen eine niedrigere Sehschärfe und ein vermindertes Kontrastsehen auf, als diejenigen mit einer normalen oder überdurchschnittlichen Kognitionsleistung.

Schlechtere kognitive Fähigkeiten spiegeln sich in der BRB-N durch geringere Punktzahlen wider. Keine Korrelationen zeigten sich beim SRT-CLTR-Test, der das Gedächtnis bzgl. den stabilen Langzeitabruf testet, und dem SPART-DR, ein verspäteter Abruf des SPART-Tests (siehe Tab. 6: Korrelation der Kognitionstests mit der visuellen Funktion).

**Tab. 5: Ergebnisse der Kognitionstests.**

Testname	N	M	SD	Min	Max
SRT-LTS	89	60	11	24	72
SRT-CLTR	89	55	15	4	72
SRT-DR	89	11	2	2	12
SPART	89	23	5	10	30
SPART-DR	89	9	2	3	10
SDMT	89	56	12	32	85
PASAT-3	89	50	9	24	60
PASAT-2	74	40	9	19	59
WLG	89	28	7	14	42
BRB-N z	89	0,685	1,270	-4,084	2,715

N, number (Anzahl der Patienten); M, mean (Mittelwert); SD, standard deviation; SRT-LTS, selective reminding test long term storage; SRT-CLTR, selective reminding test consistent long-term retrieval; SRT-DR, selective reminding test delayed recall; SPART, spatial recall test; SPART-DR, spatial recall test delayed recall; SDMT, symbol digit modalities test; PASAT-3, paced auditory serial addition test 3-Sek.-Version; PASAT-2, paced auditory serial addition test 2-Sek.-Version; WLG, word list generation; BRB-N, brief repeatable battery of neuropsychological testing.

Betrachtet man die oben dargestellten Ergebnisse fällt auf, dass nur 74 Patienten den PASAT-2 durchgeführt haben. Die Testung des PASAT in der 2-Sekundenversion war optional und wurde von einem Teil der Patienten gar nicht absolviert oder vorzeitig abgebrochen.

**Tab. 6: Korrelation der Kognitionstests mit der visuellen Funktion (Wieder et al. 2013) [140]**

	GEE vs. CS			Part. Kor. vs. VA		Part. Kor. vs. CS	
	B	SE	P	Koeff.	P	Koeff.	P
SRT-LTS	0,008	0,003	<b>0,007</b>	0,079	0,333	0,154	0,093
SRT-CLTR	0,004	0,003	0,103	0,081	0,319	0,160	0,083
SRT-DR	0,057	0,021	<b>0,008</b>	0,188	<b>0,021</b>	0,336	<b>&lt;0,001</b>
SPART	0,019	0,007	<b>0,012</b>	0,240	<b>0,003</b>	0,215	<b>0,018</b>
SPART-DR	0,025	0,025	0,321	0,154	0,058	0,055	0,548
SDMT	0,010	0,010	<b>&lt;0,001</b>	0,338	<b>&lt;0,001</b>	0,343	<b>&lt;0,001</b>
PASAT-3	0,014	0,014	<b>&lt;0,001</b>	0,171	<b>0,035</b>	0,286	<b>&lt;0,001</b>
PASAT-2	0,009	0,009	<b>0,013</b>	0,157	0,082	0,240	<b>0,019</b>
WLG	0,014	0,014	<b>0,008</b>	0,056	0,496	0,221	<b>0,016</b>
BRB-N z	0,083	0,083	<b>0,004</b>	0,142	0,083	0,249	<b>0,006</b>

GEE, generalized estimating equations models; CS, contrast sensitivity; VA, visual acuity; B: Koeffizient der GEE; SE, standard error; P, P-Wert; Koeff., Koeffizient; SRT-LTS, selective reminding test long term storage; SRT-CLTR, selective reminding test consistent long-term retrieval; SRT-DR, selective reminding test delayed recall; SPART, spatial recall test; SPART-DR, spatial recall test delayed recall; SDMT, symbol digit modalities test; PASAT-3, paced auditory serial addition test 3-Sek.-Version; PASAT-2, paced auditory serial addition test 2-Sek.-Version; WLG, word list generation; BRB-N, brief repeatable battery of neuropsychological testing.

**Signifikante P-Werte sind fettgedruckt.**

Die Korrelationskoeffizienten zwischen den betroffenen Kognitionsdomänen und der VA sowie der CS sind insgesamt schwach bis moderat. Im direkten Vergleich zur VA stellten sich jedoch stärkere Korrelationen zwischen den kognitiven Leistungen und der CS dar. Es ist zu erkennen, dass der SDMT und der PASAT die stärksten Korrelationen mit der visuellen Funktion bzw. mit der CS aufweisen (siehe Tab. 6: Korrelation der Kognitionstests mit der visuellen Funktion). Darüber hinaus korrelierte ebenfalls der SRT-DR, der das verbale Langzeitgedächtnis abfragt, signifikant mit der Kontrastempfindlichkeit.

Die Testergebnisse zeigen, dass ca. 6% der Varianz der CS mit der kognitiven Leistung bezogen auf die Gesamtergebnisse der BRB-N erklärt werden können.

Betrachtet man die Untertests der BRB-N, kristallisiert sich heraus, dass die Varianz der CS, die durch die kognitiven Defizite erklärt werden kann, beim PASAT mit 8% und beim SDMT sogar mit 12% am höchsten ist.

Im Gegensatz zur Kontrastempfindlichkeit können 11% Varianz der VA mit den Testleistungen beim SDMT 11%, jedoch nur 3% beim PASAT und 1,5% bei der Betrachtung des gesamten BRB-N-Ergebnisses erklärt werden.



## **7.4 Korrelation zwischen der RNFLT und visuellen Funktionsdefiziten sowie der RNFLT und kognitiven Einschränkungen**

Es wurden zunächst mögliche Korrelationen zwischen der RNFLT und den Ergebnissen der funktionellen Visustests wie der Kontrastsensitivität und der Sehschärfe untersucht. Um zu berücksichtigen, dass zu einem Patienten jeweils ein Augenpaar gehört verwendeten wir für unsere Analysen GEE-Modelle (wie bereits oben beschrieben).

In den Ergebnissen zeigte sich, dass die RNFLT signifikant mit dem Visus, VA ( $B = 0,011$ ,  $SE = 0,002$ ,  $p < 0,001$ ) und mit der Kontrastempfindlichkeit, CS ( $B = 0,011$ ,  $SE = 0,002$ ,  $p < 0,001$ ) korreliert. Das heißt, dass eine Abnahme der RNFLT mit einem schlechteren Visus und einer herabgesetzten Kontrastsensitivität assoziiert waren.

Bei der Analyse des Zusammenhanges zwischen RNFLT und kognitiven Fähigkeiten war keine signifikanten Korrelationen zwischen der RNFLT und dem Gesamt-Score oder den Subtests der BRB-N ( $p \geq 0,223$ ) zu erkennen.

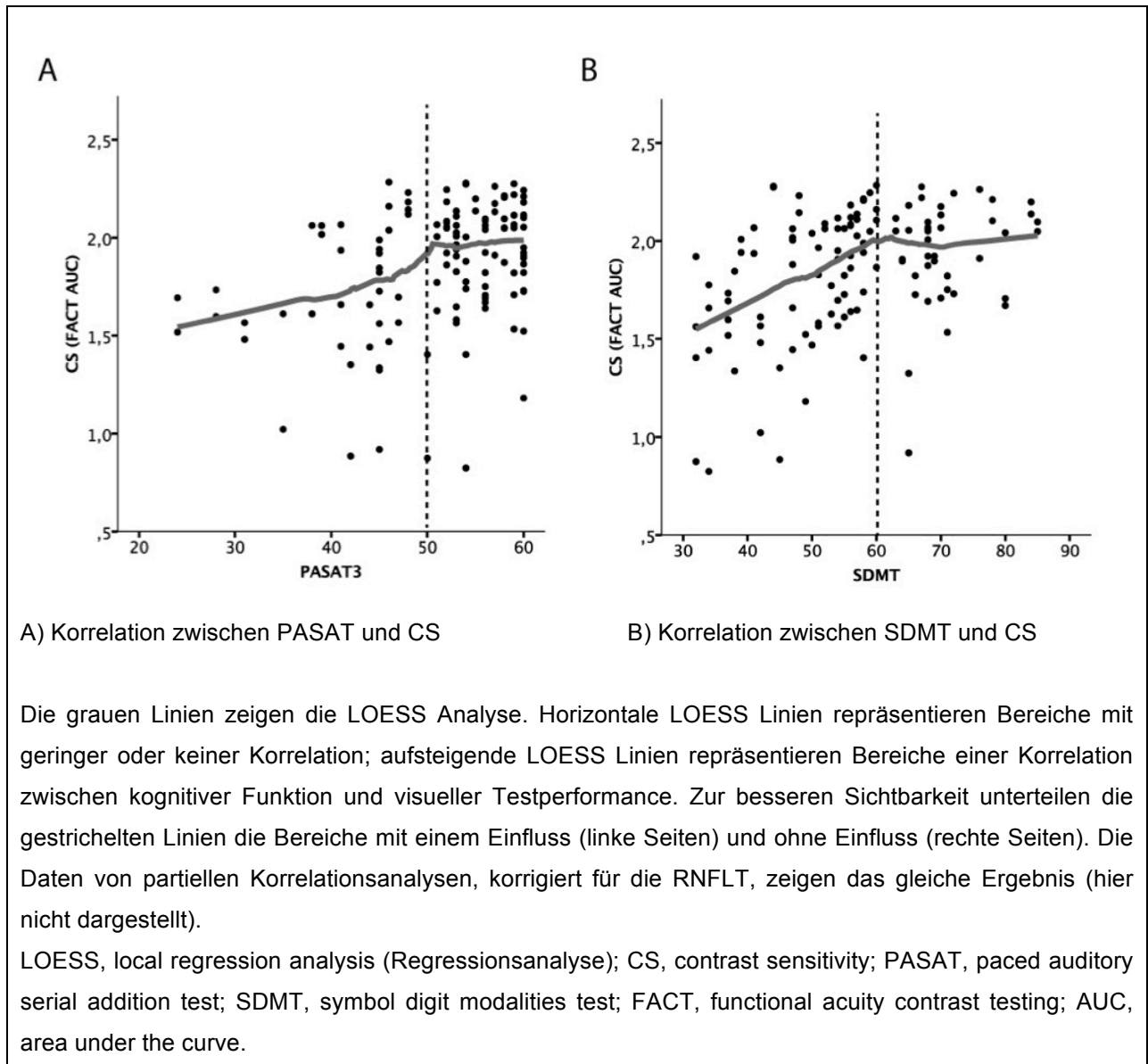
## **7.5 Korrelation zwischen Kontrastsehen und Kognition sowie zwischen Visus und Kognition – unter Berücksichtigung einer retinalen Schädigung**

Um herauszuarbeiten, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Kognitionsdefiziten und Einschränkungen des Kontrastsehens gibt oder ob ein retinaler Schaden hierbei als Confounder wirkt und somit zu schlechteren Testergebnissen führt, wurden die Ergebnisse für die RNFLT einer Korrelationsanalyse nach Spearman unterzogen (siehe Abb. 8: Lokale Regressionsanalysen des kognitiven Einflusses auf die Testung der Kontrastempfindlichkeit).

Mit dieser Methode sollte der Einfluss eines potentiell bestehenden Netzhautschadens auf die kognitiven Funktionen herausgerechnet werden. Auch nach Korrektur für die RNFLT, also unter Berücksichtigung möglicher retinaler Veränderungen, konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen dem Visus (VA) und den folgenden Tests der BRB-N feststellen: SRT-DR, SPART, SDMT und PASAT-3.

Ebenso korrelierte die Kontrastempfindlichkeit mit den zuletzt genannten kognitiven Tests sowie zusätzlich mit dem PASAT-2 und dem WLG.

**Abb. 8: Lokale Regressionsanalysen des kognitiven Einflusses auf die Testung der Kontrastempfindlichkeit (Wieder et al. 2013) [140]**



Die grauen Linien in Abbildung 8 stellen die LOESS-Analysen dar. Hier repräsentieren die eher horizontalen Linien Bereiche, in denen sich keine Korrelation zwischen der Kognitionsleistung PASAT bzw. SDMT und der Kontrastsensitivität darstellt. Die ansteigenden bzw. abfallenden LOESS-Linien zeigen einen Wertebereich an, in dem die Kognitionstests mit der Kontrastsensitivität korrelieren. Zur Veranschaulichung unterteilen die gestrichelten, vertikal verlaufenden Linien die Graphik in zwei Bereiche - mit und ohne Korrelation. Bei den Werten, die links der Geraden liegen, besteht eine Korrelation, d.h. ein Einfluss der Kognition auf das Kontrastsehen. Bei den Werten auf der rechten Seite besteht hingegen keine Korrelation.

In der Abbildung des Einflusses des auditiven Kognitionstests PASAT auf das Kontrastsehen (siehe Abb. 8A: Korrelation zwischen PASAT und CS) wird deutlich, dass der Grenzwert für einen Einfluss der kognitiven Leistung, gemessen durch den PASAT, bei Werten unter 50 beginnt. Dies bedeutet, dass bei einer Anzahl von unter 50 korrekten Antworten (max. korrekte Antworten sind 60/60, siehe 4.4 Neurologische Testung – BRB-N) eine geringere kognitive Leistung mit einem reduzierten Kontrastsehen korreliert.

Dieser Grenzwert ist beim SDMT bei 60 korrekten Antworten innerhalb der Testzeit von 90 Sekunden erreicht. Dies bedeutet, dass bei Patienten mit 60 oder weniger richtigen Zuordnungen im SDMT, auch hier eine geringere kognitive Leistung mit einem reduzierten Kontrastsehen korreliert. Ca. 30% der Patienten konnten mehr als 60 korrekte Zuordnungen im SDMT erzielen.

## **7.6 Kognition und RNFLT können die Kontrastempfindlichkeit vorhersagen**

Zur Beantwortung der Frage nach einem möglichen additiven Effekt der Netzhautmorphologie und der kognitiven Fähigkeiten, haben wir den gemeinsamen Einfluss kognitiver Testergebnisse und der RNFLT auf die Testung der visuellen Funktion untersucht.

Hierzu verwendeten wir kombinierte GEE-Analysen, in denen wir Mehrfachvergleiche zwischen der RNFLT und der BRB-N sowie deren Untertests mit der Kontrastempfindlichkeit durchführten.

Detaillierte Ergebnisse sind in der Tabelle 6: „Kombinierte Modelle aus RNFLT und kognitiver Funktion zur Vorhersage der Kontrastempfindlichkeit“ zusammengestellt.

In den Analysen mittels GEE-Modellen zeigte sich, dass der SDMT sowie die RNFLT die Kontrastempfindlichkeit vorhersagen konnten. Ebenso korrelierten der PASAT und die RNFLT mit der Kontrastempfindlichkeit.

Defizite im Bereich der Aufmerksamkeit, Konzentration und der mittels PASAT und SDMT beurteilten Informationsverarbeitung sowie ein morphologischer Sehschaden (RNFLT) führten zu einer Abnahme des Kontrastsehens.

Ferner ließen sich mit dem Gesamt-Score der BRB-N und den meisten ihrer Subtests Voraussagen zur Kontrastempfindlichkeit treffen – mit Ausnahme folgender kognitiver Sub-Tests: SRT-CLTR, SPART-DR und WLG.

**Tab. 7: Kombinierte Modelle aus RNFLT und kognitiver Funktion zur Vorhersage der Kontrastempfindlichkeit (Wieder et al. 2013) [140]**

	Kognitionstest			RNFLT		
	B	SE	P	B	SE	P
SRT-LTS	0,006	0,0028	<b>0,024</b>	0,011	0,0023	<b>&lt;0,001</b>
SRT-CLTS	0,004	0,0022	0,064	0,011	0,0023	<b>&lt;0,001</b>
SRT-DR	0,047	0,0179	<b>0,009</b>	0,011	0,0024	<b>&lt;0,001</b>
SPART	0,019	0,0077	<b>0,015</b>	0,011	0,0023	<b>&lt;0,001</b>
SPART-DR	0,026	0,0226	0,244	0,012	0,0024	<b>&lt;0,001</b>
SDMT	0,007	0,0021	<b>&lt;0,001</b>	0,001	0,0023	<b>&lt;0,001</b>
PASAT-3	0,012	0,0038	<b>0,002</b>	0,011	0,0025	<b>&lt;0,001</b>
PASAT-2	0,008	0,0039	<b>0,035</b>	0,001	0,0031	<b>&lt;0,001</b>
WLG	0,009	0,0047	0,052	0,011	0,0024	<b>&lt;0,001</b>
<b>BRB-N z</b>	0,003	0,0011	<b>0,017</b>	0,011	0,0023	<b>&lt;0,001</b>

SRT-LTS, selective reminding test long-term storage; SRT-CLTS, selective reminding test consistent long-term retrieval; SRT-D, selective reminding test delayed recall; SPART, spatial recall test; SPART-D, spatial recall test delayed recall; SDMT, symbol digit modalities test; PASAT-3, paced auditory serial addition test 3-Sek.-Version, PASAT-2 paced auditory serial addition test 2-Sek.-Version; WLG, word list generation; BRB-N z, brief repeatable battery of neuropsychological testing z-Wert; RNFLT, retinal nerve fiber layer thickness.

**Signifikante P-Werte sind fettgedruckt.**

## 8 Diskussion

### 8.1 Kernaussagen der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss kognitiver Defizite auf visuelle Funktionstests bei Patienten mit RRMS untersucht. Die Studie wurde als Pilotstudie im Querschnitt-Studiendesign durchgeführt.

Die erhobenen Daten zeigen:

A: Kognitive Defizite sind mit einer schlechteren Performance in funktionellen Visustests wie der Kontrastempfindlichkeitstestung assoziiert.

B: Defizite im Bereich kognitiver Funktionen zeigen geringere Auswirkungen auf die Sehschärfe als auf die Kontrastempfindlichkeit. Bei der klinischen Untersuchung von MS-Patienten sollte dieser Zusammenhang beachtet werden. Die neurologische Untersuchung müsste folglich nicht nur eine Visus-, sondern insbesondere eine Testung der Kontrastempfindlichkeit beinhalten.

C: Die Kognitionsdomänen, bei denen sich defizitäre Leistungen am stärksten auf das Kontrastsehen auswirken sind die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Konzentration und Aufmerksamkeit sowie – zu einem geringeren Grad – das Gedächtnis.

D: Die oben genannten Zusammenhänge wurden bei Patienten mit RRMS beobachtet. Bei anderen Verlaufsformen wie bei einer PPMS oder SPMS, sind möglicherweise signifikantere Auswirkungen von Kognitionsdefiziten auf das Kontrastsehen zu beobachten.

Bei der Erhebung und Quantifizierung klinischer Symptome von MS-Patienten sollte der Untersucher stets beachten, dass die Untersuchungsergebnisse durch Bias anderer funktioneller Systeme beeinflusst und somit verfälscht werden können. Dies ist unter anderem von klinischer Relevanz bei der Untersuchung des Kontrastsehens, bei dem eine herabgesetzte Kontrastempfindlichkeit zum Beispiel Ausdruck einer verminderten kognitiven Fähigkeit sein könnte und nicht primär durch einen Schaden im Bereich des visuellen Systems verursacht sein muss.

Andererseits können sich bei einem visuellen Kognitionstest scheinbar deutliche kognitive Defizite darstellen, wenn ein Patient nur auf Grund einer reduzierten Sehschärfe schlechte Ergebnisse bei der Erkennung von Ziffern und Formen liefert.

Der SDMT, welcher Bestandteil der BRB-N ist und stark von der visuellen Funktion abhängt [138], ist ein Beispiel für einen Test, bei dem eine derartige Aufgabe zu erfüllen ist. Ebenso kann eine eingeschränkte Feinmotorik und somit ein verlangsamtes Schreiben oder Zeichnen den fälschlichen Eindruck erwecken, dass dies durch kognitive Einschränkungen bedingt sei.

Nach dem bisherigen Stand der Forschung wurde im klinischen Alltag sowie im Rahmen von Studien den Wechselwirkungen zwischen kognitiven Fähigkeiten und visuellen Funktionen und ihrem potentiellen Einfluss auf klinische Untersuchungsbefunde bislang sehr wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Die Wechselwirkungen zwischen der Kognitionsleistung und der Kontrastempfindlichkeit sollten Gegenstand zukünftiger Studien sein und bei der klinisch-neurologischen Untersuchung von MS-Patienten explizit beachtet werden.

## 8.2 Andere Studien im Vergleich

### Einfluss der visuellen Funktion auf die Kognitionstestung

Zwei vorausgegangene Untersuchungen aus dem Jahr 2007 und 2009 erforschten die inverse Fragestellung unserer Studie und analysierten die Auswirkungen visueller Defizite auf das Abschneiden in Kognitionstests. Sie konnten einen negativen Einfluss der Sehschärfe auf die Testperformance in visuell abhängigen Tests wie dem SDMT nachweisen [135,137][135][135][135][135][135].

Bruce et al. untersuchten den Zusammenhang milder Sehstörungen auf visuell basierte Tests der komplexen Aufmerksamkeit bei Patienten mit RRMS und SPMS [135]. Sie zeigten auf, dass eine verminderte VA mit einem schlechteren Abschneiden beim SDMT sowie beim VE (Visual elevator), ein Test der TEA-Batterie (Test of Everyday Attention), assoziiert war. Bei gesunden Kontrollen korrelierte die VA nicht mit dem Abschneiden im SDMT. In Anbetracht dieser Tatsache sollten bei der Interpretation neuropsychologischer Tests auch mögliche subtile Sehstörungen beachtet werden. Aus den Ergebnissen schlussfolgerten Bruce et al., dass neben der Untersuchung kognitiver Funktionen höherer Ordnung, visuelle Aufmerksamkeitstests eine sensitive Möglichkeit darstellen, geringgradige Sehstörungen zu beurteilen [135]. Während in der Studie ausschließlich zwei visuell abhängige Kognitionstests verwendet wurden, haben wir, unter Ergänzung nicht-visuell abhängiger Kognitionstests wie dem PASAT und SRT, den konträren Einfluss d.h. die Auswirkungen kognitiver Defizite auf das Kontrastsehen sowie auf die Sehschärfe untersucht.

Hier ließ sich eine negative Korrelation zwischen der Performance in visuellen und auditiven Kognitionstests einerseits und der VA und CS andererseits beobachten. Diese Kenntnisse lassen vermuten, dass ein weiterer Faktor im Sinne eines Schadens im Bereich des zentralen Nervensystems die visuellen und die kognitiven Funktionen in gleichem Maße beeinflusst. In Anbetracht dieser Hypothese sind ergänzende MRT-Untersuchungen erforderlich, um diese These zu unterstützen.

Mittels MRT könnten fokale zerebrale Läsionen, insbesondere deren Lokalisation und Läsionslast und somit anatomische Korrelate unserer Beobachtungen detektiert werden. Personen mit Läsionen im Bereich kognitions- und/ oder für die Sehfunktion relevanter Hirnareale weisen ggf. einen stärkeren Einfluss der Kognitionsleistung auf das Kontrastsehen auf als Personen bei denen keine oder geringere Läsionslast in diesen Bereichen beobachtet werden.

In einer anderen Studie untersuchten Davis et al. den Einfluss des bestkorrigierten Visus auf die Leistung in neuropsychologischen Tests der visuellen Aufmerksamkeit [137]. Die Autoren fanden heraus, dass eine korrigierte Sehschärfe ca. 20% der Varianz in den Testergebnissen ausmachte und folglich visuelle Einschränkungen die kognitive Performance relevant beeinflussen können [137].

Vor diesem Hintergrund könnten Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten falsch bewertet werden. Dies ist insbesondere dann zu beachten, wenn auditive und visuelle kognitive Tests im klinischen Verlauf oder in Längsschnittstudien miteinander verglichen werden. Infolgedessen werden standardisierte Sehtests, insbesondere Untersuchungen der bestkorrigierten Sehschärfe, vor der Durchführung visueller Kognitionstests empfohlen und müssen bei der Erhebung und der Bewertung berücksichtigt werden [137].

In einer 2011 veröffentlichten Studie eruierten die Autoren Feaster und Bruce den Einfluss subtiler visueller Defizite auf die Kognitionsleistung bei Patienten mit MS. Die Autoren fanden heraus, dass ein unzureichend oder nicht korrigierter Nah- und Fernvisus sowie eine reduzierte Kontrastempfindlichkeit bei MS-Patienten mit visuell aber auch mit nicht-visuell abhängigen kognitiven Tests eine starke Korrelation aufwiesen [136]. In dieser Studie wurden die Ergebnisse jedoch nicht im Hinblick auf einen möglichen morphologischen Netzhautschaden wie eine Abnahme der RNFLT untersucht [94].

Werden die morphologischen Aspekte nicht berücksichtigt, könnte man die Korrelation zwischen kognitiven Defiziten und der visuellen Funktion auch als Korrelat eines allgemeinen Krankheitsprozesses werten, bei dem sich die visuellen und kognitiven Funktionen parallel und dennoch unabhängig voneinander verschlechtern.

Auch im longitudinalen Verlauf ist eine kognitive Verschlechterung in der Untersuchung nicht obligat auf eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit zurückzuführen, sondern könnte Ausdruck einer Abnahme der Sehfunktion sein. Daher muss die Sehleistung als Störfaktor ausgeschlossen werden.

Es stellt sich jedoch die Frage, ob umgekehrt kognitive Defizite die Testergebnisse visueller Untersuchungen beeinflussen.

Toledo et al. ermittelten mittels OCT, dass eine verminderte RNFLT mit kognitiven Defiziten im Bereich der Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit einherging [90].

Somit könnten anhand von OCT-Messungen der RNFLT pathophysiologische Veränderungen detektiert werden, die mit einer kognitiven Beeinträchtigung korrelieren.

Sie stellten die Hypothese auf, dass der beobachtete Zusammenhang abhängig ist von der allgemeinen Verteilung zerebraler Läsionen. In der Studie wiesen Patienten mit einer reduzierten RNFLT bzw. RNFL-Atrophie häufiger schwächere Leistungen bzw. ein schlechteres Abschneiden in einigen Tests der BRB-N auf. Dies war insbesondere beim SDMT zu beobachten, einem Test, der vor allem die kognitiven Fähigkeiten im Bereich der Konzentration, der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit widerspiegelt [90]. Im Gegensatz zu unserer Studie, an der ausschließlich RRMS-Patienten teilnahmen, wurden alle MS-Subtypen eingeschlossen. Außerdem flossen in die Auswertung die Messergebnisse nur eines Auges pro Patient ein.

Zu beachten sind die Diskrepanzen der Studienergebnisse von Toledo et al. zu denen der hier vorliegenden Studie: Obwohl die Anzahl der Studienteilnehmer und die Krankheitsschwere der Patienten ähnlich waren, konnten Toledo et al. – im Gegensatz zu unseren Untersuchungsergebnissen – eine moderate Korrelation zwischen einer verminderten RNFLT und einigen Kognitionsdomänen feststellen [90]. Patienten mit einer verminderten temporalen RNFLT wiesen häufiger Defizite im SDMT und ebenfalls, wenn auch seltener, beim 3-Sekunden-PASAT auf [90]. Am ehesten sind diese Differenzen mit der Heterogenität der Erkrankung zu erklären. Dennoch sollten unsere Studienergebnisse mit einer anderen Kohorte erneut untersucht und bestätigt werden.

Wie bereits im oberen Abschnitt erwähnt, wurde für die Analyse der vorliegenden Arbeit der Einfluss eines morphologischen Schadens des visuellen Systems und eine damit verbundene Reduktion der Kontrastempfindlichkeit herausgerechnet, indem die RNFLT in die statistische Auswertung einbezogen wurde. Hiervon sind insbesondere anspruchsvollere, visuelle Funktionstests wie der SDMT betroffen, wie die Korrelation zwischen SDMT und der Sehschärfe zeigte. Beim SRT -DR, der insbesondere das verbale Langzeitgedächtnis untersucht, waren ebenfalls schlechtere Testergebnisse mit einer verminderten Kontrastempfindlichkeit assoziiert.

In Anbetracht der Tatsache, dass auch bei nicht rein visuellen kognitiven Tests defizitäre Testergebnisse mit einer verminderten Kontrastempfindlichkeit assoziiert waren, unterstützt unsere Studie die Hypothese, dass kognitive Einschränkungen visuelle Testergebnisse negativ beeinflussen und dass die oben beschriebene Korrelation nur zu einem Teil auf die visuelle Komponente der Kognitionstests zurückzuführen ist. So war bei Patienten mit schwächeren Leistungen im PASAT eine signifikante Abnahme der Kontrastempfindlichkeit zu verzeichnen.



Die in unserer LOESS-Analyse (siehe Ergebnisse 5.5) beschriebenen Korrelationen bedeuten, dass Konzentration, anhaltende Aufmerksamkeit und verbale Informationsverarbeitung (SDMT und PASAT 3) relevant für das Kontrastsehen sind und dass sich Defizite in diesen Kognitionsbereichen in einer herabgesetzten Kontrastempfindlichkeit darstellen können.

Diese Ergebnisse heben hervor, dass Defizite im Bereich der Kognitionsdomänen, von denen hauptsächlich MS-Patienten betroffen sind, wie die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die Exekutivfunktion und das Langzeitgedächtnis [104], mit schlechteren Testergebnissen in der Kontrastempfindlichkeitsmessung verbunden sind. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die korrekte Durchführung eines Kontrasttests unter anderem ein Mindestmaß an kognitiver Leistungsfähigkeit erfordert.

### **8.2.1 Grenzen unserer Studie**

Ein wesentlicher Nachteil unserer Studie ist die Tatsache, dass keine gesunden Probanden bzw. keine gematchte Kontrollgruppe untersucht wurde.

Aus diesem Grund lässt sich mit dieser Studie nicht aussagen, ob der beobachtete Einfluss – unabhängig von dem Vorliegen einer MS – krankheitsspezifisch oder performance-spezifisch ist.

Es ist anzunehmen, dass der beobachtete Einfluss krankheitsspezifisch ist, da insbesondere die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit betroffen ist, welche typischerweise bei MS-Patienten reduziert ist.

Ein performance-spezifischer Einfluss wäre wahrscheinlich, wenn auch Probanden ohne MS und mit eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten ähnliche Korrelationen darböten.

In Anbetracht der Tatsache, dass nach einer akuten ON-Episode die RNFLT deutlich reduziert ist [178], sollte in einer erneuten Studie zwischen Patienten mit und ohne Optikusneuritis differenziert und Einzelanalysen der Augen durchgeführt werden. In unserer Studie haben wir nicht zwischen Patienten mit bzw. ohne vorausgegangene ON unterschieden.

Insgesamt wiesen die Patienten unserer Kohorte eher leichte bis mäßige oder keine kognitiven Defizite auf. Bei Patienten mit deutlich stärkeren kognitiven Einbußen

und/oder einem insgesamt schwereren klinischen Verlauf würden sich ggf. deutlichere Effekte der kognitiven Fähigkeiten auf die visuellen Testergebnisse zeigen.

Folglich wäre es interessant zu untersuchen, wie sich die Resultate unserer Studie mit anderen Markern der Krankheitsaktivität verhalten, insbesondere mit funktionellen MRT-Untersuchungen.

Als morphologisches Korrelat eines Schadens des visuellen Systems untersuchten wir eine Reduktion der RNFLT mittels OCT. Die RNFLT ist ein sensitiver Parameter, um einen retinalen Schaden bei MS-Patienten ohne und nach einer ON zu detektieren. Die RNFL besteht aus unmyelinisierten Axonen der retinalen Ganglionzellen, repräsentiert jedoch nur einen Teil des vorderen visuellen Systems [74]. Vorausgegangene Studien u.a. von Saenz et al. (2014) sowie Petzold et al. (2015) verglichen die Messung der peripapillären RNFLT und der makulären GCIP (ganglion cell/ inner plexiform layer) als Krankheitsmarker bei MS [69,179]. Hier erwies sich die Messung der GCIP der RNFLT überlegen, da bei ersterer Veränderungen zu einem früheren Zeitpunkt und insgesamt signifikantere Veränderungen auftraten [69,179].

Die peripapilläre RNFLT war bei MS-Patienten nach einer ON stärker vermindert als bei Patienten ohne ON. Die diagnostische Lücke liegt hier jedoch in der akuten Phase einer ON, in der sich die RNFLT unverändert darstellt [179]. Die Schichtdicke der makulären GCIP hingegen war sowohl während als auch im Anschluss einer ON signifikant reduziert. Auch bei MS-Patienten ohne vorausgegangene ON wiesen mehr als doppelt so viele Patienten Abnahmen der GCIP im Gegensatz zur RNFLT auf [179]. Die GCIP zeigt im OCT frühere und deutlichere Abweichungen von der Norm als die RNFLT, schwillt während einer akuten ON nicht an und ist im Vergleich zur RNFL besser reproduzierbar. In Anbetracht dieser Tatsache wird vermutet, dass zur Beurteilung der Neurodegeneration die GCIP ein sensitiverer Parameter als die RNFLT darstellt [69,179].

In unserer Studie wurden keine ergänzenden MRT-Untersuchungen durchgeführt und somit mögliche (subklinische) Läsionen im hinteren Teil der Sehbahn, dem visuellen System zwischen Corpus geniculatum laterale und dem visuellen Kortex nicht detektiert [16]. Unter Verwendung hochauflösender 7-Tesla-MRT und DTI (Diffusion Tensor Imaging) lassen sich strukturelle Schädigungen der Sehstrahlung sehr gut darstellen [16,180]. Darüber hinaus könnte das visuelle System ergänzend mittels VEP analysiert werden. Die während einer Musterstimulation auftretenden Veränderungen der VEP-Latenzen gehören zu den charakteristischsten elektrophysiologischen Befunden bei MS

[178]. Mehrfach haben Studien gezeigt, dass MS-Patienten mit und ohne subjektiv empfundenen Sehstörungen sowie mit und ohne vorheriger ON eine verlängerte Latenz und zugleich eine reduzierte Amplitude im VEP aufweisen und sich daher VEP zur Beurteilung einer eingeschränkten Sehbahnfunktion eignen [87,181]. Zusammengefasst sind die OCT und die VEP zwei Untersuchungsmethoden, die komplementär verwendet werden sollten, da mittels OCT der axonale Verlust erfasst und insbesondere die Struktur analysiert wird, während verlängerte VEP-Latenzen die Demyelinisierung darstellen und einen Funktionsverlust repräsentieren [178].

In unserer Studie waren die Korrelationen zwischen den kognitiven und visuellen Funktionen nur moderat, d.h., dass weniger als 6% der Varianz der Kontrastempfindlichkeit durch kognitive Defizite, basierend auf den Ergebnissen der Gesamt-BRB-N, erklärt werden konnten. Bezogen auf die SDMT-Ergebnisse, als Untertest der BRB-N, waren dies 12%.

Es ist zu beachten, dass der dargestellte Zusammenhang zwischen der kognitiven Performance und den Ergebnissen in funktionell-visuellen Tests nicht notwendigerweise eine kausale Beziehung beweist. Insgesamt haben somit die vorliegenden Daten unserer Querschnitt-Pilotstudie nur eine limitierte Aussagekraft.

### **8.3 Kognition und neuroanatomische Korrelate**

Patienten mit Kognitionsstörungen im Bereich der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeit und der Konzentration wiesen am häufigsten defizitäre visuelle Testergebnisse auf [100,104,116].

So konnte eine verminderte Kontrastempfindlichkeit sowie eine Abnahme der peripapillären RNFLT nachgewiesen werden. Unter den Kognitionsdomänen ist die Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen am häufigsten beeinträchtigt [25,105]. Genova und Kollegen beschrieben in ihren Studienergebnissen nur in diesem Kognitionsbereich signifikante Unterschiede bei MS-Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden [182]. Der PASAT und der SDMT sind beides Testverfahren, die genau diese Kognitionsgebiete sensitiv untersuchen [138].

Die Tatsache, dass der SDMT in unserer Studie bedeutend mit der Kontrastsensitivität und der Sehschärfe korreliert, kann zum einen auf die visuelle Komponente des Tests

zurückzuführen sein und zum anderen Ausdruck zerebraler Läsionen in kognitionsrelevanten Arealen und in Bereichen der Sehbahn sein.

Genova und Koautoren stellten die Hypothese auf, dass die verlangsamte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit auf Veränderungen der beteiligten neuronalen kortikalen-subkortikalen Verbindungen zurückzuführen ist [182].

Untersuchungen mittels funktionellem MRT konnten nachweisen, dass bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen die Verarbeitungsgeschwindigkeit nicht durch Parietal- und Frontalregionen sowie durch Kleinhirn und Thalamus, sondern durch den Inselkortex, Thalamus und Gyrus cinguli vermittelt wird. Somit können Läsionen in diesen Regionen der grauen Substanz u.a. zu Beeinträchtigungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit führen [182]. In den zuletzt genannten Bereichen zeigte sich bei MS-Patienten eine Deaktivierung der neuronalen Antwort. Die Läsionslast korrelierte mit einer negativen Aktivierung. Je höher die Läsionslast, desto stärker die negative Aktivierung. Diese Studienergebnisse sind im Einklang mit einer kürzlich publizierten Arbeit. Rocca et al. untersuchten bei MS-Patienten Abweichungen einer funktionellen Konnektivität des Ruhezustand-Netzwerkes (resting state network) im Vergleich zu gesunden Probanden und stellten fest, dass MS-Patienten eine insgesamt verminderte funktionelle Aktivität im Ruhezustandsnetzwerk (default mode network) aufwiesen [183]. Eine reduzierte funktionelle Verbindung fand sich in sensomotorischen, kognitiven, thalamischen und zerebellären Netzwerken, wohingegen sich in visuellen, sensorischen und subkortikalen Netzwerken eine erhöhte Aktivität darstellte. Im Gegensatz zum Thalamus korrelierte in den anderen untersuchten Regionen eine verminderte Aktivität mit einer schweren kognitiven Beeinträchtigung. Rocca et al. beschrieben bei MS-Patienten eine geringere RS-FC (Resting State-Functional Connectivity), das heißt eine höhere Aktivität in kognitionsrelevanten Regionen, jedoch gleichzeitig eine höhere RS-FC in visuellen und sensorischen Arealen, was einer verminderten Aktivität gleichkommt. Infolgedessen könnte bei kognitionsfordernden Aufgaben eine verminderte RS-FC in einer Region mit kognitiven Zentren mit einer Zunahme der RS-FC in einer Region mit visuellen Zentren verknüpft sein und zu visuellen Funktionseinschränkungen führen [183].

In einer funktionellen MRT-Studie erforschten Genova et al., dass ein neuronales Netzwerk zwischen Gyrus cinguli, Precuneus, Thalamus, inferiorem frontalen Gyrus und Kleinhirn an der Informationsverarbeitung beteiligt ist, an welchem sie Veränderungen bei MS-Patienten feststellten [182].

Eine andere Studie zur Verarbeitungsgeschwindigkeit von Leavitt et al. (2012) fanden bei MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden mehr funktionelle Verbindungen von verschiedenen Hirnregionen zum frontalen Kortex. Die Autoren erklärten dieses Phänomen damit, dass MS-Patienten während des Bearbeitens einer Aufgabe, die schnelle Informationsverarbeitung fordert, mehr neuronale Verbindungen aktivieren müssten als eine gesunde Vergleichsgruppe. Dies basiere auf einer ineffizienteren Nutzbarkeit neuronaler Ressourcen [116]. Die Aktivierung bzw. Störung ähnlicher neuronaler Netzwerke bei kognitiven Aufgaben sowie bei der Ausführung visueller Funktionstests könnte eine Erklärung für unsere Studienergebnisse sein. Zur genaueren Interpretation der Testergebnisse wird die Durchführung weiterer Untersuchungen (auf dem Gebiet der neuronalen Rekrutierung) mittels funktioneller MRT-Messungen zu spezifischen kognitiven Domänen empfohlen, z.B. während der Testung der Kontrastempfindlichkeit.

Andere Untersuchungen demonstrierten, dass Veränderungen im Aufmerksamkeitsnetzwerk ebenfalls zu einer Verlangsamung der Arbeitsgeschwindigkeit führen können. Der ANT detektierte spezifische Veränderungen der Aufmerksamkeit und Wachsamkeit bei MS, die nicht durch eine allgemeine kognitive Verlangsamung erklärt werden können [184]. Motoyoshi et al. fanden heraus, dass eine verminderte Aufmerksamkeit in Verbindung mit einer gleichzeitigen kognitiven Aufgabe die Kontrastempfindlichkeit deutlich herabsetzt. Dies zeigte sich für die Kontrastempfindlichkeitstestung (peripheral grating), dargeboten in einer niedrigen zeitlichen Frequenz [185]. Diese Hypothese wird damit erklärt, dass Aufmerksamkeit den Output parvozellulärer Kanäle verstärkt, letztere wiederum sensitiv für hohe örtliche und niedrige zeitliche Frequenzen sind [186]. Somit schlussfolgerten die Autoren, dass die Kontrastempfindlichkeit allgemein durch das Aufmerksamkeitssystem beeinflusst wird [185]. Anspruchsvolle funktionelle Sehtests, wie die Identifikation von Buchstaben in abnehmenden Kontraststufen bei Sloan und Pelli-Robson-Charts oder das Erkennen von Gitterlinien bei der „FACT“, erfordern vermutlich höhere kognitive Funktionen. Gleichwohl könnten diese Ergebnisse spezifisch für die in unserer Studie verwendeten Gitterliniencharts sein und bei einer Testung des Kontrastsehens z.B. mittels Sloan-Charts, die Buchstaben in einer abnehmenden Kontraststärke verwenden, eventuell nicht zutreffen.

Es ist anzunehmen, dass die Testergebnisse also nicht nur durch die direkte Sehbeeinträchtigung im Sinne von strukturellen Schäden beeinflusst werden. Ein Beispiel hierfür wären die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die exekutive Funktionen.

#### **8.4 Resümee**

Zusammengefasst sind unsere Studienergebnisse nicht nur für klinische Studien, sondern auch für den Praxis- und Klinikalltag von Bedeutung.

Visuelle sowie kognitive Defizite sind häufig bei Patienten mit KIS und MS - im Verlauf sowie in frühen Krankheitsstadien - und können ebenfalls Marker für die Krankheitsschwere darstellen. Die Sehfunktion als auch die kognitiven Fähigkeiten haben neben Gangstörungen für MS-Patienten die höchste Relevanz bezüglich ihrer Körperfunktionseinschränkungen [98]. Daher ist die frühzeitige Erkennung defizitärer Funktionen in diesen Bereichen und die Verlaufskontrolle unter einer immunmodulatorischen und/oder symptomatischen Therapie äußerst bedeutsam [98].

Betrachtet man die herkömmlichen, etablierten Untersuchungs- bzw. Scoringverfahren bei MS-Patienten stellt man Folgendes fest:

Beim EDSS werden zerebrale, zerebelläre, pyramidale, visuelle, sensorische sowie vegetative Störungen erfasst, visuell fließen jedoch nur der Visus bzw. die korrigierte Sehschärfe und Gesichtsfeldausfälle in die Bewertung ein [91]. Das Kontrastsehen, vielmehr die Kontrastempfindlichkeit, hat sich in vielen Studien jedoch nicht nur als ein sehr sensitiver Parameter für visuelle Defizite bei MS erwiesen, sondern korreliert auch mit der Sehvermögen-bezogenen Lebensqualität. Die Kontrastempfindlichkeit ist somit einer der führenden Biomarker bei MS geworden, wird aber mittels EDSS nicht erhoben [54,55,71]. Ähnliches gilt für den MSFC (Details siehe oben), bei dem primär die Beinfunktion und die Gehfähigkeit (T25-FW), die Arm- und Handfunktion (NHPT) sowie die kognitiven Funktionen (PASAT) untersucht werden [143]. Der MSFC beinhaltet jedoch keine gesonderte Überprüfung der Sehfunktionen.

Aus den oben genannten Gründen befürworten wir den Vorschlag von Balcer und Kollegen, den MSFC um eine Messung der Kontrastempfindlichkeit zu erweitern. Anstelle von Sloan-Sehtafeln, wie von Balcer et al. empfohlen, könnten ebenfalls Gitterlinien-Charts verwendet werden [99].

In Zusammenschau unserer Ergebnisse und vor dem Hintergrund der bereits vorliegenden Fakten müssen bei der Untersuchung der Kontrastempfindlichkeit in Klinik und Forschung mögliche Störparameter, d.h. veränderte Testergebnisse aufgrund kognitiver Einschränkungen berücksichtigt werden.

Bei den etablierten Scoring-Instrumenten zur Erfassung quantitativer Funktionseinschränkungen bei MS, wie dem MSFC, oder zur Beurteilung des Behinderungsgrades bzw. dessen Progression, wie dem EDSS, werden die kognitiven Funktionen bei Patienten bewertet. Beim MSFC werden mit dem PASAT, wie oben beschrieben, insbesondere die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die geteilte Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis und somit Teilbereiche der Kognition evaluiert [144,171]. Im Gegensatz dazu ist beim EDSS die Beurteilung der Kognition stark vom Untersucher abhängig, da kein spezieller Kognitionstest vorgegeben wird. Daher könnte eine standardisierte Erhebung des Kognitionsstatus mittels PASAT oder und SDMT zu einer besseren Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Testung kognitiver Fähigkeiten führen.

Ob hierbei der SDMT dem PASAT überlegen ist oder umgekehrt, wurde in vorigen Studien mehrfach untersucht. Der SDMT stellte sich als sensitiver, jedoch weniger spezifisch als der PASAT heraus [187]. Brochet et al. untersuchten diese Fragestellung im longitudinalen Verlauf über fünf Jahre mit dem Fazit, dass der SDMT nicht den PASAT ersetzend, sondern ergänzend angewandt werden sollte [188].

Diese Ergebnisse werfen neue, relevante Fragen auf, die vor allem eine Untersuchung im longitudinalen Verlauf fordern.

Es stellt sich die Frage, inwiefern Kognitionsdefizite in frühen MS-Stadien eine verminderte Kontrastempfindlichkeit im Verlauf vorhersagen können.

Ziel dieser Studie war es, mit den visuellen und kognitiven Störungen zwei Leitsymptome bei MS zu untersuchen und ihre Interaktion zu analysieren.

Es war zu erkennen, dass beide Funktionssysteme und deren Beeinträchtigung eng miteinander verbunden sind. Insbesondere ist hierbei der Einfluss einer verminderten kognitiven Leistung auf das Abschneiden in visuellen Funktionstests wie der Kontrastempfindlichkeit hervorzuheben.

Diese Korrelation scheint nicht nur ein Effekt einer allgemeinen Krankheitsprogression, sondern stark von der visuellen und kognitiven Funktion per se abhängig zu sein, da die

beobachtete Korrelation nach Korrektur eines morphologischen, retinalen Schadens statistisch signifikant bestehen bleibt.

Wie bereits im oberen Abschnitt begründet, sollten bezüglich unserer Fragestellung ergänzende, bildgebende Untersuchungen wie zum Beispiel mit einem 7-Tesla-MRT und DTI zur Evaluation morphologischer Korrelate durchgeführt werden [16,180].

Inwiefern die Beobachtungen unserer Studie konkret auf den klinischen Alltag zu übertragen sind, sollte in weiteren Studien evaluiert werden.

Fakt ist jedoch, dass eine validierte Untersuchungsmethode sowohl zur Erhebung der Kontrastsensitivität als auch der kognitiven Fähigkeiten Teil jeder Routineuntersuchung bei MS-Patienten sein sollte. Dies deckt sich mit der Empfehlung, die herkömmlichen MS-Scores zu erweitern und somit zu optimieren [99].

Bei der Interpretation visueller und kognitiver Daten in Längsschnittstudien muss die Frage gestellt werden, ob eine Abnahme der Kontrastempfindlichkeit auf eine Verschlechterung der kognitiven Funktion zurückzuführen ist. Umgekehrt könnte ein Rückgang der kognitiven Leistungsfähigkeit in Testergebnissen durch eine Abnahme der Sehfähigkeit konfundiert sein.

Die exakte Erklärung für den erfassten Zusammenhang, d.h. des Einflusses der Kognition auf die Kontrastempfindlichkeit, wird wahrscheinlich aufgrund der Komplexität des Gehirns, des visuellen Systems, insbesondere aufgrund der Diversität der an der Bildverarbeitung beteiligten Hirnareale und deren komplexen Verschaltungsvorgängen, auch in Zukunft nur unzufriedenstellend geklärt werden können.



## 9 Literaturverzeichnis

- [1] A. Compston, A. Coles, Multiple sclerosis, *Lancet*. 372 (2008) 1502–1517. doi:10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- [2] Atlas of MS, MS Int. Fed. (2017).
- [3] D.R. Kumar, F. Aslinia, S.H. Yale, J.J. Mazza, Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology, *Clin. Med. Res.* 9 (2011) 46–49. doi:10.3121/cmr.2009.883.
- [4] C.A. Dendrou, L. Fugger, M.A. Friese, Immunopathology of multiple sclerosis, *Nat. Rev. Immunol.* 15 (2015) 545–558. doi:10.1038/nri3871.
- [5] N. Grigoriadis, V. van Pesch, A basic overview of multiple sclerosis immunopathology, *Eur. J. Neurol.* 22 Suppl 2 (2015) 3–13. doi:10.1111/ene.12798.
- [6] J. Dörr, A. Döring, F. Paul, Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply?, *EPMA J.* 4 (2013) 4. doi:10.1186/1878-5085-4-4.
- [7] J.R. Behrens, L. Rasche, R.M. Gieß, C. Pfuhl, K. Wakonig, E. Freitag, K. Deuschle, J. Bellmann-Strobl, F. Paul, K. Ruprecht, J. Dörr, Low 25-hydroxyvitamin D, but not the bioavailable fraction of 25-hydroxyvitamin D, is a risk factor for multiple sclerosis, *Eur. J. Neurol.* 23 (2016) 62–67. doi:10.1111/ene.12788.
- [8] M.A. Friese, B. Schattling, L. Fugger, Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis, *Nat. Rev. Neurol.* 10 (2014) 225–238. doi:10.1038/nrneurol.2014.37.
- [9] A. Hufschmidt, C.H. Lücking, S. Rauer, *Neurologie compact: Für Klinik und Praxis*, 6. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2013.
- [10] J. Przybek, I. Gniatkowska, D. Mirowska-Guzel, A. Członkowska, Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis, *Neurol. Neurochir. Pol.* 49 (2015) 313–321. doi:10.1016/j.pjnns.2015.07.006.
- [11] F.D. Lublin, S.C. Reingold, J.A. Cohen, G.R. Cutter, P.S. Sørensen, A.J. Thompson, J.S. Wolinsky, L.J. Balcer, B. Banwell, F. Barkhof, B. Bebo, P.A. Calabresi, M. Clanet, G. Comi, R.J. Fox, M.S. Freedman, A.D. Goodman, M. Inglesse, 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. Stüve, E. Waubant, C.H. Polman, Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions, *Neurology*. 83 (2014) 278–286. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
- [12] P. Berlit, *Basiswissen Neurologie*, 6. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013.
- [13] J. Kuhle, G. Disanto, R. Dobson, R. Adutori, L. Bianchi, J. Topping, J.P. Bestwick, U.-C. Meier, M. Marta, G. Dalla Costa, T. Runia, E. Evdoshenko, N. Lazareva, E. Thouvenot, P. Iaffaldano, V. Direnzo, M. Khademi, F. Piehl, M. Comabella, M. Sombekke, J. Killestein, H. Hegen, S. Rauch, S. D'Alfonso, J.C. Alvarez-Cermeño, P. Kleinová, D. Horáková, R. Roesler, F. Lauda, S. Llufriu, T. Avsar, U. Uygunoglu, A. Altintas, S. Saip, T. Menge, C. Rajda, R. Bergamaschi, N. Moll, M. Khalil, R. Marignier, I. Dujmovic, H. Larsson, C. Malmstrom, E. Scarpini, C. Fenoglio, S. Wergeland, A. Laroni, V. Annibali, S. Romano, A.D. Martínez, A. Carra, M. Salvetti, A. Uccelli, Ø. Torkildsen, K.M. Myhr, D. Galimberti, K. Rejdak, J. Lycke, J.L. Frederiksen, J. Drulovic, C. Confavreux, D.

- Brassat, C. Enzinger, S. Fuchs, I. Bosca, J. Pelletier, C. Picard, E. Colombo, D. Franciotta, T. Derfuss, R. Lindberg, Ö. Yaldizli, L. Vécsei, B.C. Kieseier, H.P. Hartung, P. Villoslada, A. Siva, A. Saiz, H. Tumani, E. Havrdová, L.M. Villar, M. Leone, N. Barizzone, F. Deisenhammer, C. Teunissen, X. Montalban, M. Tintoré, T. Olsson, M. Trojano, S. Lehmann, G. Castelnovo, S. Lapin, R. Hintzen, L. Kappos, R. Furlan, V. Martinelli, G. Comi, S. V. Ramagopalan, G. Giovannoni, Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study, *Mult. Scler.* 21 (2015) 1013–1024. doi:10.1177/1352458514568827.
- [14] M. Tintore, À. Rovira, J. Río, S. Otero-Romero, G. Arrambide, C. Tur, M. Comabella, C. Nos, M.J. Arévalo, L. Negrotto, I. Galán, A. Vidal-Jordana, J. Castelló, F. Palavra, E. Simon, R. Mitjana, C. Auger, J. Sastre-Garriga, X. Montalban, Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis, *Brain.* 138 (2015) 1863–1874. doi:10.1093/brain/awv105.
- [15] J. Graves, L.J. Balcer, Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management, *Clin. Ophthalmol.* 4 (2010) 1409–1422. doi:10.2147/OPHTH.S6383.
- [16] T. Sinnecker, T. Oberwahrenbrock, I. Metz, H. Zimmermann, C.F. Pfueller, L. Harms, K. Ruprecht, C. Ramien, K. Hahn, W. Brück, T. Niendorf, F. Paul, A.U. Brandt, J. Dörr, J. Wuerfel, Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning – an ultrahigh-field MR pilot study, *Eur. Radiol.* 25 (2015) 122–131. doi:10.1007/s00330-014-3358-8.
- [17] S.L. Galetta, P. Villoslada, N. Levin, K. Shindler, H. Ishikawa, E. Parr, D. Cadavid, L.J. Balcer, Acute optic neuritis: Unmet clinical needs and model for new therapies, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation.* 2 (2015). doi:10.1212/NXI.0000000000000135.
- [18] A. Petzold, 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, The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol, *Nat. Rev. Neurol.* 10 (2014) 447–458. doi:10.1038/nrneurol.2014.108.
- [19] H. Hoorbakht, F. Bagherkashi, Optic Neuritis, its Differential Diagnosis and Management, *Open Ophthalmol. J.* 6 (2012) 65–72. doi:10.2174/1874364101206010065.
- [20] C. Gleixner, M.J. Müller, S.B. Wirth, *Neurologie und Psychiatrie: Für Studium und Praxis 2015/16*, 10. Aufl., Medizinische Verlag- u. Informationsdienste, Breisach, 2015.
- [21] C. Veauthier, F. Paul, Sleep disorders in multiple sclerosis and their relationship to fatigue, *Sleep Med.* 15 (2014) 5–14. doi:10.1016/j.sleep.2013.08.791.
- [22] C. Veauthier, H. Hasselmann, S.M. Gold, F. Paul, The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue, *EPMA J.* 7 (2016). doi:10.1186/s13167-016-0073-3.
- [23] F. Paul, Pathology and MRI: exploring cognitive impairment in MS, *Acta Neurol. Scand.* 134 (2016) 24–33. doi:10.1111/ane.12649.
- [24] C.H. Polman, 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, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the

- McDonald criteria, *Ann. Neurol.* 69 (2011) 292–302. doi:10.1002/ana.22366.
- [25] M.A. Rocca, M.P. Amato, N. De Stefano, C. Enzinger, J.J. Geurts, I.-K. Penner, A. Rovira, J.F. Sumowski, P. Valsasina, M. Filippi, Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis, *Lancet. Neurol.* 14 (2015) 302–317. doi:10.1016/S1474-4422(14)70250-9.
- [26] W.I. McDonald, 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, Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis, *Ann. Neurol.* 50 (n.d.) 121–127.
- [27] W.I. McDonald, 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, Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis, *Ann. Neurol.* 50 (2001) 121–127.
- [28] A.J. Thompson, B.L. Banwell, F. Barkhof, W.M. Carroll, T. Coetzee, G. Comi, J. Correale, F. Fazekas, M. Filippi, M.S. Freedman, K. Fujihara, S.L. Galetta, H.P. Hartung, L. Kappos, F.D. Lublin, R.A. Marrie, A.E. Miller, D.H. Miller, X. Montalban, E.M. Mowry, P.S. Sorensen, M. Tintoré, A.L. Traboulsee, M. Trojano, B.M.J. Uitdehaag, S. Vukusic, E. Waubant, B.G. Weinshenker, S.C. Reingold, J.A. Cohen, Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, *Lancet. Neurol.* 17 (2018) 162–173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [29] R. Gold, H. Wiendl, B. Hemmer, DGN-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, *Aktuelle Neurol.* 41 (2014) 326–327.
- [30] C. Lukas, M. Sailer, Magnetresonanztomografie bei Patienten mit Multipler Sklerose: Relevanz in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung, *Fortschritte der Neurol. · Psychiatr.* 83 (2015) 522–534. doi:10.1055/s-0035-1553712.
- [31] M. Filippi, M.A. Rocca, O. Ciccarelli, N. De Stefano, N. Evangelou, L. Kappos, A. Rovira, J. Sastre-Garriga, M. Tintorè, J.L. Frederiksen, C. Gasperini, J. Palace, D.S. Reich, B. Banwell, X. Montalban, F. Barkhof, MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines, *Lancet. Neurol.* 15 (2016) 292. doi:10.1016/S1474-4422(15)00393-2.
- [32] N. Chirapapaisan, S. Laotaweerungsawat, W. Chuenkongkaew, P. Samsen, N. Ruangvaravate, A. Thuangtong, N. Chanvarapha, Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis, *Doc. Ophthalmol.* 130 (2015) 25–30. doi:10.1007/s10633-014-9466-6.
- [33] A.U. Brandt, H. Zimmermann, M. Scheel, C. Finke, P. Albrecht, F. Paul, Untersuchungen des visuellen Systems in der Neurologie: aktuelle Forschung und klinische Relevanz, *Aktuelle Neurol.* 44 (2017) 27–45. doi:10.1055/s-0042-124610.
- [34] M.S. Freedman, E.J. Thompson, F. Deisenhammer, G. Giovannoni, G. Grimsley, G. Keir, S. Öhman, M.K. Racke, M. Sharief, C.J. Sindic, Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement, *Arch. Neurol.* 62 (2005) 865–870.
- [35] H.-W. Delank, W. Gehlen, *Neurologie*, 11. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2006.
- [36] F. Pache, B. Wildemann, F. Paul, S. Jarius, Neuromyelitis optica, *Fortschritte der Neurol. · Psychiatr.* 85 (2017) 100–114. doi:10.1055/s-0042-124186.

- [37] S. Jarius, B. Wildemann, F. Paul, Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment, *Clin. Exp. Immunol.* 176 (2014) 149. doi:10.1111/cei.12271.
- [38] H.J. Kim, F. Paul, M.A. Lana-Peixoto, S. Tenenbaum, N. Asgari, J. Palace, E.C. Klawiter, D.K. Sato, J. de Seze, J. Wuerfel, B.L. Banwell, P. Villoslada, A. Saiz, K. Fujihara, S.-H. Kim, MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder, *Neurology.* 84 (2015) 1165–1173. doi:10.1212/WNL.0000000000001367.
- [39] V.S. Chavarro, M.A. Mealy, A. Simpson, A. Lacheta, F. Pache, K. Ruprecht, S.M. Gold, F. Paul, A.U. Brandt, M. Levy, Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder, *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflammation.* 3 (2016). doi:10.1212/NXI.0000000000000286.
- [40] F. Paul, S. Jarius, O. Aktas, M. Bluthner, O. Bauer, H. Appelhans, D. Franciotta, R. Bergamaschi, E. Littleton, J. Palace, H.-P. Seelig, R. Hohlfeld, A. Vincent, F. Zipp, Antibody to Aquaporin 4 in the Diagnosis of Neuromyelitis Optica, *PLOS Med.* 4 (2007) e133. doi:10.1371/journal.pmed.0040133.
- [41] S. Jarius, F. Paul, D. Franciotta, K. Ruprecht, M. Ringelstein, R. Bergamaschi, P. Rommer, I. Kleiter, O. Stich, R. Reuss, S. Rauer, U.K. Zettl, K.P. Wandinger, A. Melms, O. Aktas, W. Kristoferitsch, B. Wildemann, Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: Results from 211 lumbar punctures, *J. Neurol. Sci.* 306 (2011) 82–90. doi:10.1016/j.jns.2011.03.038.
- [42] T. Akaishi, I. Nakashima, D.K. Sato, T. Takahashi, K. Fujihara, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders, *Neuroimaging Clin. N. Am.* 27 (2017) 251–265. doi:10.1016/j.nic.2016.12.010.
- [43] S. Jarius, K. Ruprecht, B. Wildemann, T. Kuempfel, M. Ringelstein, C. Geis, I. Kleiter, C. Kleinschnitz, A. Berthele, J. Brettschneider, K. Hellwig, B. Hemmer, R.A. Linker, F. Lauda, C.A. Mayer, H. Tumani, A. Melms, C. Trebst, M. Stangel, M. Marziniak, F. Hoffmann, S. Schippling, J.H. Faiss, O. Neuhaus, B. Ettrich, C. Zentner, K. Guthke, U.H. Oy, R. Reuss, H. Pellkofer, U. Ziemann, P. Kern, K.P. Wandinger, F.T. Bergh, T. Boettcher, S. Langel, M. Liebetrau, P.S. Rommer, S. Niehaus, C. Münch, A. Winkelmann, U.K.Z. U, I. Metz, C. Veauthier, J.P. Sieb, C. Wilke, H.P. Hartung, O. Aktas, F. Paul, Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients, *J. Neuroinflammation.* 9 (2012) 14. doi:10.1186/1742-2094-9-14.
- [44] R.A. Kessler, M.A. Mealy, M. Levy, Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Acute, Preventive, and Symptomatic, *Curr. Treat. Options Neurol.* 18 (2016) 2. doi:10.1007/s11940-015-0387-9.
- [45] F. Lublin, History of modern multiple sclerosis therapy, *J. Neurol.* 252 (2005) iii3-iii9. doi:10.1007/s00415-005-2010-6.
- [46] F. Paul, K. Ruprecht, Aktuelle Immuntherapie der Multiplen Sklerose, *Nervenarzt.* 86 (2015) 1031–1044. doi:10.1007/s00115-015-4338-1.
- [47] A. Bar-Or, Teriflunomide (Aubagio®) for the treatment of multiple sclerosis, *Exp. Neurol.* 262 Pt A (2014) 57–65. doi:10.1016/j.expneurol.2014.06.005.
- [48] J. Dörr, F. Paul, The Transition From First-Line to Second-Line Therapy in Multiple Sclerosis, *Curr. Treat. Options Neurol.* 17 (2015) 25. doi:10.1007/s11940-015-0354-5.
- [49] J. Havla, C. Warnke, T. Derfuss, L. Kappos, H.-P. Hartung, R. Hohlfeld, Interdisciplinary Risk Management in the Treatment of Multiple Sclerosis, 113 (2016) 879–86. doi:10.3238/arztebl.2016.0879.
- [50] M. Shirley, Daclizumab: A Review in Relapsing Multiple Sclerosis, *Drugs.* (2017) 1–12. doi:10.1007/s40265-017-0708-2.

- [51] DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS - dgn-kknms\_ms-ll\_20140813.pdf, (2017).
- [52] J.E. Frampton, Ocrelizumab: First Global Approval, *Drugs*. 77 (2017) 1035–1041. doi:10.1007/s40265-017-0757-6.
- [53] X. Montalban, R. Gold, A.J. Thompson, S. Otero-Romero, M.P. Amato, D. Chandraratna, M. Clanet, G. Comi, T. Derfuss, F. Fazekas, H.P. Hartung, E. Havrdova, B. Hemmer, L. Kappos, R. Liblau, C. Lubetzki, E. Marcus, D.H. Miller, T. Olsson, S. Pilling, K. Selmaj, A. Siva, P.S. Sorensen, M.P. Sormani, C. Thalheim, H. Wiendl, F. Zipp, ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 24 (2018) 96–120. doi:10.1177/1352458517751049.
- [54] R.E. Sakai, D.J. Feller, K.M. Galetta, S.L. Galetta, L.J. Balcer, Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection, *J. Neuro-Ophthalmology Off. J. North Am. Neuro-Ophthalmology Soc.* 31 (n.d.) 362–373. doi:10.1097/WNO.0b013e318238937f.
- [55] L.J. Balcer, D.H. Miller, S.C. Reingold, J.A. Cohen, Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis, *Brain A J. Neurol.* 138 (2015) 11–27. doi:10.1093/brain/awu335.
- [56] F. Costello, The Afferent Visual Pathway: Designing a Structural-Functional Paradigm of Multiple Sclerosis, *The Afferent Visual Pathway: Designing a Structural-Functional Paradigm of Multiple Sclerosis*, *Int. Sch. Res. Not. Int. Sch. Res. Not.* 2013 (2013) e134858. doi:10.1155/2013/134858.
- [57] L.J. Balcer, E.M. Frohman, Evaluating loss of visual function in multiple sclerosis as measured by low-contrast letter acuity, *Neurology*. 74 Suppl 3 (2010) S16-23. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dbb664.
- [58] P. Villoslada, A. Cuneo, J. Gelfand, S.L. Hauser, A. Green, Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 18 (2012) 991–999. doi:10.1177/1352458511431972.
- [59] H. Nakajima, T. Hosokawa, M. Sugino, F. Kimura, J. Sugasawa, T. Hanafusa, T. Takahashi, Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis, *BMC Neurol.* 10 (2010) 45.
- [60] E.H. Martínez-Lapiscina, S. Ortiz-Pérez, E. Fraga-Pumar, E. Martínez-Heras, I. Gabilondo, S. Llufriu, S. Bullich, M. Figueras, A. Saiz, B. Sánchez-Dalmau, P. Villoslada, Colour vision impairment is associated with disease severity in multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 20 (2014) 1207–1216. doi:10.1177/1352458513517591.
- [61] S. Ortiz-Perez, M. Andorra, B. Sanchez-Dalmau, R. Torres-Torres, D. Calbet, E.J. Lampert, S. Alba-Arbalat, A.M. Guerrero-Zamora, I. Zubizarreta, N. Sola-Valls, S. Llufriu, M. Sepúlveda, A. Saiz, P. Villoslada, E.H. Martinez-Lapiscina, Visual field impairment captures disease burden in multiple sclerosis, *J. Neurol.* 263 (2016) 695–702. doi:10.1007/s00415-016-8034-2.
- [62] N. Raz, M. Hallak, T. Ben-Hur, N. Levin, Dynamic Visual Tests to Identify and Quantify Visual Damage and Repair Following Demyelination in Optic Neuritis Patients, *J. Vis. Exp.* (2014). doi:10.3791/51107.
- [63] C.L. Fraser, I. Davagnanam, M. Radon, G.T. Plant, The time course and phenotype of Uhthoff phenomenon following optic neuritis, *Mult. Scler.* 18 (2012) 1042–1044. doi:10.1177/1352458511431074.
- [64] R.W. Beck, R.L. Gal, M.T. Bhatti, M.C. Brodsky, E.G. Buckley, G.A. Chrousos, J. Corbett, E. Eggenberger, J.A. Goodwin, B. Katz, D.I. Kaufman, J.L. Keltner, M.J. Kupersmith, N.R. Miller, P.S. Moke, S. Nazarian, S. Orengo-Nania, P.J. Savino, W.T. Shults, C.H. Smith, J.D. Trobe, M. Wall, D. Xing, Visual function more than

- 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial, *Am. J. Ophthalmol.* 137 (2004) 77–83.
- [65] H. Wilhelm, M. Schabet, The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis, *Dtsch. Arztebl. Int.* 112 (2015) 616.
- [66] Y. Zhang, X. Liang, S. Wei, H. Li, Differential Diagnosis for Multiple Sclerosis-related Optic Neuritis, *Eye Sci.* 30 (2015) 23–28.
- [67] H. Horwitz, T. Friis, S. Modvig, H. Roed, A. Tsakiri, B. Laursen, J.L. Frederiksen, Differential diagnoses to MS: experiences from an optic neuritis clinic, *J. Neurol.* 261 (2014) 98–105. doi:10.1007/s00415-013-7166-x.
- [68] W. Hacke, *Neurologie*, 13. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2010.
- [69] A. Petzold, *Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis: Clinical Applications*, Springer, Cham Heidelberg New York Dordrecht London, 2015.
- [70] F. Costello, Vision Disturbances in Multiple Sclerosis, *Semin. Neurol.* 36 (2016) 185–195. doi:10.1055/s-0036-1579692.
- [71] J. Schinzel, H. Zimmermann, F. Paul, K. Ruprecht, K. Hahn, A.U. Brandt, J. Dörr, Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis, *BMC Neurol.* 14 (2014) 31. doi:10.1186/1471-2377-14-31.
- [72] S.R. Cole, R.W. Beck, P.S. Moke, R.L. Gal, D.T. Long, Optic Neuritis Study Group, The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: Experience of the ONTT, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41 (2000) 1017–1021.
- [73] A.J. Green, S. McQuaid, S.L. Hauser, I. V. Allen, R. Lyness, Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration, *Brain.* 133 (2010) 1591–1601. doi:10.1093/brain/awq080.
- [74] A. Petzold, J.F. de Boer, S. Schippling, P. Vermersch, R. Kardon, A. Green, P.A. Calabresi, C. Polman, Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Neurol.* 9 (2010) 921–932. doi:10.1016/S1474-4422(10)70168-X.
- [75] A.U. Brandt, T. Oberwahrenbrock, M. Ringelstein, K.L. Young, M. Tiede, H.P. Hartung, R. Martin, O. Aktas, F. Paul, S. Schippling, Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography, *Brain.* 134 (2011) e193–e193. doi:10.1093/brain/awr095.
- [76] A.U. Brandt, E.H. Martinez-Lapiscina, R. Nolan, S. Saidha, Monitoring the Course of MS With Optical Coherence Tomography, *Curr. Treat. Options Neurol.* 19 (2017) 15. doi:10.1007/s11940-017-0452-7.
- [77] M. Bock, 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, Impairment of contrast visual acuity as a functional correlate of retinal nerve fibre layer thinning and total macular volume reduction in multiple sclerosis, *Br. J. Ophthalmol.* 96 (2012) 62–67. doi:10.1136/bjo.2010.193581.
- [78] C.F. Pfueller, A.U. Brandt, F. Schubert, M. Bock, B. Walaszek, H. Waiczies, T. Schwentek, J. Dörr, J. Bellmann-Strobl, C. Mohr, N. Weinges-Evers, B. Ittermann, J.T. Wuerfel, F. Paul, Metabolic Changes in the Visual Cortex Are Linked to Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Multiple Sclerosis, *PLoS One.* 6 (2011). doi:10.1371/journal.pone.0018019.
- [79] J. Dörr, K.D. Wernecke, M. Bock, G. Gaede, J.T. Wuerfel, C.F. Pfueller, J. Bellmann-Strobl, A. Freing, A.U. Brandt, P. Friedemann, Association of Retinal and Macular Damage with Brain Atrophy in Multiple Sclerosis, *PLoS One.* 6 (2011). doi:10.1371/journal.pone.0018132.
- [80] H. Zimmermann, T. Oberwahrenbrock, A.U. Brandt, F. Paul, J. Dörr, Optical

- coherence tomography for retinal imaging in multiple sclerosis, *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* (2014).
- [81] M. Bock, 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, Patterns of retinal nerve fiber layer loss in multiple sclerosis patients with or without optic neuritis and glaucoma patients, *Clin. Neurol. Neurosurg.* 112 (2010) 647–652. doi:10.1016/j.clineuro.2010.04.014.
- [82] T. Oberwahrenbrock, 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, Retinal Damage in Multiple Sclerosis Disease Subtypes Measured by High-Resolution Optical Coherence Tomography, *Mult. Scler. Int.* 2012 (2012). doi:10.1155/2012/530305.
- [83] B.M. Burkholder, B. Osborne, M.J. Loguidice, E. Bisker, T.C. Frohman, A. Conger, J.N. Ratchford, C. Warner, C.E. Markowitz, D.A. Jacobs, Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis, *Arch. Neurol.* 66 (2009) 1366–1372.
- [84] S.D. Walter, 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, Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis, *Ophthalmology.* 119 (2012) 1250–1257. doi:10.1016/j.ophtha.2011.11.032.
- [85] J.M. Gelfand, D.S. Goodin, W.J. Boscardin, R. Nolan, A. Cuneo, A.J. Green, Retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes, *PLoS One.* 7 (2012) e36847. doi:10.1371/journal.pone.0036847.
- [86] L.J. Balk, A. Cruz-Herranz, P. Albrecht, S. Arnow, J.M. Gelfand, P. Tewarie, J. Killestein, B.M.J. Uitdehaag, A. Petzold, A.J. Green, Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study, *J. Neurol.* 263 (2016) 1323–1331. doi:10.1007/s00415-016-8127-y.
- [87] A. Klistorner, H. Arvind, T. Nguyen, R. Garrick, M. Paine, S. Graham, J. O'Day, C. Yiannikas, Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure–function relationship, *Doc. Ophthalmol.* 118 (2009) 129–137. doi:10.1007/s10633-008-9147-4.
- [88] H. Zimmermann, 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, Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations, *Mult. Scler.* (2012). doi:10.1177/1352458512457844.
- [89] A. Petzold, L.J. Balcer, P.A. Calabresi, F. Costello, T.C. Frohman, E.M. Frohman, E.H. Martinez-Lapiscina, A.J. Green, R. Kardon, O. Outteryck, F. Paul, S. Schippling, P. Vermersch, P. Villoslada, L.J. Balk, Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis, *Lancet. Neurol.* 16 (2017) 797–812. doi:10.1016/S1474-4422(17)30278-8.
- [90] J. Toledo, J. Sepulcre, A. Salinas-Alaman, A. García-Layana, M. Murie-Fernandez, B. Bejarano, P. Villoslada, Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 14 (2008) 906–912. doi:10.1177/1352458508090221.
- [91] J.F. Kurtzke, Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS), *Neurology.* 33 (1983) 1444–1452.
- [92] L.A. Levin, S.F.E. Nilsson, J. Ver Hoeve, S. Wu, P.L. Kaufman, A. Alm, Adler's

- Physiology of the Eye, 11th ed., Saunders - Elsevier Health Sciences, 2011.
- [93] A.S. García, A.G. Gómez, L.C. Figueroa-Ortiz, A. García-Ben, J. García-Campos, Relationship between contrast sensitivity test and disease severity in multiple sclerosis patients, *Arch. La Soc. Española Oftalmol.* (English Ed. 89 (2014) 347–351.
- [94] J.B. Fisher, 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, Relation of Visual Function to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Multiple Sclerosis, *Ophthalmology*. 113 (2006) 324–332. doi:10.1016/j.ophtha.2005.10.040.
- [95] L.J. Balcer, J. Raynowska, R. Nolan, S.L. Galetta, R. Kapoor, R. Benedict, G. Phillips, N. LaRocca, L. Hudson, R. Rudick, Validity of low-contrast letter acuity as a visual performance outcome measure for multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 23 (2017) 734–747. doi:10.1177/1352458517690822.
- [96] E.M. Mowry, M.J. Loguidice, A.B. Daniels, D.A. Jacobs, C.E. Markowitz, S.L. Galetta, M.L. Nano-Schiavi, G.R. Cutter, M.G. Maguire, L.J. Balcer, Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 80 (2009) 767–772. doi:10.1136/jnnp.2008.165449.
- [97] F. Schmidt, H. Zimmermann, J. Mikolajczak, F.C.F.C. Oertel, F. Pache, M. Weinhold, J. Schinzel, J. Bellmann-Strobl, K. Ruprecht, F. Paul, A.U.A.U. Brandt, Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders, *Mult. Scler. Relat. Disord.* 11 (2017) 45–50. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034816302103?via%3Dihub> (accessed May 24, 2018).
- [98] C. Heesen, J. Böhm, C. Reich, J. Kasper, M. Goebel, S.M. Gold, Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable, *Mult. Scler.* 14 (2008) 988–991. doi:10.1177/1352458508088916.
- [99] L.J. Balcer, M.L. Baier, J.A. Cohen, M.F. Kooijmans, A.W. Sandrock, 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, Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite, *Neurology*. 61 (2003) 1367–1373.
- [100] N.D. Chiaravalloti, J. DeLuca, Cognitive impairment in multiple sclerosis, *Lancet Neurol.* 7 (2008) 1139–1151. doi:10.1016/S1474-4422(08)70259-X.
- [101] A. Ruet, M. Deloire, D. Hamel, J.-C. Ouallet, K. Petry, B. Brochet, Cognitive impairment, health-related quality of life and vocational status at early stages of multiple sclerosis: a 7-year longitudinal study, *J. Neurol.* 260 (2013) 776–784. doi:10.1007/s00415-012-6705-1.
- [102] C. Potagas, E. Giogkarakaki, G. Koutsis, D. Mandellos, E. Tsirempolou, C. Sfagos, D. Vassilopoulos, Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes, *J. Neurol. Sci.* 267 (2008) 100–106. doi:10.1016/j.jns.2007.10.002.
- [103] N. Weinges-Evers, 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, Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 16 (2010) 1134–1140. doi:10.1177/1352458510374202.
- [104] D.W. Langdon, Cognition in multiple sclerosis, *Curr. Opin. Neurol.* 24 (2011) 244–249. doi:10.1097/WCO.0b013e328346a43b.



- [105] M.P. Amato, E. Portaccio, B. Goretti, V. Zipoli, A. Iudice, D.D. Pina, G. Malentacchi, S. Sabatini, P. Annunziata, M. Falcini, M. Mazzoni, M. Mortilla, C. Fonda, N. De Stefano, Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study, *Mult. Scler.* 16 (2010) 1474–1482. doi:10.1177/1352458510380089.
- [106] J.F. Sumowski, V.M. Leavitt, Cognitive reserve in multiple sclerosis, *Mult. Scler. J.* 19 (2013) 1122–1127. doi:10.1177/1352458513498834.
- [107] M. Moccia, R. Lanzillo, R. Palladino, K.C.-M. Chang, T. Costabile, C. Russo, A. De Rosa, A. Carotenuto, F. Saccà, G.T. Maniscalco, V. Brescia Morra, Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression, *Mult. Scler.* 22 (2016) 659–667. doi:10.1177/1352458515599075.
- [108] A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis., Medical College of Wisconsin: Milwaukee, WI., 1990.
- [109] R.H.B. Benedict, D. Cox, L.L. Thompson, F. Foley, B. Weinstock-Guttman, F. Munschauer, Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 10 (2004) 675–678. doi:10.1191/1352458504ms1098oa.
- [110] J.M. Sonder, J. Burggraaff, D.L. Knol, C.H. Polman, B.M. Uitdehaag, Comparing long-term results of PASAT and SDMT scores in relation to neuropsychological testing in multiple sclerosis, *Mult. Scler. J.* 20 (2014) 481–488. doi:10.1177/1352458513501570.
- [111] L. Strober, J. Englert, F. Munschauer, B. Weinstock-Guttman, S. Rao, R.H.B. Benedict, Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS, *Mult. Scler.* 15 (2009) 1077–1084. doi:10.1177/1352458509106615.
- [112] R.A. Dineen, J. Vilisaar, J. Hlinka, C.M. Bradshaw, P.S. Morgan, C.S. Constantinescu, D.P. Auer, Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis, *Brain A J. Neurol.* 132 (2009) 239–249. doi:10.1093/brain/awn275.
- [113] F. Patti, M. De Stefano, L. Lavorgna, S. Messina, C.G. Chisari, D. Ippolito, R. Lanzillo, V. Vacchiano, S. Realmuto, P. Valentino, G. Coniglio, M. Buccafusca, D. Paolicelli, A. D’Ambrosio, P. Montella, V. Brescia Morra, G. Savettieri, B. Alfano, A. Gallo, I. Simone, R. Viterbo, M. Zappia, S. Bonavita, G. Tedeschi, Lesion Load May Predict Long-Term Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis Patients, *PLoS One.* 10 (2015). doi:10.1371/journal.pone.0120754.
- [114] L. Debernard, T.R. Melzer, S. Alla, J. Eagle, S. Van Stockum, C. Graham, J.R. Osborne, J.C. Dalrymple-Alford, D.H. Miller, D.F. Mason, Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Psychiatry Res.* 234 (2015) 352–361. doi:10.1016/j.psychres.2015.10.004.
- [115] D.J. Hawellek, J.F. Hipp, C.M. Lewis, M. Corbetta, A.K. Engel, Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108 (2011) 19066–19071. doi:10.1073/pnas.1110024108.
- [116] V.M. Leavitt, G. Wylie, H.M. Genova, N.D. Chiaravalloti, J. DeLuca, Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 18 (2012) 409–417. doi:10.1177/1352458511423651.
- [117] M.A. Rocca, P. Valsasina, M. Absinta, G. Riccitelli, M.E. Rodegher, P. Misci, P. Rossi, A. Falini, G. Comi, M. Filippi, Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS, *Neurology.* 74 (2010) 1252–1259.

- doi:10.1212/WNL.0b013e3181d9ed91.
- [118] M. Filippi, M.P. van den Heuvel, A. Fornito, Y. He, H.E. Hulshoff Pol, F. Agosta, G. Comi, M.A. Rocca, Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics, *Lancet. Neurol.* 12 (2013) 1189–1199. doi:10.1016/S1474-4422(13)70144-3.
- [119] D. Nunnari, M.C. De Cola, G. D'Aleo, C. Rifici, M. Russo, E. Sessa, P. Bramanti, S. Marino, Impact of Depression, Fatigue, and Global Measure of Cortical Volume on Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis, *Biomed Res. Int.* 2015 (2015). doi:10.1155/2015/519785.
- [120] S.A. Morrow, B. Weinstock-Guttman, F.E. Munschauer, D. Hojnacki, R.H.B. Benedict, Subjective fatigue is not associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: cross-sectional and longitudinal analysis, *Mult. Scler.* 15 (2009) 998–1005. doi:10.1177/1352458509106213.
- [121] I.-K. Penner, Evaluation of cognition and fatigue in multiple sclerosis: daily practice and future directions, *Acta Neurol. Scand.* 134 Suppl 200 (2016) 19–23. doi:10.1111/ane.12651.
- [122] B. Greim, R. Benecke, U.K. Zettl, Qualitative and quantitative assessment of fatigue in multiple sclerosis (MS), *J. Neurol.* 254 Suppl 2 (2007) II58-64. doi:10.1007/s00415-007-2014-5.
- [123] M. Rottoli, S. La Gioia, B. Frigeni, V. Barcella, Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis fatigue: an update, *Expert Rev. Neurother.* 17 (2017) 373–379. doi:10.1080/14737175.2017.1247695.
- [124] C. Veauthier, F. Paul, Therapie der Fatigue bei Multipler Sklerose, *Nervenarzt.* 87 (2016) 1310–1321. doi:10.1007/s00115-016-0128-7.
- [125] A. Sehle, A. Mündermann, K. Starrost, S. Sailer, I. Becher, C. Dettmers, M. Vieten, Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis using kinematic gait analysis: a pilot study, *J. Neuroeng. Rehabil.* 8 (2011) 59. doi:10.1186/1743-0003-8-59.
- [126] F. Paul, C. Veauthier, Fatigue in multiple sclerosis: a diagnostic and therapeutic challenge, *Expert Opin. Pharmacother.* 13 (2012) 791–793. doi:10.1517/14656566.2012.667075.
- [127] C. Finke, L.M. Pech, C. Sömmer, J. Schlichting, S. Stricker, M. Endres, F. Ostendorf, C.J. Ploner, A.U. Brandt, F. Paul, Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue, *J. Neurol.* 259 (2012) 2656–2663. doi:10.1007/s00415-012-6565-8.
- [128] Y.C. Learmonth, D. Dlugonski, L.A. Pilutti, B.M. Sandroff, R. Klaren, R.W. Motl, Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale, *J. Neurol. Sci.* 331 (2013) 102–107. doi:10.1016/j.jns.2013.05.023.
- [129] The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 11 (2005) 328–337.
- [130] P. Brenner, S. Burkill, J. Jokinen, J. Hillert, S. Bahmanyar, S. Montgomery, Multiple sclerosis and risk of attempted and completed suicide – a cohort study, *Eur. J. Neurol.* 23 (2016) 1329–1336. doi:10.1111/ene.13029.
- [131] J.M. Bruce, L.M. Hancock, P. Arnett, S. Lynch, Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition, *J. Behav. Med.* 33 (2010) 219–227. doi:10.1007/s10865-010-9247-y.
- [132] P. Calabrese, Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview, *J. Neurol.* 253 (2006) i10–i15. doi:10.1007/s00415-006-1103-1.
- [133] S.M. Gold, M.R. Irwin, Depression and immunity: Inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis, *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 29 (2009) 309.

- doi:10.1016/j.iac.2009.02.008.
- [134] S.M. Gold, M.-F. O'Connor, R. Gill, K.C. Kern, Y. Shi, R.G. Henry, D. Pelletier, D.C. Mohr, N.L. Sicotte, Detection of altered hippocampal morphology in multiple sclerosis-associated depression using automated surface mesh modeling, *Hum. Brain Mapp.* 35 (2014) 30–37. doi:10.1002/hbm.22154.
- [135] J.M. Bruce, A.S. Bruce, P.A. Arnett, Mild visual acuity disturbances are associated with performance on tests of complex visual attention in MS, *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 13 (2007) 544–548. doi:10.1017/S1355617707070658.
- [136] H.T. Feaster, J.M. Bruce, Visual acuity is associated with performance on visual and non-visual neuropsychological tests in multiple sclerosis, *Clin. Neuropsychol.* 25 (2011) 640–651. doi:10.1080/13854046.2011.565075.
- [137] A.S. Davis, J. Hertz, R.N. Williams, A.S. Gupta, J.G. Ohly, The influence of corrected visual acuity on visual attention and incidental learning in patients with multiple sclerosis, *Appl. Neuropsychol.* 16 (2009) 165–168. doi:10.1080/09084280903098497.
- [138] P. Scherer, K. Baum, H. Bauer, H. Göhler, C. Miltenburger, [Normalization of the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) for German-speaking regions. Application in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis patients], *Nervenarzt.* 75 (2004) 984–990. doi:10.1007/s00115-004-1729-0.
- [139] M.P. Amato, E. Portaccio, B. Goretti, V. Zipoli, L. Ricchiuti, M.F. De Caro, F. Patti, R. Vecchio, S. Sorbi, M. Trojano, The Rao's Brief Repeatable Battery and Stroop Test: normative values with age, education and gender corrections in an Italian population, *Mult. Scler.* 12 (2006) 787–793.
- [140] L. Wieder, G. Gäde, L.M. Pech, H. Zimmermann, K.-D. Wernecke, J.-M. Dörr, J. Bellmann-Strobl, F. Paul, A.U. Brandt, Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study, *BMC Neurol.* 13 (2013) 167. doi:10.1186/1471-2377-13-167.
- [141] C.H. Polman, 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, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria," *Ann. Neurol.* 58 (2005) 840–846. doi:10.1002/ana.20703.
- [142] J.S. Fischer, R.A. Rudick, G.R. Cutter, S.C. Reingold, The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force, *Mult. Scler.* 5 (1999) 244–250.
- [143] MSFC Manual - MSFC\_Manual\_and\_Forms.pdf, (2001).
- [144] D.M. Gronwall, Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion, *Percept. Mot. Skills.* 44 (1977) 367–373. doi:10.2466/pms.1977.44.2.367.
- [145] A.T. Beck, A.T., An inventory for measuring depression, *Arch. Gen. Psychiatry.* 562 (1961) 53–63.
- [146] S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Langfassung. 2. Auflage, Version 3 - depression-2aufl-vers3-lang.pdf, (2015).
- [147] G.K. Lang, *Augenheilkunde*, 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2014.
- [148] S. Silbernagl, A. Despopoulos, *Taschenatlas Physiologie*, 7. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 2007.
- [149] H. Dietze, *Die optometrische Untersuchung*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag,

- Stuttgart, 2015.
- [150] P.K. Kaiser, Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis), *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 107 (2009) 311–324.
- [151] Original Series ETDRS Chart 1, n.d. <http://www.precision-vision.com/product/original-series-etdrs-chart-1/>.
- [152] A.P. Ginsburg, Contrast sensitivity: determining the visual quality and function of cataract, intraocular lenses and refractive surgery, *Curr. Opin. Ophthalmol.* 17 (2006) 19–26. doi:10.1097/01.icu.0000192520.48411.fa.
- [153] I.L. Bailey, J.E. Lovie-Kitchin, Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic, *Vision Res.* 90 (2013) 2–9. doi:10.1016/j.visres.2013.05.004.
- [154] L.J. Balcer, M.L. Baier, V.S. Pelak, R.J. Fox, S. Shuwairi, S.L. Galetta, G.R. Cutter, M.G. Maguire, New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 6 (2000) 163–171.
- [155] G.F. Wu, E.D. Schwartz, T. Lei, A. Souza, S. Mishra, D.A. Jacobs, C.E. Markowitz, S.L. Galetta, M.L. Nano-Schiavi, L.M. Desiderio, Relation of vision to global and regional brain MRI in multiple sclerosis, *Neurology.* 69 (2007) 2128–2135.
- [156] D. Regan, R. Silver, T.J. Murray, Visual acuity and contrast sensitivity in multiple sclerosis—hidden visual loss: an auxiliary diagnostic test, *Brain A J. Neurol.* 100 (1977) 563–579.
- [157] A.P. Ginsburg, Contrast sensitivity and functional vision, *Int. Ophthalmol. Clin.* 43 (2003) 5–15.
- [158] B. Hohberger, R. Laemmer, W. Adler, A.G.M. Juenemann, F.K. Horn, Measuring contrast sensitivity in normal subjects with OPTEC® 6500: influence of age and glare, *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 245 (2007) 1805–1814. doi:10.1007/s00417-007-0662-x.
- [159] D. Regan, J. Raymond, A.P. Ginsburg, T.J. Murray, Contrast sensitivity, visual acuity and the discrimination of Snellen letters in multiple sclerosis, *Brain.* 104 (1981) 333–350.
- [160] R.A. Applegate, H.C. Howland, R.P. Sharp, A.J. Cottingham, R.W. Yee, Corneal aberrations and visual performance after radial keratotomy, *J. Refract. Surg.* (Thorofare, N.J. 1995). 14 (1998) 397–407.
- [161] Testing for Contrast Sensitivity | Welcome to the University of Calgary, (n.d.).
- [162] F. Kaufhold, H. Zimmermann, E. Schneider, K. Ruprecht, F. Paul, T. Oberwahrenbrock, A.U. Brandt, Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis, *PLoS One.* 8 (2013) e71145. doi:10.1371/journal.pone.0071145.
- [163] B. Knier, P. Schmidt, L. Aly, D. Buck, A. Berthele, M. Mühlau, C. Zimmer, B. Hemmer, T. Korn, Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis, *Brain A J. Neurol.* 139 (2016) 2855–2863. doi:10.1093/brain/aww219.
- [164] A. Chilińska, M. Ejma, A. Turno-Kręcicka, K. Guranski, M. Misiuk-Hojlo, Analysis of retinal nerve fibre layer, visual evoked potentials and relative afferent pupillary defect in multiple sclerosis patients, *Clin. Neurophysiol.* 127 (2016) 821–826. doi:10.1016/j.clinph.2015.06.025.
- [165] I. Gabilondo, E.H. Martínez-Lapiscina, E. Fraga-Pumar, S. Ortiz-Perez, R. Torres-Torres, M. Andorra, S. Llufríu, I. Zubizarreta, A. Saiz, B. Sanchez-Dalmau, P. Villoslada, Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis, *Ann. Neurol.* 77 (2015) 517–528. doi:10.1002/ana.24351.

- [166] E. Frohman, F. Costello, R. Zivadinov, O. Stuve, A. Conger, H. Winslow, A. Trip, T. Frohman, L. Balcer, Optical coherence tomography in multiple sclerosis, *Lancet Neurol.* 5 (2006) 853–863.
- [167] I. Gabilondo, E.H. Martínez-Lapiscina, E. Martínez-Heras, E. Fraga-Pumar, S. Llufríu, S. Ortiz, S. Bullich, M. Sepulveda, C. Falcon, J. Berenguer, A. Saiz, B. Sanchez-Dalmau, P. Villoslada, Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis, *Ann. Neurol.* 75 (2014) 98–107. doi:10.1002/ana.24030.
- [168] Spectral-Domain OCT | Heidelberg Engineering - The high tech medical device company which designs, manufactures and distributes diagnostic instruments for eye care professionals, n.d.
- [169] P. Tewarie, L. Balk, F. Costello, A. Green, R. Martin, S. Schippling, A. Petzold, The OSCAR-IB Consensus Criteria for Retinal OCT Quality Assessment, *PLoS One.* 7 (2012) e34823. doi:10.1371/journal.pone.0034823.
- [170] A. Cruz-Herranz, L.J. Balk, T. Oberwahrenbrock, S. Saidha, E.H. Martinez-Lapiscina, W.A. Lagreze, J.S. Schuman, P. Villoslada, P. Calabresi, L. Balcer, A. Petzold, A.J. Green, F. Paul, A.U. Brandt, P. Albrecht, The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies, *Neurology.* 86 (2016) 2303–2309. doi:10.1212/WNL.0000000000002774.
- [171] S.M. Rao, G.J. Leo, L. Bernardin, F. Unverzagt, Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction, *Neurology.* 41 (1991) 685–691.
- [172] Symbol Digits Modalities Test: Manual., West. Psychol. Serv. (1982).
- [173] Q. Fan, Y.-Y. Teo, S.-M. Saw, Application of Advanced Statistics in Ophthalmology, *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 52 (2011) 6059. doi:10.1167/iovs.10-7108.
- [174] S.S. Qian, *Environmental and Ecological Statistics with R*, Second Edition, 2. Aufl., CRC Press, Boca Raton London New York, 2016.
- [175] W.S. Cleveland, S.J. Devlin, Locally weighted regression: an approach to regression analysis by local fitting, *J. Am. Stat. Assoc.* 83 (1988) 596–610.
- [176] J. Groß, *Grundlegende Statistik mit R: Eine anwendungsorientierte Einführung in die Verwendung der Statistik Software R*, Vieweg+Teubner Verlag | Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, Wiesbaden, 2010.
- [177] *Sophisticated Statistical Analyses – SOSTANA*, (2016).
- [178] A. Klistorner, H. Arvind, T. Nguyen, R. Garrick, M. Paine, S. Graham, J. O’Day, J. Grigg, F. Billson, C. Yiannikas, Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis, *Ann. Neurol.* 64 (2008) 325–331. doi:10.1002/ana.21474.
- [179] Assessing the ganglion cell/inner plexiform layer (GCIP) and retinal nerve fiber layer (RNFL) using optical coherence tomography (OCT) in Multiple Sclerosis (MS) | American Academy of Optometry, (2014).
- [180] N. Raz, A.S. Bick, T. Ben-Hur, N. Levin, Focal demyelinating damage and neighboring white matter integrity: an optic neuritis study, *Mult. Scler.* 21 (2015) 562–571. doi:10.1177/1352458514551452.
- [181] R. Schlaeger, M. D’Souza, C. Schindler, L. Grize, L. Kappos, P. Fuhr, Combined evoked potentials as markers and predictors of disability in early multiple sclerosis, *Clin. Neurophysiol.* 123 (2012) 406–410. doi:10.1016/j.clinph.2011.06.021.
- [182] H.M. Genova, F.G. Hillary, G. Wylie, B. Rypma, J. Deluca, Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging, *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 15 (2009) 383–393. doi:10.1017/S1355617709090535.

- [183] M.A. Rocca, P. Valsasina, V.M. Leavitt, M. Rodegher, M. Radaelli, G.C. Riccitelli, V. Martinelli, F. Martinelli-Boneschi, A. Falini, G. Comi, M. Filippi, Functional network connectivity abnormalities in multiple sclerosis: Correlations with disability and cognitive impairment, *Mult. Scler.* (2017) 1352458517699875. doi:10.1177/1352458517699875.
- [184] C. Urbanek, N. Weinges-Evers, J. Bellmann-Strobl, M. Bock, J. Dörr, E. Hahn, A.H. Neuhaus, C. Opgen-Rhein, T.M.T. Ta, K. Herges, C.F. Pfueller, H. Radbruch, K.D. Wernecke, S. Ohlraun, F. Zipp, M. Dettling, F. Paul, Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis, *Mult. Scler.* 16 (2010) 93–99. doi:10.1177/1352458509350308.
- [185] I. Motoyoshi, Attentional modulation of temporal contrast sensitivity in human vision, *PLoS One.* 6 (2011) e19303. doi:10.1371/journal.pone.0019303.
- [186] Y. Yeshurun, L. Levy, Transient spatial attention degrades temporal resolution, *Psychol. Sci.* 14 (2003) 225–231.
- [187] M. López-Góngora, L. Querol, A. Escartín, A one-year follow-up study of the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) in relapsing-remitting multiple sclerosis: an appraisal of comparative longitudinal sensitivity, *BMC Neurol.* 15 (2015). doi:10.1186/s12883-015-0296-2.
- [188] B. Brochet, M.S.A. Deloire, M. Bonnet, E. Salort-Campana, J.C. Ouallet, K.G. Petry, V. Dousset, Should SDMT substitute for PASAT in MSFC? A 5-year longitudinal study, *Mult. Scler.* 14 (2008) 1242–1249. doi:10.1177/1352458508094398.

## 10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Wieder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Querschnittsstudie zum Einfluss kognitiver Defizite auf die Testung der Kontrastempfindlichkeit bei Multipler Sklerose** 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](http://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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, 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

## 11 Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Laura Wieder hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

### Publikation:

Laura Wieder, Gunnar Gäde, Luisa M Pech, Hanna Zimmermann, Klaus-Dieter Wernecke, Jan-Markus Dörr, Judith Bellmann-Strobl, Friedemann Paul, Alexander U Brandt

Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study; BMC Neurology, 8. November 2013;13(1):167

Ich war im Rahmen der Promotion an der o.g. Publikation im Einzelnen maßgeblich beteiligt an:

- der Rekrutierung der Probanden
- der Durchführung der kognitiven Untersuchungen
- Auswertung der kognitiven Untersuchungen
- den Messungen mit Optischer Kohärenztomographie (OCT) und der Testung des Kontrastsehens
- an der statistischen Analyse
- dem Schreiben des Manuskriptes in Kooperation mit den Betreuern A.U. Brandt und H. Zimmermann

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin



## **12 Lebenslauf**

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

## **Lebenslauf**

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

## 13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, meinen Dank aussprechen.

Ganz besonders gilt dieser Dank meinem Doktorvater Professor Friedemann Paul, der mir meine Promotion und wissenschaftliche Mitarbeit am Neurologischen Institut ermöglicht und mich bis zum Schluss intensiv unterstützt hat.

Nicht weniger gilt dieser Dank meinem Betreuer Alexander Brandt, der mir vorwiegend bei statistischen Fragen und Methoden sowie bei der Publikation meines Papers sehr behilflich war und mir wertvolle Anregungen gegeben hat.

Insbesondere möchte ich mich bei Hanna Zimmermann für ihre stetige und ausgiebige Unterstützung während der gesamten Zeit meiner Promotion bedanken. Sie stand mir von der Einarbeitung in die Methoden bis zur detaillierten Überarbeitung dieser Monographie zur Seite und war mir bei jeglichen Fragen eine kompetente Ansprechpartnerin und große Hilfe.

Den weiteren Koautoren meines Papers Gunnar Gäde, Luisa M Pech, Klaus-Dieter Wernecke, Jan-Markus Dörr, Judith Bellmann-Strobl und allen Mitarbeitern am NCRC bin ich sehr dankbar über die engagierte und exzellente Arbeit an unseren Projekten. Ebenso möchte ich diese Arbeit meinen Eltern und meiner Schwester Teresa sowie meinen Freundinnen Katrin Jullien, Elisa Schneider und Luisa Pech widmen und meine Anerkennung aussprechen, dass sie mich während der gesamten Zeit treu begleitet, und mich insbesondere in schwierigeren Phasen motiviert haben. Überdies haben sie in der Abschlussphase viel Zeit und Energie für die Korrektur meiner Arbeit aufgewandt.