

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

DISSERTATION

Das klinisch isolierte Syndrom
-
Retinale Degeneration und Auswirkungen auf die
Kontrastempfindlichkeit

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Simon Joha, geborener Jentschke,
aus Oberaltertheim

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Widmung	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Abstrakt (Deutsch)	7
Abstract (English)	8
1 Einleitung	10
1.1 Multiple Sklerose.....	13
1.1.1 Klinik.....	15
1.1.2 Diagnostik.....	17
1.1.3 Therapie	19
1.2 Clinically Isolated Syndrom (CIS)	21
1.2.1 Klinik.....	21
1.2.2 Diagnostik.....	25
1.2.3 Prophylaxe und Therapie.....	26
1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)	27
1.4 Kontrastsehen	29
1.5 Fragestellung	31
2 Methodik	32
2.1 Probandenrekrutierung	32
2.2 Kontrastempfindlichkeit (KE)	32
2.3 Area Under the Curve (AUC).....	34
2.4 Spektral-Domänen-Kohärenztomographie (SD-OCT).....	35
2.5 Segmentierung intraretinaler Schichten	36
2.6 Statistische Analyse.....	36
3 Ergebnisbeschreibung	38
3.1 Kohortenbeschreibung.....	38
3.2 OCT-Ergebnisse	39
3.3 Kontrastempfindlichkeit	42
3.4 Ergebnistabelle	44
3.5 Struktur-Funktions-Beziehung	44
4 Diskussion	47
5 Zusammenfassung	54
6 Literaturverzeichnis	55
Eidstattliche Erklärung	66

Lebenslauf.....	68
Publikationsliste	69

Widmung

Meinen Eltern

Abkürzungsverzeichnis

AULCSF	Area Under The Log Contrast Sensitivity Function
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CDMS	Clinically Definite Multiple Sclerosis
CIS	Klinisch Isoliertes Syndrom (Clinically Isolated Syndrome)
CIS NON	CIS Ohne Optikusneuritis
CIS ON	CIS Mit Optikusneuritis
CPD	Zyklen Pro Grad (Cycles Per Degree)
DMAs	Krankheitsmodifizierende Mittel (Disease-Modifying Agents)
FACT	Functional Acuity Contrast Testing
GA	Glatirameracetat
GCL	Ganglienzellschicht (Ganglion Cell Layer)
GEE	Generalized Estimation Equation
HC	Gesunde Probanden (Healthy Controls)
IFN β	Interferon Beta
IMT	Immunmodulatoren (Immune Modulation Therapy)
INL	Innere Körnerschicht (Inner Nuclear Layer)
IPL	Innere Plexiforme Schicht (Inner Plexiform Layer)
KE	Kontrastempfindlichkeit
LP	Liquorpunktion

MS	Multiple Sklerose
MSFC	MS Functional Composite Score
NAA/Cr	N-Acetyl Aspartate/Creatine
NMO	Neuromyelitis Optica
NNT	Number Needed To Treat
OF	Ortsfrequenz
ON	Optikusneuritis
PML	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
QoL	Quality Of Life
QUALY	Quality-Adjusted Life Year
RNFL	Retinale Nervenfaserschicht (Retinal Nerve Fiber Layer)
SLD	Superlumineszente Diode
TMV	Gesamtes Makulavolumen (Total Macular Volume)
VBM	Voxel-basierte Morphometrie (Voxel-based Morphometry)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abstrakt (Deutsch)

Einleitung: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems mit einem facettenreichen Krankheitsbild. Sehr häufig und für das subjektive Empfinden der Betroffenen von entscheidender Bedeutung sind Einschränkungen der visuellen Funktion. Darüber hinaus stellt die MS durch ihren verzögerten und schwer einschätzbaren Krankheitsverlauf für alle Beteiligten eine große Herausforderung dar. Biologische Surrogatmarker sind erforderlich, um die Effizienz klinischer Studien zu neuroprotektiven oder neuroreparativen Therapien zu steigern. So konnte mittels optischer Kohärenztomografie (OCT) bereits bei MS-Patienten eine Assoziation zwischen der retinalen Degeneration und einer Abnahme der Kontrastempfindlichkeit (KE) gemessen werden. Ziel dieser Arbeit ist es, auch bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS), einem potentiellen Vorboten der MS, diese Struktur-Funktions-Beziehung zu untersuchen.

Methoden: Unter Anwendung des Functional Acuity Contrast Testing (FACT, Stereo Optical Chicago) wurde die KE für unterschiedliche Ortsfrequenzen und abnehmendem Hell-Dunkel-Kontrast gemessen und anhand der Area Under the Log Contrast Sensitivity Function (AULCSF) ausgewertet. Die Retina der CIS-Patienten wurde mit der Spektral-Domänen-OCT untersucht und in zwei Kategorien aufgeteilt: CIS-Augen mit diagnostizierter Optikusneuritis (CIS ON) sowie ohne (CIS NON).

Ergebnisse: Es wurden 31 Patienten mit CIS (49 CIS NON-Augen und 9 CIS ON-Augen) sowie 34 auf diese Gruppe nach Alter und Geschlecht abgestimmte gesunde Probanden (68 Augen) gemessen. Eine signifikante Abnahme der Schichtdicke wurde bei den CIS NON-Augen für die Ganglienzellschicht (GCL) und bei den CIS ON-Augen für die retinale Nervenfaserschicht (RNFL), die GCL sowie für den äußeren Bereich der inneren plexiformen Schicht (IPL) gemessen. Auch das gesamte Makulavolumen der CIS ON-Gruppe war signifikant reduziert. Die innere Körnerschicht (INL) der CIS ON-Gruppe zeigte dagegen eine signifikante Dickenzunahme. Im Vergleich der CIS-Kohorte mit der Kontrollgruppe fand sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die KE. Auch zwischen den OCT- und KE-Werten konnte keine Assoziation gefunden werden.

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen, dass es bereits im CIS-Stadium zu einer Störung der retinalen Integrität kommen kann. Auswirkungen auf die KE als Zeichen einer Struktur-Funktions-Beziehung konnten jedoch noch nicht festgestellt werden. Vermutlich ist das visuelle

System der Patienten noch in der Lage, den krankheitsbedingten Schaden ausreichend zu kompensieren. Die in der Literatur für eine INL-Schwellung ursächlich häufig genannten mikrozystischen Makulaödeme konnten in dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Abstract (English)

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory, degenerative and demyelinating disease with varying clinical picture. Visual dysfunction is a frequent and often underestimated symptom concerning its priority from the patient perspective. Furthermore, the protracted and unpredictable clinical course challenges physicians, scientists and patients. Therefore biological surrogate markers are required to improve clinical trials. Previous studies based on optical coherence tomography (OCT) indicated, that there is an association between retinal damage and the contrast sensitivity (CS) in MS. Here, we evaluate this relationship between retinal integrity in patients with clinically isolated syndrome (CIS), a potential harbinger of MS, and CS.

Methods: CS was measured by Functional Acuity Contrast Testing (FACT, Stereo Optical Chicago) with different spatial frequencies and decreasing contrast levels and was calculated by using the Area Under the Log Contrast Sensitivity Function (AULCSF). Retinal layers were investigated using spectral domain-OCT and were stratified into two groups: CIS-eyes with a history of optic neuritis (CIS ON) and eyes unaffected by ON (CIS NON).

Results: 31 patients with CIS (49 CIS NON-eyes and 9 CIS ON-eyes) and 34 age- and sex-matched healthy controls (68 eyes) were measured. A significant thinning of the retinal layers was found in CIS NON-eyes in the ganglion cell layer (GCL) and in CIS ON-eyes in the retinal nerve fiber layer (RNFL), the GCL and in the outer diameter of the inner plexiform layer (IPL). The total macular volume was also reduced in CIS ON. The inner nuclear layer (INL) was significantly increased in CIS ON-eyes. Further, the comparison of the CS showed no difference between healthy controls and CIS-patients. No correlation was found between the OCT and CS data.

Discussion: Our results demonstrate that retinal pathology exists already in CIS. However, this damage had no measurable impact on the CS. Hence we hypothesize that the visual system of the patient is still able to compensate the disease related damage. According to previous and lively

discussed studies the INL thickening we found is often associated with microcystic macular edema. In our CIS-patients there were no signs of this edema.

1 Einleitung

Die optische Kohärenztomographie (Optical Coherence Tomography, OCT) ist ein tomographisches Bildgebungsverfahren aus der Familie der Weißlichtinterferometrie, die in jüngster Zeit einen regelrechten Hype in Wissenschaft und Forschung erfährt.¹ Vor allem im Bereich der Medizin lassen sich die vielen Vorteile dieser Technik nutzen. Als schnelles, nicht-invasives und hoch auflösendes Messverfahren im Sub-Mikrometer-Bereich eignet sich die OCT besonders gut zur Untersuchung von leicht zugänglichem Gewebe wie beispielsweise der Haut, der Gefäße oder der Augen. Hier ermöglicht sie durch eine quasi optische Biopsie die schichtweise Analyse dieser Strukturen. In der Ophthalmologie hat die OCT bereits einen festen Platz in der Diagnostik und Verlaufskontrolle gefunden. Bei Patienten mit Glaukom oder diabetischer Retinopathie kommt diese Technik mittlerweile routinemäßig zum Einsatz.² Aber auch bei zahlreichen neurologischen Erkrankungen mit primärer oder sekundärer Neurodegeneration wie beispielsweise der Neuromyelitis optica (NMO)³, dem Susac-Syndrom⁴ oder der Amyotrophen Lateralsklerose⁵, lässt sich auf diese Weise der Augenhintergrund abbilden und eine Beteiligung der Retina präzise untersuchen. Bei der Multiplen Sklerose (MS), die häufig mit subklinischen Neuropathien der vorderen Sehbahn einhergeht und zu deren häufigstem Syndrom die Entzündung des Sehnervs (Optikusneuritis, ON) zählt, können mit dieser Technik pathologische Veränderungen an Makula, Papille sowie an peripapillären Retinaschichten detektiert und entstandene Schäden quantifiziert werden.⁶⁻⁸ Etliche OCT-Studien konnten bisher zeigen, dass die MS-Erkrankung eine signifikante Dickenabnahme der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) zur Folge hat.^{9,10} Da die Retina aus nicht-myelinisierten ZNS-Axonon besteht und folglich die Störvariable eines Gewebeverlustes durch Demyelinisierung wegfällt, kann davon ausgegangen werden, dass eine Abnahme der Schichtdicke mit einem Verlust an Axonen und deren Nervenzellkörpern (Ganglienzellen) korreliert.^{9,11-15} So gilt die OCT-Messung mittlerweile als anerkannter Marker des neuroaxonalen Schadens bei MS-Erkrankten.¹⁶ Ob dieser Schaden jedoch durch die entzündliche Demyelinisierung ausgelöst und bedingt wird oder ob sie auch unabhängig davon durch einen alternativen Pathomechanismus auftreten kann, ist bisher noch unklar. In der Literatur ist eine kausale Verknüpfung zwischen einer auftretenden Entzündung des Sehnervs und einer folgenden RNFL-Verdünnung (um durchschnittlich 20%)⁷ gut dokumentiert.^{7,9,17-19} Allerdings konnte eine Reihe von Studien auch an Augen von MS-Patienten ohne ON (MS NON) eine reduzierte RNFL feststellen.^{9,18,20} Für eine von der Demyelinisierung unabhängige Neurodegeneration sprechen Ergebnisse aus pathologischen Studien, nach denen es bei der MS auch in anderen Teilen des

ZNS zu einem axonalen Verlust ohne vorhergehende Demyelinisierung^{21,22} kommen kann sowie eine schwache Korrelation von Höhe der Läsionslast und Grad der Axonatrophy.²³ Klistorner et al.¹⁵ konnten jüngst ebenfalls an MS NON-Augen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der RNFL-Abnahme und einem verlängerten multifokal erzeugten visuell evozierten Potential (mfVEP) verzeichnen. Da das VEP, von der Retina bis zur Area striata, funktionelle Auskunft über die komplette Sehbahn gibt, gilt es als Surrogatmarker einer Demyelinisierung dortiger myelinhaltiger Strukturen (siehe auch Kapitel 1.1.2). Die Autoren halten es daher für plausibel, dass ein neuroaxonaler Schaden in der Retina - unabhängig von einer ON - auch durch retrograd-transsynaptisch weitergeleitete degenerative Prozesse verursacht werden könnte. Dafür würde auch die stets binokulare Abnahme von mfVEP und RNFL sprechen, die die Autoren in ihrer Studie feststellen konnten. Auch wenn ein direkter Beweis der transsynaptischen Degeneration am menschlichen Auge bislang fehlt, untermauern mehr und mehr Studien diese Hypothese.^{7,9,15,24} Da der neuroaxonale Verlust als Schlüsselfaktor für die klinische Manifestation der Multiplen Sklerose und damit der Entwicklung einer klinischen Behinderung im Krankheitsverlauf gilt, hat nicht nur die Suche nach dessen Ursache allein, sondern auch nach geeigneten Surrogatmarkern und letztlich deren Monitoring eine hohe Priorität.⁷ Funktionelle Parameter wie die VEPs bieten neben der klinischen Einschätzung des Erkrankungsverlaufes die Möglichkeit, Pathomechanismen der Retinadegeneration und damit auch der zugrundeliegenden MS zu erforschen. Ein weiterer Ansatzpunkt und oft untersuchter Parameter ist neben den evozierten Potentialen das Kontrastsehen.^{16,18,25-28} Die herkömmliche Testung der visuellen Funktion in MS-Studien basierte anfangs auf Testung des Kontrastsehens für hohe Ortsfrequenzen (Snellen-Test). Es stellte sich jedoch heraus, dass diese Methode insuffizient war, alle vom Patienten beschriebenen visuellen Veränderungen zu erfassen.²⁸⁻³¹ Mit der IMPACT Studie (International Multiple sclerosis secondary Progressive Avonex Controlled Trial) konnte unter anderem gezeigt werden, dass die niederfrequente Kontrastempfindlichkeit mit einer MS-assoziierten Behinderung korrelierte, die weder durch Sehtests für hohe Ortsfrequenzen, noch durch den Status der Gehfähigkeit (gemessen anhand EDSS, siehe S. 17) erfasst wurde.^{12,31} Mittlerweile gilt die Überprüfung der Kontrastempfindlichkeit (KE) oder des Kontrastsehens niedriger Ortsfrequenzen als sensitiver.^{12,28,30-32} Mehrere Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer reduzierten KE von MS-Patienten und einer Abnahme der RNFL-Dicke feststellen^{16,18,28,32} und damit zeigen, dass die KE-Testung eine geeignete Methode darstellt, um MS-assoziierte Sehstörungen zu detektieren. Darüber hinaus konnten Fisher et al.¹⁸ zeigen, dass sich die Kontrastempfindlichkeit pro 4 µm RNFL-Abnahme um eine ganze Kontraststufe verschlechtert (Sloan-Buchstabentafeln, aus 2 m Entfernung betrachtet, mit

folgenden Kontraststufen: 100%, 25%, 10%, 5%, 2.5%, und 1.25%). Neben der RNFL eignet sich auch die Schichtdicke der Ganglienzellschicht (GCL) und der inneren plexiformen Schicht (IPL) als struktureller Biomarker einer visuellen Einschränkung unter der MS-Erkrankung.^{20,25,33} Schinzel et al.²⁷ konnten jüngst zeigen, dass die Kontrastempfindlichkeit (gemessen mit Sloan-Tafeln) nicht nur mit der Retinaintegrität korreliert, sondern darüber hinaus auch die visuelle Lebensqualität der Betroffenen prognostiziert. Die Autoren propagieren in ihrer Arbeit daher, dass in Zukunft der Überprüfung der visuellen Funktion bei MS-Patienten größeres Augenmerk zukommen sollte. Dies gelte für die klinische Routine sowie für zukünftige Studien.

Mit der Markteinführung der neuesten OCT-Generation, der sogenannten Spectral-Domain (SD) - OCT, wurde nicht nur die Scanschnelligkeit erhöht, sondern auch die axiale Auflösung im Vergleich zur Time-Domain (TD) - OCT von circa 10 auf 5 µm verbessert.¹⁷ Dies ermöglicht eine intraretinale Schichtanalyse und damit eine frühere Detektion struktureller Veränderungen. Letzteres ist vor allem für Patienten entscheidend, die ein hohes Risiko tragen, an MS zu erkranken, um durch frühzeitige immunmodulierende Therapie einen irreversiblen Axonverlust zu minimieren.³⁴ Die ersten klinischen Warnzeichen der MS werden als klinisch isoliertes Syndrom (Clinically Isolated Syndrom, CIS) zusammengefasst. Dieses betrifft häufig den Nervus opticus, das Rückenmark, den Hirnstamm sowie weitere Anteile des Gehirns (siehe auch Tabelle 1).³⁵ Viele Studien haben versucht, Risikofaktoren zu identifizieren, die einen Übergang in eine klinisch definierte MS (CDMS) nach solch einer ersten akuten demyelinisierenden Attacke zu prognostizieren. Bisher scheint aber nur das zusätzliche Vorliegen von demyelinisierenden Läsionen im MRT und deren Ausmaß als Prädiktor dieser Konversion zu dienen.³⁶ Im Durchschnitt haben circa 30 bis 70% der CIS-Patienten einen ungünstigen Verlauf mit einer MS-Konversion zu erwarten.³⁷ Diese Gruppe könnte somit, bei erfolgreicher Frühdiagnostik, von einer frühzeitigen immunmodulierenden Therapie profitieren. Hoffnung macht hier der Fortschritt der OCT-Technologie. Konnten Outteryck et al.³⁸ mit den älteren TD-OCT-Geräten noch keine Beweise für eine subklinische retinale Axondegeneration ihrer CIS-Kohorte feststellen, konnte mit neueren Geräten (SD-OCT) wie in der Hauptstudie, die dieser Arbeit zu Grunde liegt, sogar bei CIS-Patienten ohne ON und normalem VEP eine relevante Reduktion von GCL, IPL und des gesamten Makulavolumens (TMV) beobachtet werden.³⁴ Letzteres entspricht der Summe des Volumens der Retina in einem Bereich von 6 mm um die Makula.³⁴ Da die Neurodegeneration als entscheidender Faktor das Ausmaß der klinischen Manifestation bestimmt, ist es sinnvoll, morphologische und funktionelle Parameter zu integrieren, um aus Veränderungen der retinalen Integrität Informationen über den Verlauf der

Krankheitsaktivität extrapolieren zu können. In dieser Arbeit wurde daher an CIS-Patienten überprüft, ob eine frühe Schädigung der Retinaarchitektur, gemessen im SD-OCT-Verfahren, mit Veränderungen der Kontrastempfindlichkeit, gemessen mit dem Optec 6500 P, korreliert und als Surrogatmarker für die klinische Manifestation der Erkrankung in Frage kommt. Im Folgenden wird ausgehend von der MS auf die Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen eingegangen, um die Grundlagen für die vorliegende Dissertation zu erläutern.

1.1 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems.³⁹ Die Pathologie wird größtenteils durch autoreaktive enzephalitogene T-Zellen bestimmt, die nach Aktivierung im peripheren Immunsystem die Blut-Hirn-Schranke (BHS) durchwandern und im ZNS eine Entzündungskaskade auslösen. Es kommt zu einem fehlgeleiteten Angriff auf körpereigene Hüllzellen (Myelinscheiden) und resultierend zu Entmarkungsherden mit axonalem und neuronalem Schaden sowie letztlich zu den bekannten neurologischen Ausfällen, wie Sensibilitäts-, Gang- oder Sehstörungen.^{40,41} Erstmals 1868 von Jean Martin Charcot beschrieben, zählt die MS heute zu den häufigsten neurologischen Krankheiten und Gründen für eine Behinderung im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter in Europa. Weltweit gehen Schätzungen von 2,3 Millionen Betroffenen aus.⁴² Die genaue Ätiologie ist bis heute ungeklärt und auch in Bezug auf ihre Symptomatik, genetische Suszeptibilität, neuroradiologische Darstellung sowie letztlich auch hinsichtlich ihres therapeutischen Ansprechens stellt sich die MS als eine sehr heterogene Krankheit dar.^{43,44} Nach allgemeinem Verständnis und Stand der Wissenschaft zählt die Erkrankung zum Formenkreis der T-Zell-vermittelten Autoimmunkrankheiten. Den Beginn markiert die Infiltration des ZNS mit autoreaktiven, gegen körpereigene Myelin-Proteine und andere ZNS-Proteine gerichteten T-Lymphozyten.^{39,45} Dies konnten beispielsweise Beeton et al.⁴⁶ in einem Tiermodell nahelegen, indem sie bei Primaten durch aktive Immunisierung mit Nervengewebe eine MS ähnliche experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) induzierten. In diesem Tiermodell genügte einzig eine Aktivierung von myelin-reaktiven T-Zellen im peripheren Immunsystem, um eine ZNS-Entzündung zu induzieren.⁴⁰ Die genauen Trigger einer peripheren T-Zell-Aktivierung im menschlichen Immunsystem sind bis dato noch unklar - im Fokus stehen vor allem genetische, virale (Epstein-Barr-Virus⁴⁷) sowie Umweltfaktoren (siehe Kapitel 1.1.1).⁴⁸ Nach Passage der BHS treffen die autoreaktiven T-Zellen im Gehirn auf lokale Mikroglia, die auf ihrer

Zelloberfläche die Zielantigene, Membranproteinbestandteile, präsentieren. Dies löst durch Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren eine inflammatorische Kaskade aus. Aktivierte Makrophagen im Zusammenspiel mit Mikrogliazellen sowie spezifische, gegen Oberflächenproteine der Myelinscheiden gerichtete Antikörper zerstören diese letztendlich. Es kommt im Verlauf zu den pathologischen und für die Erkrankung charakteristischen Kennzeichen fokaler Demyelinisierung, den MS-Läsionen respektive MS-Plaques.^{49,50} In unterschiedlichem Ausmaß finden sich hier inflammatorische Prozesse, Demyelinisierung, Gliose sowie beschädigte Axone. Durch die Entzündungsreaktion und den sukzessiven Verlust der Myelinscheiden, wird die Reizweiterleitung in den betroffenen Axonen behindert. Je nach Lokalisation kommt es so zu den spezifischen neurologischen Störungen. Zu Beginn der Erkrankung versucht der Körper den entzündlichen Prozess durch Reparaturmechanismen wie eine Remyelinisierung und eine intensive Astroglie zu kompensieren. Wodurch es letztlich zu einem Überwiegen degenerativer Mechanismen und damit zum Übergang in eine chronische Form kommt, bleibt ungewiss. Es folgen weitere Entzündungswellen aus dem peripheren Immunsystem Richtung Gehirn und Rückenmark, sodass das ZNS im weiteren Verlauf von Entzündungszellen kolonisiert wird, die das Ausmaß des Gewebes Schadens vorantreiben und damit die Progression der klinischen Symptome.³⁹

In T2-gewichteten MRT-Scans lassen sich die MS-Plaques üblicherweise als runde bis ovale Hyperintensitäten darstellen, mit einer Größe von wenigen Millimetern bis über einen Zentimeter. Von entscheidender Rolle und für das klinische Bild der Erkrankung wichtig ist der Ort der Läsion. Ergebnisse aus Pathologie und MRT-Befunden beschreiben übereinstimmend eine Häufung in Kleinhirn, Hirnstamm und periventrikulärer weißer Substanz.^{49,51} Allerdings wurde anhand von Studienergebnissen der letzten Jahre deutlich, dass der Grad der neurologischen Einschränkung nur bedingt mit der gemessenen Läsionslast der weißen Substanz korreliert.⁵²⁻⁵⁵ Diese Diskrepanz zwischen MRT-Bildgebung und Klinik wird auch als klinisch-radiologisches Paradoxon bezeichnet.^{21,54,56} Darüber hinaus lassen sich komplexere neuropsychologische Pathologien wie Fatigue, kognitive Defizite oder Depressionen, die neben den typischen motorischen und sensorischen Störungen bei MS-Patienten keine Seltenheit sind, mit dem traditionellen Verständnis der Multiplen Sklerose als Erkrankung der weißen Hirnsubstanz nicht ausreichend erklären.^{50,55,57-61} Histopathologische Untersuchungen aus Post-Mortem-Analysen konnten jedoch beweisen, dass es im Verlauf der MS neben einem Befall der weißen Substanz - und auch unabhängig davon^{43,62} - ebenso zu Entzündungsherden in der grauen Substanz und damit im Kortex von Groß- und Kleinhirn sowie in Basalganglien und Hirnstamm

kommt.^{21,50,57,62-65} Die Darstellung kortikaler Läsionen mittels konventioneller Bildgebung (T1/T2-Gewichtung) bereitet allerdings aufgrund der geringen Läsionsgröße und Dichte an Myelin⁵⁷ Schwierigkeiten.^{50,66,67} Durch den Einsatz moderner Bildgebungsmethoden wie der (Ultra-) Hochfeld-MRT sowie deren Kombination mit speziellen MR-Pulssequenzen, lassen sich strukturelle Veränderungen des Kortex genauer untersuchen.^{21,51,68} Kortikale Läsionen scheinen demnach bei allen MS-Phänotypen wie auch bereits beim CIS aufzutreten.⁵⁰ Deren Pathogenese allerdings ist bislang noch nicht genau geklärt. Eine Lymphozyteninfiltration, Komplementablagerung oder BHS-Störung wie in den Plaques der weißen Substanz, konnte nicht festgestellt werden.⁵⁷ Möglicherweise induziert eine Entzündung der Meningen bei einigen MS-Patienten die kortikale Demyelinisierung.⁶⁹ Klarheit herrscht dagegen bei der klinischen Relevanz der kortikalen Pathologie. Es findet sich eine positive Korrelation zwischen der kognitiven Beeinträchtigung der Betroffenen und der Atrophie der grauen Hirnsubstanz, der kortikalen Läsionslast sowie der Abnahme der kortikalen Dicke.⁴³ Zudem konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung einer Pathologie der grauen Hirnsubstanz mit der Progression der physischen und kognitiven Behinderung der Patienten korreliert.⁶⁵ Die In-vivo-Quantifizierung sowie das longitudinale Monitoring der Neurodegeneration stellen jedoch weiterhin und vor allem auch in der klinischen Routine eine große Herausforderung dar. Neben der Verfügbarkeit, den Kosten sowie dem zeitlichen Aufwand von MRT-basierten Messungen der Hirnatrophie, müssen etliche wichtige Störfaktoren wie Demyelinisierungs- und Entzündungsprozesse, der Flüssigkeitszustand oder das Alter der Patienten berücksichtigt werden.^{19,70} Nachdem mehr und mehr OCT-Studien eine Assoziation zwischen der retinalen Degeneration und der Hirnatrophie bei MS-Patienten nachweisen konnten, könnte diese Methode hier eine praktikable Alternative darstellen.^{19,70,71}

1.1.1 Klinik

Hinsichtlich des klinischen Verlaufs präsentiert sich die MS als „Krankheit mit 1000 Gesichtern“ sehr heterogen.⁷² Im Grunde folgt jeder MS-Patient seinem eigenen, individuellen Krankheitsverlauf. Es ist unklar, warum bei einigen Patienten die demyelinisierende Erkrankung nach einer monophasischen Attacke sistiert und sich andere wiederum zu einer klassischen chronischen Form hin verschlechtern.³⁹ Die Ätiologie der MS ist noch nicht geklärt. Vermutet wird ein komplexes Zusammenspiel aus Alter, Konstitution, Umwelteinflüssen sowie genetischen Einflüssen auf die Suszeptibilität.⁴⁸ Auch die Verteilung ist sehr inhomogen: Frauen sind im Schnitt doppelt so häufig betroffen wie Männer⁷³ und mit zunehmender geographischer

Entfernung vom Äquator steigt die Prävalenz der MS deutlich an.⁷⁴ In einer Studie an eineiigen Zwillingen konnte hierfür ein Sonnenexpositionsindex nachgewiesen werden. So kamen gesunde Zwillingsgeschwister von Betroffenen, befragt nach ihren Outdoor- und Freizeitaktivitäten in ihrer Kindheit, auf ein höheres Ausmaß an Sonnenexposition.⁷⁴ Im Einklang mit früheren Studien⁷⁵, die eine niedrigere Inzidenz bei Personen mit hohen Vitamin D-Konzentrationen im Blut feststellen konnten, lässt dies Rückschlüsse auf eine immunmodulatorische Rolle des Vitamin D zu. Derzeit laufen mehrere Interventionsstudien, die den therapeutischen Effekt einer Vitamin D-Supplementation bei MS-Patienten überprüfen.^{76,77} Obwohl die MS primär nicht als Erbkrankheit gesehen wird, deuten Zwillingstudien auch auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen bestimmter Gene und der Suszeptibilität zu erkranken hin. Ist ein Zwilling von der Krankheit betroffen, beträgt das Lebenszeitrisiko für den anderen bis zu 25% und auch die direkte Verwandtschaft eines MS-Patienten muss von einem bis zu 3% erhöhten Erkrankungsrisiko ausgehen.^{48,78} Eine genetische Disposition wird zudem bei Überwiegen der Histokompatibilitätsantigene HLA-A3, -B7, DR2, -DR15, -DPB1 sowie -Dw2 beobachtet. Als Suszeptibilitäts-Loci mit protektivem Effekt gelten hingegen HLA-C5 und HLA-DRB1*11.^{48,75} Außerhalb der Region des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major Histocompatibility Complex, MHC) konnten bisher nur wenige Gene gefunden werden, die mit einem erhöhten MS-Risiko einhergingen. In einer Genom-assoziierten Großstudie konnten Hafler et al.⁴⁴ die Allele für die Interleukin-7- und Interleukin-2-Rezeptor-alpha-Kette (IL7RA, IL2RA) als Risikofaktoren feststellen. Dies unterstreicht die Rolle genetischer Faktoren in der Krankheitsentstehung. Jedoch muss von weiteren exogenen Faktoren ausgegangen werden, da auch bei langer Beobachtungszeit nicht jeder Zwilling erkrankt. Diskutiert wird darüber hinaus die Rolle einer vorausgegangenen Infektion mit dem Epstein-Barr Virus als Trigger einer abnormalen Immunantwort.^{39,48,75} Das typische Erkrankungsalter liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr und stellt die Betroffenen und deren Familien damit auch fast immer vor größere ökonomische und soziale Probleme. Die klinischen Symptome präsentieren sich je nach Lokalisation der Läsionen und abhängig von der Form der Multiplen Sklerose unterschiedlich. Es können mehrere Verlaufstypen unterschieden werden. Charakteristisch ist das Auftreten der Symptome in Schüben sowie deren Remission. Dabei gilt ein Schub als das Auftreten neuer oder die Verschlechterung bereits bestehender Symptome über einen Zeitraum von mindestens 24h und ohne gleichzeitiges Auftreten von Fieber. Um die Diagnose einer CDMS stellen zu können, müssen zwei zeitlich voneinander abgrenzbare Schübe auftreten. Die frühesten Anzeichen, die auf eine MS hindeuten, werden wie eingangs beschrieben, als CIS zusammengefasst. Hierzu zählen beispielsweise Optikusneuritiden (ON) sowie isolierte Hirnstamm- oder

Rückenmarksyndrome (siehe auch Tabelle 1). Bei 85 bis 90% der Patienten mit CDMS lässt sich diese Frühform nachweisen.⁷⁹ Bei fast einem Drittel aller MS-Erkrankten kann die ON als Erstsymptom identifiziert werden, aber nicht jeder ON folgt zwingend die Erkrankung.^{36,80} Anhand von MRT-Befunden lässt sich dieses Risiko besser verifizieren. So beträgt die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Patienten mit klinisch stummen, aber im MRT sichtbaren Läsionen 82% und bei fehlendem MRT-Befund im Vergleich nur 21%.⁸¹ Ferner entwickeln 60 bis 80% der CIS-Patienten mit sichtbaren MRT-Läsionen im Verlauf eine CDMS.⁷⁹ Fast 90% der Patienten zeigen nach Diagnosestellung den klassischen schubförmigen Verlauf (Relapsing/Remitting MS, RRMS) mit diskreten Attacken und neurologischen Defiziten, unterbrochen durch Phasen klinischer Stabilität und ohne Progression. Nach 10 Jahren geht diese Form häufig in einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf über (Secondary Progressive MS, SPMS), mit in den meisten Fällen bleibenden und zunehmenden Ausfällen. Bei weiteren 10 bis 15%, meist älteren Patienten, fehlt eine schubförmige Phase und die Krankheit zeigt von Beginn an eine progressive Tendenz (Primary Progressive MS, PPMS).^{39,82} Die klinischen Symptome präsentieren sich je nach Lokalisation der Läsionen im ZNS unterschiedlich und variieren individuell sehr stark. Sie folgen keinem festen Muster. Auch bei ein und derselben Person kann sich die Klinik im Verlauf und hinsichtlich der Zeit und Schwere der Symptomatik laufend ändern. Der Großteil der Betroffenen wird unter mehr als nur einem einzelnen Symptom leiden. Die Erstsymptome sind nach ihrer Häufigkeit geordnet: Sensibilitätsstörungen, Visusminderung oder Störungen der Bulbusmotilität, Gangstörungen, Paresen, Schwindel, Sphinkter- und Feinmotorikstörungen sowie weitere klassische Symptombilder wie Fatigue oder depressive und kognitive Störungen.⁸⁰

1.1.2 Diagnostik

Hauptprinzip der MS-Diagnostik ist der Nachweis einer Krankheitsaktivität respektive einer fokalen Demyelinisierung durch klinische Anzeichen sowie durch laborchemische Untersuchungen in mehr als einem Bereich des ZNS (örtliche Disseminierung) sowie zu mehr als einem Zeitpunkt (zeitliche Dissemination).⁴⁸ Aufgrund der Heterogenität in Verlauf und Symptomatik kann die MS eine Vielzahl von Erkrankungen imitieren, die das ZNS betreffen. Weiterhin fehlen spezifische Labormarker, sodass die MS bis heute eine Ausschlussdiagnose ist. Um eine Verdachtsdiagnose bei auffälliger Krankengeschichte zu untermauern, bedarf es daher einer umfassenden paraklinischen Diagnostik. Bereits 1948 konnte Elvin Kabat mittels Liquorpunktion (LP) im Liquor cerebrospinalis bei MS-Patienten eine erhöhte Konzentration an

oligoklonalen Immunglobulinen feststellen.⁸³ Weiterhin finden sich in der Liquoruntersuchung in den meisten Fällen eine Pleozytose mit erhöhter Leukozytenzahl sowie eine autochthone IgG-Synthese. Allerdings ist keine dieser Veränderungen krankheitsspezifisch und dient vielmehr dem Nachweis der entzündlichen Komponente der Erkrankung.⁸⁴ Eine weitere klinische Standarduntersuchung bei MS-Verdacht ist die elektrophysiologische Messung evozierter Potentiale (visuell, auditiv, sensibel und motorisch). Ihr besonderer Beitrag liegt darin, dass sie die spezifischen Effekte einer Demyelinisierung auf die saltatorische Erregungsleitung widerspiegeln können (Latenzverlängerung) und so gezielt Auskunft über Störungen in zu messenden Nervenbahnen geben, noch bevor der Patient diese wahrnimmt.⁴⁸ Den größten diagnostischen Aussagewert besitzt bis dato die MRT. Mit ihr lässt sich der Kontrast zwischen intakter und demyelinisierter weißer Substanz darstellen und damit die typischen Charakteristika der MS-Läsionen, die örtliche und zeitliche Disseminierung.⁸⁴ Diese stellen auch den Hauptpunkt der 2001 formulierten „McDonald-Kriterien“ dar, ein Diagnosekonzept klinisch objektiver Befunde, um zwischen „MS“, „möglicher MS“ und „keiner MS“ zu unterscheiden.^{85,86} 2005 und 2010 erfolgten Revisionen dieser Kriterien um den Prozess der Diagnosestellung zu beschleunigen und zu vereinfachen. Demnach erfordert die CDMS mindestens 2 Schübe, eine zeitliche (neue MRT-Herde nach mindestens 3 Monaten) und räumliche Disseminierung der Läsionen nach Barkhof (1 Gadolinium-anreichernde Läsion oder 9 T2-Läsionen, davon mindestens 3 periventrikulär oder mindestens 1 infratentoriell oder 1 spinale Läsion) oder eine progrediente Symptomatik mit charakteristischem Liquorbefund.⁸⁶⁻⁸⁸ Entscheidend für die Lebensqualität nach gestellter Diagnose ist die Entwicklung einer bleibenden Behinderung. Diese wird gebräuchlich mit dem Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke⁸⁹ erfasst, einer erweiterten 10-Punkteskala zur Einschätzung des Behinderungsgrades. Anhand standardisierter neurologischer Untersuchungen werden insbesondere die Gehfähigkeit sowie weitere acht Funktionssysteme (Motorik, Sensibilität, Kleinhirn, mentale Funktionen etc.) bewertet. Der EDSS wird somit durch die Progression des neuroaxonalen Schadens im ZNS und auf spinaler Ebene bestimmt.⁷⁰ Ein umfassenderer Test ist der MS Functional Composite Score (MSFC). Dieser erfasst in drei Teilbereichen neben der Beinfunktion und Gehfähigkeit, weiterhin die Armfunktion sowie die geistigen Fähigkeiten und ist dem EDSS hinsichtlich der Sensitivität überlegen.^{27,90} Die In-vivo-Quantifizierung der Neurodegeneration und deren Monitoring im Krankheitsverlauf stellen aber, wie eingangs erwähnt, immer noch eine Herausforderung dar.⁷⁰ Da der Axonverlust mit Veränderungen in der RNFL einhergeht, EDSS und RNFL-Dicke korrelieren⁹, und letztere mittels OCT in vivo detektiert und quantifiziert werden kann, könnte dieses Messverfahren bald seinen festen Platz in

der apparativen Diagnostik und MS-Forschung finden.^{25,27,91} Auch zur differentialdiagnostischen Abklärung weiterer neurodegenerativer Erkrankungen (siehe Kapitel 1.2.2) könnte die OCT nach jüngsten Studien einen wichtigen Beitrag leisten.^{3,4,92}

1.1.3 Therapie

Derzeit ist keine Therapie bekannt, die vor der Multiplen Sklerose schützen oder diese heilen könnte. Dennoch finden sich viele effektive Strategien, um den Krankheitsverlauf zu modifizieren, Krankheitsschübe zu behandeln, Symptome zu kontrollieren, die Körperfunktion zu stabilisieren und emotionale Unterstützung zu erhalten. In ihrer Kombination können diese Behandlungen die Lebensqualität für an MS leidende Menschen erheblich fördern. Die pharmakologische Therapie beruht bekanntlich auf drei Säulen: Die Behandlung einzelner neurologischer Defizite wie Blasenstörungen, Ataxie oder Spastik, die akute Schubbehandlung durch kurzzeitig hochdosierte Kortikosteroidgaben sowie letztlich die Langzeitimmunmodulation, um die Schubfrequenz zu senken und die Behinderungsprogression zu verlangsamen. Derzeit stehen dabei vier Kategorien zur Verfügung: Beta-Interferone, Glatirameracetat, Chemotherapeutika wie Mitoxantron oder Cyclophosphamid und monoklonale Antikörper wie Natalizumab und Alemtuzumab. Der erste große Durchbruch in der Behandlung der MS ergab sich mit der Markteinführung von Interferon-beta-1b in den frühen Neunzigerjahren. Dieser Immunmodulator (IMT) war das erste Medikament, das nachweislich die Schubfrequenz senkte.⁹³ In den Jahren darauf folgte die Zulassung für Interferon-beta-1a und später Glatirameracetat. Der komplette biochemische Wirkmechanismus dieser Medikamente ist immer noch unbekannt. Die großen Interferonmoleküle interagieren vermutlich mit Oberflächenrezeptoren immunkompetenter Zellen und deren Botenstoffe und supprimieren auf diese Weise die Funktion des Immunsystems in vielerlei Hinsicht. Der wohl wichtigste Effekt ist eine Reduzierung des Durchtritts aktivierter Lymphozyten durch die BHS in das ZNS. Glatirameracetat hingegen, einer der momentan am häufigsten verschriebenen IMT bei MS, induziert vermutlich im peripheren Immunkompartiment spezifische T-Zellen (CD8+, CD4+ und CD25+), die nach Übertritt ins ZNS die Aktivität dortiger myelinspezifischer Immunzellen bremsen.⁸² Dadurch wirkt das Medikament neuro- und axonprotektiv und begünstigt möglicherweise auch eine Remyelinisierung. Ein zweiter Meilenstein in der MS-Therapie wurde 2006 mit der Zulassung des monoklonalen Antikörpers Natalizumab erreicht. Dieser dockt an der Oberfläche aller weißen Blutzellen außer den Neutrophilen an und reduziert ebenfalls die Fähigkeit dieser Zellen die BHS zu durchqueren.⁸² Die Schubfrequenz in einem Jahr ließ sich

dadurch um 68% und eine Zunahme der Behinderung auf 2 Jahre gesehen um 42% vermindern.⁹⁴ Nachdem es zu einigen Fällen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) unter Natalizumabbehandlung kam, vor allem bei gleichzeitiger Präsenz des JC-Virus-IgG, wurde es kurzzeitig vom Markt genommen und gilt seitdem als Medikament zur Eskalationstherapie. Eine JC-Virus-Serologie wird derzeit auf ihre Validität geprüft und Versuche durch eine verlängerte Intervалldosis von Natalizumab das Immunsystem durch Einnahmepausen zu stabilisieren, werden derzeit durch eine Risikostratifizierung beobachtet.⁹⁵ Eine Reduzierung der Injektionsfrequenz käme auch der Compliance entgegen, die hinsichtlich der Basistherapie mit Betainterferonen oder Glatirameracetat immer noch mit einem Therapieabbruch bei einem Fünftel der Betroffenen innerhalb der ersten 6 Monaten zu kämpfen hat.⁹⁶ Ein weiterer monoklonaler Antikörper ist mit Alemtuzumab verfügbar. Dieser stellt eine wichtige Alternative zu Mitoxantron da, das lange als einziges Mittel der Eskalationstherapie galt, aber in den letzten Jahren durch eine Reihe erheblicher Nebenwirkungen wie ein erhöhtes Leukämierisiko oder Kardiotoxizität negativ auffiel.^{97,98} Die erste Oralmedikation zur Behandlung der MS kam mit der Einführung des selektiven Immunsuppressivums Fingolimod auf den Markt. Dieser Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator dockt am gleichnamigen Rezeptor auf der Lymphozytenoberfläche an, blockiert so deren Austritt aus den Lymphknoten und reduziert die Transmigration autoreaktiver Lymphozyten ins ZNS. In Studien konnte dadurch die Schubhäufigkeit (auf 2 Jahre gesehen) um 54% und die Progression der Behinderung um 30% reduziert werden.^{45,99} Zur Behandlung der RRMS ist seit Ende 2013 mit Teriflunomid ein weiterer oraler IMT auf dem europäischen Markt erhältlich. Dies ist ein aktiver Metabolit des aus der antirheumatischen Therapie besser bekannten Leflunomid. Durch Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase, einem mitochondrialen Schlüsselenzym der Pyrimidinsynthese, wirkt Teriflunomid zytostatisch auf proliferierende B- und T-Lymphozyten. Es kommt resultierend zu einer Abnahme aktivierter Lymphozyten im ZNS.¹⁰⁰ Ebenfalls zur Einnahme per os und für die Basistherapie der RRMS seit diesem Jahr in Deutschland zugelassen, ist Tecfidera®, dessen Wirkstoff Dimethylfumarat bereits seit 1994 Anwendung in der Behandlung der Psoriasis vulgaris findet. Seine Wirkung vermittelt das Therapeutikum vermutlich über eine Aktivierung des Nrf2-Transkriptionsweges und resultierender Hochregulierung antioxidativer Gene.¹⁰¹ Neben den immunsuppressiven und immunmodulierenden Therapien konnten in den letzten Jahren auch die symptomatischen Ansätze in der MS-Behandlung verbessert werden, sodass heute ein umfassendes und individuell angepasstes Therapiespektrum erstellt werden kann.

1.2 Clinically Isolated Syndrom (CIS)

1.2.1 Klinik

Bedingt durch den Fortschritt im Bereich der MS-Frühdiagnostik, konnte ein spezifisches Syndrom und potentieller Vorbote einer MS abgegrenzt werden: Das sogenannte „klinisch isolierte Syndrom“ (KIS) oder nach seiner angloamerikanischen Bezeichnung als „CIS“ abgekürzt.⁸⁰ Dieser Begriff wird verwendet, um die erste auftretende und mindestens 24h anhaltende neurologische Symptomatik zu beschreiben, die auf eine entzündliche demyelinisierende Störung des ZNS hindeutet, bei Ausschluss alternativer Diagnosen, Fehlen von Fieber oder Infektion und ohne klinische Anzeichen einer Enzephalopathie.^{75,79,92} Den bisherigen Studien zufolge besitzt das CIS eher den Charakter eines frühen MS-Stadiums, als dass es eine eigene Krankheitsentität darstellen würde.^{75,92} Dennoch erfordert es, wie im Folgenden dargelegt wird, besonderen Umgang hinsichtlich der Diagnosestellung und Prognosebeurteilung sowie der Frage nach Anwendung immunmodulatorischer Therapien. Per definitionem tritt das Syndrom in jedem Falle zeitlich isoliert (monophasisch) auf, typischerweise bei jungen Erwachsenen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren.⁷⁵ Frauen sind circa 2.5-mal häufiger betroffen als Männer.⁹² Die Episode kann dabei akut oder subakut beginnen und erreicht in der Regel nach Tagen bis wenigen Wochen ihren Höhepunkt. Klinisch präsentiert sich das Syndrom in den meisten Fällen isoliert (monofokal) mit Symptomen, die auf eine Läsion im Nervus opticus, Rückenmark, Hirnstamm, Kleinhirn oder selten auch in einer zerebralen Hemisphäre hinweisen (siehe Tabelle 1).⁷⁵ Einige Patienten zeigen klinisch auch eine örtliche Disseminierung durch multifokale ZNS-Läsionen und resultierender komplexerer Klinik, wie beispielsweise eine Neuritis nervi optici in Kombination mit einem positiven Babinski-Zeichen. Nach Miller et al.⁷⁵ zeigen 85% aller jungen Erwachsenen mit MS diesen subakuten Erkrankungsbeginn mit isolierten Läsionen entweder des N. opticus, des Hirnstamms oder des Rückenmarks.⁷⁹ In der folgenden Tabelle sind Charakteristika eines CIS aufgeführt, die typisch für eine Demyelinisierung unter MS sind sowie atypische, die an andere Differentialdiagnosen denken lassen müssen:

Tabelle 1: Typische/atypische CIS-Merkmale für eine MS-assoziierte Demyelinisierung⁷⁵	
Nervus opticus	
typisch	<ul style="list-style-type: none">• Optikusneuritis, unilateral• Leichter Schmerz bei Augenmobilität• Visus- und Farbsehschwäche

	<ul style="list-style-type: none"> • Papille normal oder leicht geschwollen • Besserung innerhalb 3 Wochen nach Beginn • Relativer afferenter Pupillendefekt (RAPD)
atypisch	<ul style="list-style-type: none"> • Optikusneuritis, bilateral und zeitgleich • Schmerzfreiheit oder sehr starker Schmerz • Keine Lichtwahrnehmung • Starke Hämorrhagie und Exsudate • Größerer Sehverlust • Vitritis und Neuroretinitis • Photophobie
Hirnstamm oder Kleinhirn	
typisch	<ul style="list-style-type: none"> • Bilaterale internukleäre Ophthalmoplegie (INO) • Ataxie oder blickevozierter Nystagmus • Abduzensparese (Patientenalter 20-40 Jahre) • Paroxysmale Phänomene (mindestens über 24 h) • Multifokale Symptome (Schwindel und Sensibilitätsstörung)
atypisch	<ul style="list-style-type: none"> • Komplette externe Ophthalmoplegie • Zerebrale Ischämiezeichen • Isolierte Trigeminusneuralgie • Progressiv-sensorische Trigeminus-Neuropathie • Bewegungsstörungen • Okuläre und/oder bulbäre Schwäche im Wechsel
Rückenmark	
typisch	<ul style="list-style-type: none"> • Unvollständige transverse Myelitis (TM) • Lhermitte-Zeichen • Sphinkterstörungen • Asymmetrische Gliederschwäche • Deafferenzierte Hand mit gestörter Stereoästhesie • Maximale Symptomausprägung zwischen 4 h und 21 Tagen
atypisch	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständige transverse Myelitis • Brown-Séquard-Syndrom • Cauda-equina-Syndrom • Arteria-spinalis-anterior-Syndrom • Lokaler oder radikulärer Rückenschmerz • Symmetrisch-spastische progressive Parese oder sensorisch-progressive Ataxie (Beteiligung der Hinterstrangbahnen) • Niedrige sensorische Schwelle • Areflexie
Zerebrale Hemisphäre	

typisch	<ul style="list-style-type: none"> • Hemiparese • Hemisensorische Störung
atypisch	<ul style="list-style-type: none"> • Enzephalopathie • Epilepsie • Kortikale Blindheit (Sehrindenstörung)

Die am besten auf ihre Zusammenhänge mit einer späteren MS hin untersuchte Manifestationsform ist die ON. Follow-up-Studien berichten hier von einer Konversionsrate in eine CDMS bei 10 bis 85% der Patienten.^{36,48,75,81} Bei einem das Rückenmark betreffenden CIS liegt dieser Anteil zwischen 41 und 61% und bei Befall des Hirnstammes zwischen 51 und 60%.⁷⁵ Die teilweise breite Spanne der Studiendaten könnte durch die unterschiedlichen MS-Prävalenzen in den Bevölkerungsgruppen sowie unterschiedlich lange Verlaufsbeobachtungszeiten erklärt werden. Generell ist aber in Ländern mit einer hohen CIS-Prävalenz auch die Konversionsrate nach einer ON als hoch einzuschätzen. Neben der Ethnizität (nicht-weiß), gibt es weitere klinische Merkmale, die mit einem höheren Risiko für weitere Rezidive innerhalb einer Folgezeit von bis zu 2 Jahren assoziiert sind. Dazu zählen junges Alter und zu gewissem Grade multifokale Symptome.⁷⁵ Da nur 30 bis 70% der CIS-Patienten eine CDMS entwickeln³⁷, andererseits aber eine frühe Therapie mit krankheitsmodifizierenden Mitteln (DMAs) den Ausbruch der MS verzögern kann, bedarf es möglichst genauer prognostischer Methoden.⁷⁵ Bislang sind jedoch nur Faktoren bekannt, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass sich aus einem CIS eine Multiple Sklerose entwickelt (siehe auch Tabelle 2). So spricht für ein erhöhtes Risiko ein CIS, das sich mit Symptomen einer motorischen Beteiligung zeigt, im Gegensatz zu sensorischen Symptomen wie Taubheit, Kribbeln oder visueller Beeinträchtigung.³⁷ Bei Betrachtung technischer Untersuchungen aus der MS-Diagnostik lässt sich feststellen, dass Patienten mit positiven Markern im Liquor (sogenannte oligoklonale Banden) und Abnormitäten im ersten MRT-Scan (mindestens zwei nach Barkhof erfüllte Kriterien) eher eine MS entwickeln als CIS-Patienten, die keines der beiden oder auch nur eines der genannten Kriterien erfüllen.¹⁰² Vor allem das Ausmaß der Läsionslast in der weißen Hirnsubstanz korreliert mit dem Risiko eine CDMS zu entwickeln.¹⁰³ Ferner gilt die Kombination einer akuten ON und MRT-Abnormitäten nach der Optic Neuritis Study Group³⁶ als starker Prädiktor für das MS-Risiko innerhalb von 15 Jahren. Bei unauffälligem MRT entwickelten 25% der Patienten während der Nachbeobachtungszeit eine MS, verglichen mit 72% bei einer oder mehreren Läsionen.³⁶ Hinsichtlich der Lokalisation der Läsionen konnten Giorgio et al.¹⁰³ jüngst in einer Studie zeigen, dass vor allem Läsionen in

Regionen, durch die Fasern motorischer und sensorischer Funktion ziehen (Corpus callosum, Radiatio optica, Fasciculus occipitofrontalis inferior, Corona radiata, Cingulum), mit einem erhöhten Risiko für kurzfristige weitere klinische Episoden assoziiert sind. Sombekke et al.¹⁰⁴ sprechen zudem von einem deutlich erhöhten Konversionsrisiko bei Vorliegen spinaler Läsionen im MRT. Zwar sind diese Läsionen seit 2001 in den McDonald-Kriterien enthalten, dennoch wird bei CIS-Patienten mit primär cerebraler Symptomatik nicht selten auf eine spinale Bildgebung verzichtet. Da eine asymptomatische Beteiligung des Rückenmarks bei den Betroffenen jedoch häufig zu finden ist, empfehlen die Autoren die Durchführung eines spinalen MRTs auch bei CIS-Patienten ohne spinale Symptome und Nichterfüllen der McDonald-MRT-Kriterien. Di Pauli et al.¹⁰⁵ konnten zudem nachweisen, dass Nikotinabusus die Konversionsrate fördert (nach 36 Monaten entwickelten 75% der Raucher, aber nur 51% der Nichtraucher aus ihrer CIS-Kohorte eine CDMS). Letztlich geht auch eine kognitive Einschränkung der Erkrankten mit einem höheren Übergangsrisiko in eine CDMS einher. Vor allem in fortgeschrittenen MS-Stadien ist ein kognitives Defizit eine bekannte Folgeerscheinung, aber auch bei 20 bis 30% der CIS-Patienten lassen sich Einbußen (z.B. im Stroop-Test, Rao's Testbatterie) feststellen.¹⁰⁶

Tabelle 2: Erhöhtes Risiko für eine Konversion in eine CDMS
Motorische Symptome ³⁵
Mehrere Läsionen im MRT, vor allem in weißer Substanz ³⁶
Spinale Läsionen im MRT ¹⁰⁴
Akute Optikusneuritis kombiniert mit typischen MRT-Läsionen im Marklager des Gehirns ³⁶
Läsionen in Faserverläufen der Motorik und nahe des Corpus callosum ¹⁰³
Läsionen in Corpus callosum, Radiatio optica, Fasciculus occipitofrontalis inferior, Corona radiata ¹⁰⁷
Positive MRT-Kriterien einer örtlichen Disseminierung (nach Barkhof ⁸⁷) ¹⁰⁷
Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor ¹⁰²
Niedrige Serumkonzentration an 25-Hydroxyvitamin D ¹⁰⁸
Nikotinabusus ¹⁰⁵
Kognitive Einbußen (nach Rao's Testbatterie sowie Stroop-Test) ¹⁰⁶

Vorläufige Vermutungen, dass spezifische Myelin- oder α -Glukose-IgM-Antikörper im Serum von Patienten eine frühe Konversion (von CIS zu CDMS) vorhersagen könnten, konnten nicht bestätigt werden.^{109,110} Mit Blick auf genetische Untersuchungen gibt es bereits vielversprechende Ergebnisse wie die Konversions-Risikofaktor HLA-DRB1*1501 oder den TOB-1-Polymorphismus, jedoch spielen diese Prädiktoren bislang in der klinischen Routine keine Rolle.¹¹¹

1.2.2 Diagnostik

Wie aus der Klinik des CIS deutlich wird, handelt es sich hierbei eher um eine MS-Frühform als um eine eigene Krankheitsentität. Dementsprechend ist das diagnostische Prozedere im Wesentlichen mit dem anderer MS-Stadien identisch. Über eine genaue Anamnese, MRT- und paraklinische Diagnostik (oligoklonale Banden im Liquor) wird überprüft, ob sich die Erkrankung anhand der McDonald-Kriterien bereits als klinische MS definieren lässt. Zusätzlich müssen entsprechend der klinischen Manifestation Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Hierzu zählen vor allem andere idiopathische, entzündlich demyelinisierende ZNS-Erkrankungen wie die akute disseminierte Enzephalomyelitis, die transverse Myelitis oder die Neuromyelitis optica.¹¹² Aber auch nichtidiopathische, entzündliche, autoimmune oder infektiöse Erkrankungen mit Befall des ZNS (Sarkoidose, Sjögren-Syndrom, Morbus Behçet, Lupus erythematoses, Susac-Syndrom etc.) sowie nichtentzündliche ZNS-Erkrankungen (Ischämie, Blutungen, Kompressionen etc.) kommen differentialdiagnostisch in Frage.^{35,37,92} Mit Blick auf die häufigsten klinischen Manifestationen des CIS erfordert - neben Läsionen des Rückenmarks und des Hirnstamm - vor allem die ON die umfassendste differentialdiagnostische Abgrenzung. Hier kommen neben seltenen autoimmunen (Neuromyelitis optica / Devic-Syndrom, systemischer Lupus erythematoses, Sarkoidose etc.) oder paraneoplastischen Formen auch eine Reihe von typischen ophthalmologischen Krankheitsbildern in Betracht (Zentralarterienverschluss, posteriorer Skleritis, Makulopathien etc.).⁹² Eine intensive ophthalmologische Untersuchung (Fundoskopie, OCT, Fluoreszenzangiographie etc.) kann hier weiterhelfen. Da wie bereits beschrieben auch im frühen CIS-Stadium kognitive Defizite auftreten können, empfiehlt es sich ebenfalls eine neuropsychologische Testbatterie (z.B. Symbol Digit Modalities Test, California Verbal Learning Test oder Brief Visuospatial Memory Test) in die Diagnostik zu integrieren.^{92,113}

1.2.3 Prophylaxe und Therapie

Viele Episoden des CIS zeigen einen milden Krankheitsverlauf und klingen auch ohne therapeutische Intervention wieder ab. Bei gewissen Symptomen ist eine Behandlung jedoch indiziert. Dazu zählen unter anderem ein schwerer Sehverlust, eine schmerzhafte ON sowie ausgeprägte Störungen der Motorik, Ataxie oder Schwindel durch Rückenmarks- und Hirnstammsyndrome.⁷⁵ Der progressive Charakter der MS und das Ausmaß des subklinischen Schadens bereits nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis, legen den Nutzen einer immunmodulatorischen Therapie - die Unterbrechung der Kaskade, die zu einem irreversiblen axonalen Schaden führt - nahe.¹¹⁴ Dennoch ist die Studienlage, auch aufgrund der bereits aufgeführten wagen Prognosefaktoren, kontrovers. Auf der einen Seite gibt es viele Studien, die einer frühen Behandlung ein Benefit zusprechen.^{45,110,114,115} Dies gilt vor allem für die beiden Medikamente Interferon Beta (IFN β) und Glatirameracetat (GA). Diese IMTs verzögern den Zeitraum bis zu einem weiteren Rückfall, das heißt bis zu einer CDMS sowie das Auftreten von MRT-Läsionen im Gehirn.^{75,82,116} Eine einmalige wöchentliche Gabe von 30 μ g IFN β intramuskulär oder 22 μ g subkutan, konnte im Vergleich mit der Placebogruppe die MS-Konversionsrate auf 2 Jahre gesehen um mehr als 10% reduzieren (i.m. = 13%, s.c. = 15%).^{114,115} Penner et al. konnten aus den 5-Jahres-Ergebnissen der BENEFIT-Studie (*BETAferon in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment*), die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer IFN β -1b-Therapie (alle 2 Tage 250 μ g s.c.) bei 468 CIS-Patienten untersuchte, zeigen, dass das Medikament nicht nur einen günstigen Effekt auf die Krankheitsaktivität, sondern auch auf die kognitive Leistung aufwies, die anhand des PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) bestimmt worden war.¹¹⁷ Die PreCISe-Studie (*Early Glatiramer Acetate Treatment in Delaying Conversion to CDMS in Subjects Presenting with a Clinically Isolated Syndrome*), durchgeführt in 16 Ländern an insgesamt 481 Patienten mit CIS, zeigte bei einer Glatiramertherapie (36 Monate, 20 mg/d) eine Risikoreduzierung eine CDMS zu entwickeln von 45% im Vergleich zur Placeboeinnahme sowie eine Verzögerung dieser Konversion bei einem Viertel der Patienten um 115% (722 Tage für GA, 336 Tage für Placebo). Die aufgetretenen Nebenwirkungen beschränkten sich dabei auf lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Autoren kommen für GA auf eine Number needed to treat (NNT) von 5.8 und eine Behandlungsdauer von 5 Jahren, um einen Patienten von der Konversion zu bewahren.^{41,118} Im Einklang dazu gab bereits 2009 die Assoziation britischer Neurologen in ihren Richtlinien Empfehlungen für eine frühe Behandlung mit IFN β und GA aus, sobald der MRT-Befund für eine sehr wahrscheinliche MS-Konversion spricht.¹¹⁹ Hinsichtlich der Dosis fehlen

aber noch genaue Ergebnisse aus Langzeitstudien. Die Multicenterstudie REFLEX (*REbif FLEXible dosing in early MS*) verglich bei Probanden mit einem einmaligen MS-verdächtigen Symptom und mindestens zwei subklinischen MRT-Läsionen, eine dreimalige versus einer einmaligen Einnahme von IFN β -1a (44 μ g) über 24 Monaten. Zwar konnte für die höher dosierte Therapie eine signifikant niedrigere kumulative Inzidenz einer MS (McDonald-Kriterien) festgestellt werden (62.5% zu 75.5%), es lassen sich aber aus diesen Kurzzeiteffekten in Bezug auf Nebenwirkungen und eine spätere Krankheitsaktivität keine klaren Empfehlungen geben.¹¹⁸ Bunyan und Pittock¹²⁰ entgegnet andererseits, dass laut ihren Ergebnissen 80% der CIS-Patienten mit einem unauffälligen Baseline-MRT keine weiteren demyelinisierenden Episoden in der Nachbeobachtung über 20 Jahre zu erwarten hätten und dass fast der Hälfte der restlichen 20% nur eine milde MS-Verlaufsform bevorsteht. Weiterhin bemängeln sie, dass die Mehrzahl in Frage kommender Studien den Fokus zwar auf Schubrate und Aktivitätsmarker (MRT-Veränderungen) legten, den für das Wohlbefinden der Patienten aber entscheidenden Grad der Behinderung unberücksichtigt ließen. So kommen die Forscher in einer eigenen Arbeit auf eine NNT von 12 Patienten, die man mit DMAs behandeln muss, um bei einem von diesen eine Verschlechterung im EDSS von einem oder mehr Punkten zu verhindern und lehnen daher für die Inkaufnahme der Nebenwirkungen und darüber hinaus der extrem hohen Kosten (800 000 \$ pro QUALY) eine prophylaktische Therapie bei CIS-Patienten ab.¹²⁰ Mit Blick auf die vielen Therapieoptionen der Multiplen Sklerose ist das medizinische Interesse groß, einen Biomarker zu entwickeln, der mit einem gewissen Grad an Aussagekraft, Informationen über den frühen Verlauf der MS respektive des CIS liefert.¹¹⁰ Die OCT könnte in naher Zukunft dabei helfen, eine progressive Schädigung der Retina im Sinne einer subklinischen Krankheitsaktivität zu detektieren und so die Entscheidung hinsichtlich des Beginns einer immunmodulatorischen Basistherapie oder einer Eskalationstherapie zu standardisieren.¹²¹

1.3 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die Multiple Sklerose zeichnet sich, wie eingangs beschrieben, durch eine Demyelinisierung aus, die sich in einer Abnahme der axonalen Erregungsübertragung zuspitzt. Der Untergang der Axone und Neuronen scheint dabei Hand in Hand zu gehen und ist wohl der bestimmende pathologische Prozess für eine bleibende Behinderung durch die Erkrankung.^{11,122} Um diese Neurodegeneration zu visualisieren und besser zu verstehen, eignet sich die Retina des menschlichen Auges in mehrfacher Hinsicht. Einerseits ist der vordere Teil der Sehbahn ein

häufiges Ziel des Krankheitsgeschehens. Bis zu 20% der MS-Patienten leiden unter perivaskulären Entzündungen (Periphlebitis), vermutlich als Folge eines Blut-Retina-Schrankendefektes¹²³, und bei beinahe jedem Erkrankten finden sich in Post-Mortem-Analysen für diese Erkrankung spezifische Veränderungen an Retina und Nervus opticus.^{11,22} Andererseits stellt sie durch ihren histologischen Aufbau eine Besonderheit im ZNS dar. So finden sich in der innersten Schicht der Retina, der sogenannten retinalen Nervenfaserschicht (RNFL), fast ausschließlich ZNS-Axone der Ganglienzellneuronen, jedoch ohne isolierende Myelinhüllen. Die Myelinisierung beginnt erst knapp hinter dem Bulbus, auf Höhe der Lamina cribrosa.⁹¹ Veränderungen der Dicke dieser Schicht geben somit direkt Auskunft über die Integrität der Axone unabhängig von strukturellen Störeffekten durch die Myelindegeneration. Damit ermöglicht die Retina die Untersuchung der axonalen Pathogenese bereits in einem Abschnitt, der sonst fast immer im retrobulbären und damit myelinisierten Teil des Nervus opticus lokalisiert ist.¹¹ Technisch eignet sich hierzu besonders die optische Kohärenztomographie. Als standardisierte Schnittbildanalyse ermöglicht sie auf kostengünstige, schnelle und schonende Weise ein Monitoring von Makula, Papille und peripapillären Retinaschichten in Echtzeit und mit beinahe histologischer Auflösung.¹ Seit ihrer Erfindung 1991 am Massachusetts Institute of Technology und ihrer Anwendung in der klinischen Routine seit 1995 hat sie sich mittlerweile zu einem leistungsstarken und auch in der Forschung viel gefragten Bildgebungsverfahren entwickelt.¹²⁴ Physikalisch nutzt das Verfahren, ähnlich wie die akustische Sonographie, die Eigenschaft der Reflexion von Materialien mit unterschiedlichen Brechungsindizes. Dabei beruht es auf der Technik der Weißlichtinterferometrie. Ein Lichtstrahl, meist aus einer superluminiszenten Diode (SLD), mit einer Kohärenzlänge im nahen Infrarotbereich um 840 nm wird in einen Referenz- und einen Probenstrahl gespalten. Letzterer dringt in das zu untersuchende Gewebe (Auge) ein und wird von dortigen Strukturen gestreut und in kleinem Maße auch reflektiert. Der Referenzstrahl wird ohne Streuung nach einer variablen Strecke an einem Spiegel reflektiert. Ein Interferometer (nach Michelson) detektiert beide reflektierten Strahlen und überlagert diese. Das entstehende Interferenzmuster ergibt sich aus Ort, Amplitude und Reflektivität der Streustellen im Gewebe. Aus diesen Informationen lässt sich ein axiales Tiefenstreuprofil, der sogenannte A-Scan rekonstruieren, dessen Auflösung von der Bandbreite der verwendeten Lichtquelle abhängig ist. Wird nun die Position des Spiegels und damit die Strecke des Referenzstrahles sukzessive verändert, kann das Gewebe longitudinal Stück für Stück in Mikrometerauflösung sichtbar gemacht werden. Mittels transversaler Ablenkung des Probenstrahles lässt sich aus der Sequenz benachbarter A-Scans schließlich ein B-Scan kombinieren, das heißt ein dreidimensionales Bild des Untersuchungsmaterials. Die optische

Kohärenztomographie ist dadurch in der Lage, die histologischen Schichten der Retina zu identifizieren und in hoher Auflösung, Schärfe und Reproduzierbarkeit abzubilden.^{1,31,91,124} Im klinischen Einsatz könnten damit Prozesse der Neurodegeneration, Neuroprotektion und gegebenenfalls auch der Neurorestoration visualisiert und Veränderungen in der retinalen Integrität potentiell zu einem zuverlässigen und quantifizierbaren Paradigma strukturellen und funktionellen ZNS-Schadens werden.^{12,33,49,125} In jüngsten Studien konnte mittels OCT-Verfahren auch eine Schädigung tieferer retinaler Schichten, wie der GCL, der IPL sowie der inneren Körnerschicht (INL) festgestellt werden.^{34,123} Veränderungen der anatomischen Integrität der Retina lassen auch eine Beeinflussung der visuellen Funktion erwarten. Vor allem nach dem Akutereignis einer Optikusneuritis zeigen die Betroffenen klinisch Schwächen ihrer visuellen Leistung.⁶ Aber auch bei fast 80% der MS-Patienten ohne subjektive visuelle Symptome oder positiver ON-Anamnese manifestieren sich subklinische Veränderungen der visuellen Funktion.³¹ Nachdem diese aus einem Zusammenspiel zwischen vorderer und hinterer Sehbahn sowie durch subjektive Faktoren (z.B. Fatigue, Stress, Infektion etc.) bestimmt wird, ist eine spezifische retinale Bildgebung wichtig, um eine zuverlässige und reproduzierbare Quantifizierung des neuronalen (Ganglienzellen) und axonalen (RNFL-Fasern) Schadens zu erhalten, die mit dem Funktionsverlust in Korrelation gesetzt werden kann.^{6,123} In der vorliegenden Studie wurde dahingehend eine Abnahme retinaler Schichtdicken bei CIS-Patienten mit der Leistung des Kontrastsehens verglichen.

1.4 Kontrastsehen

Das Kontrastsehen ist eine der wesentlichen Leistungen des menschlichen Sehvermögens. Es wird durch die Kontrastempfindlichkeit (KE), sprich die visuelle Sensitivität für Konturen mit variierender Breite (sog. Ortsfrequenz) bestimmt. Histologisch beruht sie im Wesentlichen auf der antagonistischen Interaktion von Signalen benachbarter Photorezeptoren und Bipolarzellen im Zusammenspiel mit Querneuronen aus Amakrin- und Horizontalzellen. Werden periphere Photorezeptoren belichtet, kommt es zur Hyperpolarisation nachgeschalteter Horizontalzellen, die via lateraler Inhibition Photorezeptoren im Zentrum depolarisieren und so eine Kontrastverstärkung induzieren. Dieser Mechanismus wird als Zentrum/Umfeld-Antagonismus bezeichnet und bildet die Basis des Kontrastsehens. Zudem existiert für jede rezeptive Feldgröße (Sinnesrezeptoren plus nachgeschaltetes Neuron) eine optimale Ortsfrequenz, bei der Helligkeitsunterschiede mit höchster Sensitivität wahrgenommen werden.¹²⁶ Durch neuronale

Pathologien (Glaukom, ON, etc.) oder optische Ursachen (Aberrationen, Streuung, etc.) kann es zu Einbußen der KE kommen.¹²⁶ Typische Störungsmuster wie Abnahmen in einem bestimmten räumlichen Frequenzbereich sind eher selten. Entsprechend der Abnahme der KE ist meistens auch die Leseschärfe mitbetroffen, wohingegen die Sehschärfe für Einzelzeichen seltener betroffen zu sein scheint. Eine Ausnahme bilden hier an MS erkrankte Patienten, bei denen eine noch gut erhaltene Sehschärfe bereits von einer deutlichen KE-Reduzierung, vor allem für niedrige bis mittlere Frequenzen, begleitet sein kann.²⁹ Sehstörungen sind grundsätzlich eine häufige Manifestation der Multiplen Sklerose. Die akute demyelinisierende ON mit plötzlicher Beeinträchtigung der Sehschärfe, Schmerzen bei Augenmobilität, Gesichtsausfällen, verzögerten VEP und geschwollenem N. opticus ist das wohl bekannteste ophthalmologische Krankheitszeichen der MS. Es betrifft circa 15 bis 20% der Patienten zu Beginn der Erkrankung und weitere 50% im zeitlichen Verlauf.³¹ Aber auch ohne ON bemerken viele Erkrankte eine Abnahme der Sehschärfe und damit Beeinflussung ihrer Lebensqualität (QoL).^{25,27,31,127} Histologische Untersuchungen der vorderen Sehbahn von MS-Patienten legen nahe, dass es bei allen Betroffenen im Laufe der Erkrankung zur Schädigung des Nervus und Tractus opticus kommt.²² Zur Quantifizierung der Funktion des N. opticus existieren neben der elektrophysiologischen Messung der VEPs verschiedene klinische Testmethoden.¹⁴ Die etablierten Sehtests wie der Snellen- oder E-Haken-Test prüfen die Kontrastsensitivität für hohe Ortsfrequenzen (großer Zwischenraum im Sinusgitter, siehe Abbildung 1). Sie gelten jedoch für eine genaue Überprüfung der visuellen Einbußen bei MS Patienten als unzureichend.^{29,30} Als sensitiver gelten Tests unter Niedrigkontrastbedingungen (im Englischen „low-contrast charts“) wie beispielsweise der Pelli-Robson oder der am häufigsten genutzte Sloan-Test. Dabei wird die minimale Größe noch erkannter Buchstaben mit unterschiedlichen Kontraststufen gemessen. Die Ergebnisse der Niedrigkontrasttestung korrelieren gut mit strukturellen Biomarkern des neuroaxonalen Verlustes wie der RNFL-Dicke und des Makulavolumens aus OCT-Messungen sowie mit MRT-Veränderungen einer Gehirnatrophie und letztlich auch mit dem Grad der Behinderung.²⁸ Im Umkehrschluss eignen sich die Tests auch als sensitive Indikatoren für Effekte einer immunmodulierenden Therapie bei der MS.^{11,31} In der vorliegenden Arbeit wurde die KE mit Hilfe des Functional Acuity Contrast Testing (FACT, Stereo Optical Chicago) für unterschiedliche Ortsfrequenzen und abnehmendem Hell-Dunkel-Kontrast gemessen.¹²⁸ Papptafeln mit einem Sinusgittermuster in 3 Orientierungen (senkrecht, nach links oder rechts geneigt) müssen dabei vom Probanden in abnehmender Kontraststärke richtig erkannt werden. Das Sinusgitter entsteht dabei durch Verwendung eines Leuchtdichteprofiles mit einem

sinusförmigen Verlauf von maximaler zu minimaler Dichte (siehe Abbildung 1). Das kontrastärmste noch richtig erfasste Gitter definiert die KE.¹²⁶

1.5 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, bei Patienten mit diagnostiziertem CIS die retinale Degeneration mittels OCT zu quantifizieren und zu überprüfen, ob eine frühe Schädigung der Retinaarchitektur bereits Auswirkungen auf die Kontrastempfindlichkeit hat.

2 Methodik

2.1 Probandenrekrutierung

Die für die vorliegende Studie verwendeten Daten wurden aus dem Probandenkollektiv der folgenden Hauptstudie entnommen:

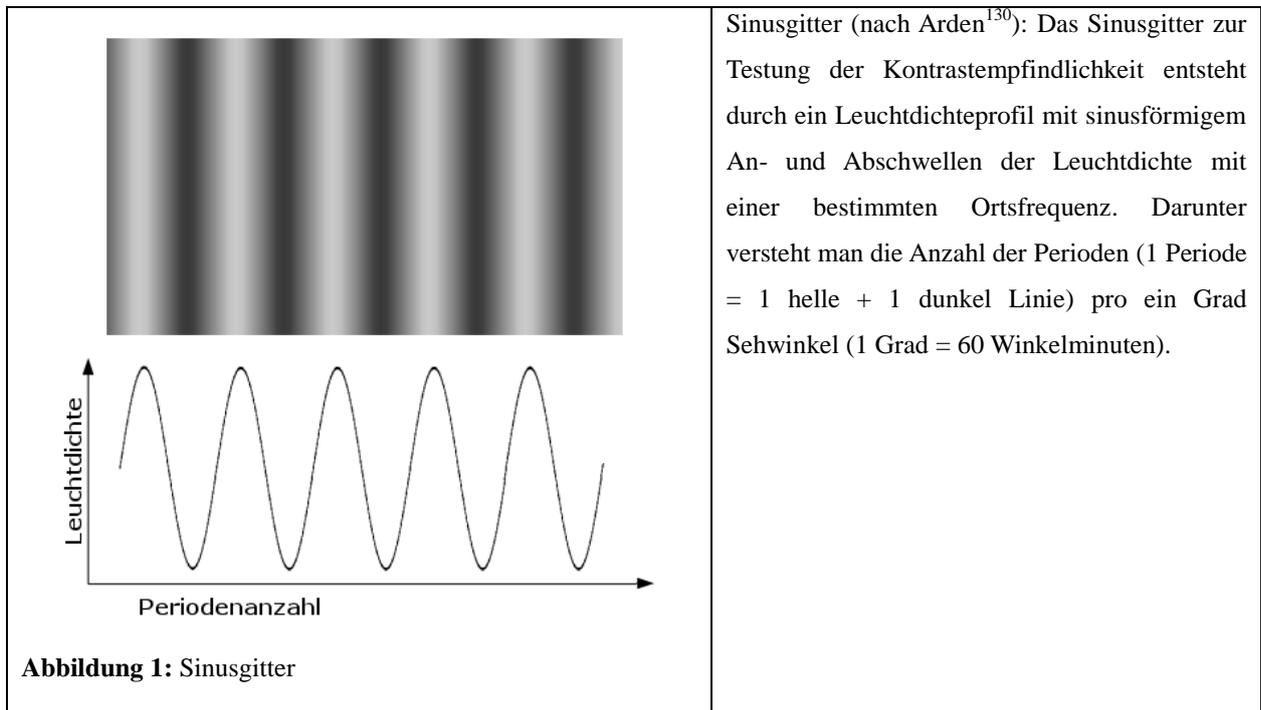
Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome.
Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, et al.³⁴

Die Studienteilnehmer dieser Studie wurden am NeuroCure Clinical Research Center der Universitätsmedizin Berlin sowie der Universitätsmedizin Düsseldorf prospektiv ausgewählt. Dabei galt die klinische (ON) oder paraklinische (MRT, VEP, LP) Diagnose eines CIS hinweisend auf eine MS und nach Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen als Einschlusskriterium. Die Altersspanne betrug 18 bis 65 Jahre. Der Grad der neurologischen Behinderung wurde mittels EDSS gemessen. Die Diagnose einer ON musste von einem behandelnden Arzt gestellt werden und wurde anhand medizinischer Dokumentation überprüft. Patienten mit einer Fehlsichtigkeit von ± 5.0 Dioptrien oder anderweitigen, die OCT-Messung beeinflussenden Veränderungen des optischen Apparates (Glaukom, Retinaerkrankungen, Diabetes Mellitus, chirurgische Eingriffe), wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Als weiteres Ausschlusskriterium galt eine Kortisontherapie innerhalb eines Zeitraums von 30 Tagen vor OCT-Untersuchung. Die Kontrollgruppe aus gesunden Probanden wurde anhand Geschlecht und Alter auf die MS-Gruppe abgestimmt (± 3 Jahre) und aus Patientenangehörigen, medizinischem Personal oder anderen Freiwilligen rekrutiert. Die zugrundeliegende Studie wurde durch das örtliche Ethikkomitee und von allen Teilnehmern durch eine schriftliche Zustimmung genehmigt.

2.2 Kontrastempfindlichkeit (KE)

Um die morphologischen Parameter des axonalen Schadens aus den OCT-Messungen mit funktionellen assoziieren zu können, wurde die KE der Studienteilnehmer mittels Functional Acuity Contrast Testing (FACT)¹²⁹ gemessen. Dieser Test untersucht die Fähigkeit des Patienten, Sinusgittermuster (siehe Abbildung 1), bestehend aus einer periodisch an- und abschwelldenden Leuchtdichte, unter verschiedenen Lichtbedingungen zu erkennen. Dabei variieren Kontrast und

Liniendichte - letztere wird auch als Ortsfrequenz (OF) bezeichnet - sodass auf diese Weise alltägliche Anforderungen des Kontrastsehen nachgestellt werden.³²



Der FACT wurde von geschultem Personal mit dem Optec 6500 P (Stereo Optical, Chicago, Illinois) an den Probanden binokular und mit bester optischer Korrektur unter verschiedenen Umfeld-Leuchtdichten (Einheit Candela pro Quadratmeter - cd/m^2) durchgeführt. Um Alltagsanforderungen nachzustellen, wurden die Messungen unter photopischen (Tageslicht mit einer Lichtstärke von $85 \text{ cd}/\text{m}^2$) und mesopischen Bedingungen (Nachtlicht mit einer Lichtstärke von $3 \text{ cd}/\text{m}^2$) ohne Zuschaltung eines Blendlichtes durchgeführt. Den Probanden wurden Sinusgittertafeln verschiedener Kontraststufen mit den fünf unterschiedlichen OF 1.5, 3, 6, 12 und 18 cpd (cycles per degree; entspricht der Anzahl der Hell-Dunkel-Perioden pro Sehwinkelgrad) vorgelegt. Bei den verwendeten tabellarischen Tafeln nahm die OF von oben nach unten zu und der Kontrast in 0.15 log Schritten von links nach rechts hin ab. Die Ergebnisse wurden anschließend in einem logarithmischen Diagramm als log contrast sensitivity eingetragen (siehe Abbildung 2). Die KE wurde durch die niedrigste Kontrastschwelle bestimmt, bei der der Proband die Ausrichtung der Gitter (senkrecht, nach links oder rechts geneigt) noch richtig erkannte. Je niedriger der noch richtig erkannte Kontrastwert, umso höher ist folglich die KE. Der Test begann monokular mit der niedrigsten OF und nacheinander mit den neun Kontrastwerten für die fünf photopischen und mesopischen OF. Es wurden keine Blendeffekte erzeugt und die Standards folgten den Vorgaben des American National Standards Institute.¹²⁹

Die absolute Untersuchungszeit für beide Augen in der monokularen Testung lag im Durchschnitt unter 10min.

2.3 Area Under the Curve (AUC)

Da es in klinischen Tests schwierig ist, die KE für jede einzelne OF zu berechnen, wurde der FACT, wie in Vergleichsstudien^{26,32,131}, mittels Area Under the Log Contrast Sensitivity Function (AULCSF) ausgewertet. Dabei kombiniert die AUC die Messwerte der KE mit allen OF in einem Parameter und ist dadurch gegenüber Boden- oder Deckeneffekten (ein Unter- oder Überschreiten des Messbereichs) resistenter. Im Vergleich mit der Messung einzelner KE-Werte gilt dieses Verfahren ebenfalls als valide, zeichnet sich aber zusätzlich durch eine höhere Sensitivität und Spezifität aus.³² Die Berechnung der AUC wurde, wie von Applegate et al.¹³¹ beschrieben, als Fläche unter der Logarithmusfunktion der Kontrastsensitivität (AULCSF) angewandt und mit der Statistiksoftware R 2.10.1 durchgeführt. Die OF (1.5, 3, 6, 12 und 18 cpd) sowie die KE für jede OF wurden in logarithmische Ausdrücke (Basis 10) umgewandelt. Um die Datenpunkte bestmöglich mit einer mathematischen Modellfunktion zu beschreiben, wurde eine Kurvenanpassung mittels Minimierung der Summe der Abstandsquadrate (Least-Squares-Verfahren) durchgeführt. Die Fläche unter der Kurve wurde anschließend mittels Polynomfunktion dritten Grades berechnet. Die AUC entsprach somit der Fläche unter der Kurve innerhalb der kleinsten logarithmischen OF, $x_0 = \log_{10}(1.5)$, und der größten, $x_4 = \log_{10}(18)$ (siehe Abbildung 2).³²

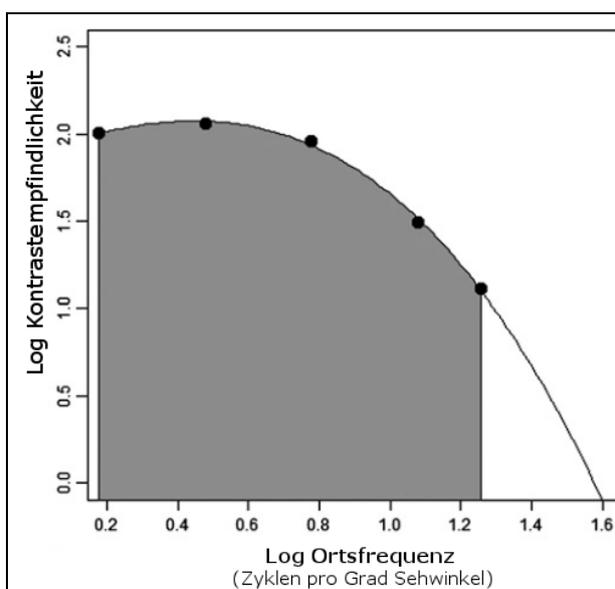


Abbildung 2: AUC nach Bock et al.³²

Berechnung AUC: Die Achsen zeigen in logarithmischer Expression die Messwerte der OF (X-Achse) und der KE (Y-Achse). Die fünf schwarzen Punkte stellen Messpunkte aus dem FACT dar. Die AUC (graue Fläche) wurde unter Verwendung eines Algorithmus als Fläche unter der Kurve mittels Polynomfunktion dritten Grades bestimmt. Die untere Grenze der AUC entspricht dem niedrigsten logarithmischen Wert der OF $x_0 = \log_{10}(1.5)$ und die obere der OF $x_4 = \log_{10}(18)$. Damit beschreibt die AUC in einem Parameter die Leistung unter photopischen oder mesopischen Bedingungen. Je größer die AUC, desto besser das Kontrastsehen.³²

2.4 Spektral-Domänen-Kohärenztomographie (SD-OCT)

Verwendet wurde die optische Spektral-Domänen-Kohärenztomographie, kurz SD-OCT, der Firma Heidelberg Engineering (Heidelberg Spectralis® SD-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland). Erfahrene Anwender führten die Messung an nichtdilatierten Augen durch. Jeder Scan wurde anschließend nochmals auf ein korrekt gelegtes Zentrum sowie auf eine ausreichende Bildqualität überprüft. Scans mit ungenügendem Rauschabstand wurden wiederholt, bis eine gute Bildqualität erreicht wurde. Das Makulavolumen wurde mit einem speziellen Scan gemessen: 61 vertikale B-Scans (jeder bestehend aus 768 A-Scans, ART = 13 Frames) mit einem die Fovea fokussierenden Scanwinkel von $30^\circ \times 25^\circ$. Unter Verwendung dieses Scans wurden die Dicken der intraretinalen Schichten sowie das TMV in mm^3 bestimmt. Letzteres wurde innerhalb eines Zylinders mit 6 mm Durchmesser erfasst (siehe Abbildung 3). Die intraretinale Schichtanalyse erfolgte anhand einer Aufteilung in Anlehnung an die Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)¹³² in einen Zylinder von 3 (innere Retinaregion) und 6 mm (äußere Retinaregion) Durchmesser (siehe Abbildung 4).

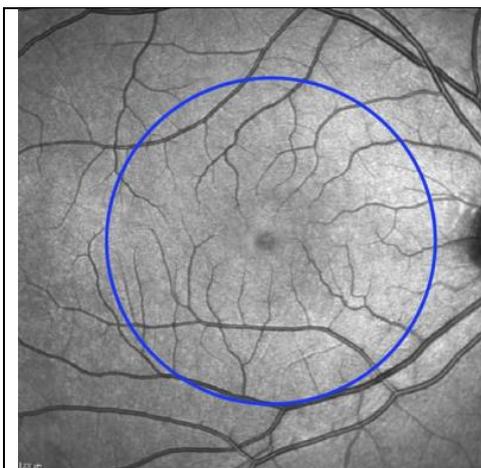


Abbildung 3: Makulavolumenscan

Zylinder um Fovea centralis mit 6 mm Durchmesser

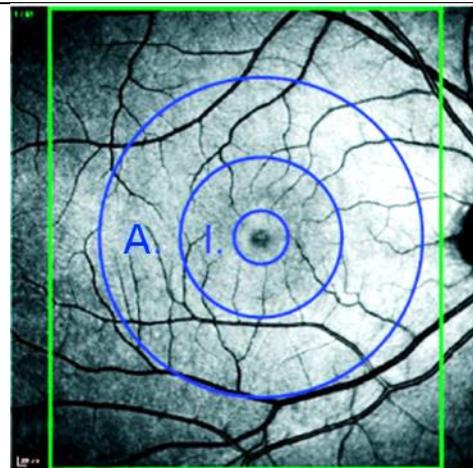


Abbildung 4: Intraretinale Schichtanalyse

Abkürzungen: A = Außen, I = Innen

Diese Einteilung berücksichtigt den histologischen Aufbau der Retina, da die innere Makularegion eine größere GCL-Neuronendichte (34% der absoluten Retina) sowie eine geringere RNFL-Axonendichte im Vergleich zur äußeren Region enthält.¹⁶

2.5 Segmentierung intraretinaler Schichten

Die Firma Heidelberg Engineering stellte die beta-Version einer Software (Spectralis software version 5.5.0.5, Eye Explorer Software 1.7.0.0) mit einem Algorithmus zur Segmentierung mehrerer Schichten (multilayer segmentation algorithm) zur Verfügung. Diese Multilayeranalyse wurde für insgesamt 13 Scans angewandt, bestehend aus einem zentralen Fovea-B-Scan sowie jeweils 6 B-Scans in nasaler und temporaler Richtung im Abstand von circa 500 µm. Damit wurde eine Fläche analysiert, die im Wesentlichen den inneren und äußeren Bereich der Retina gemäß der obigen Definition abdeckt (siehe Abbildung 4). Da es durch anatomische Besonderheiten wie beispielsweise retinale Gefäßverläufe im Scanbereich oder ungenügende Scanqualität vereinzelt zu irrtümlicher Interpretation der retinalen Schichtverläufe durch die Software kam, wurden die Scans von einem erfahrenen Prüfer in einem verblindeten Verfahren kontrolliert und bei Bedarf manuell korrigiert. Nach diesem Verfahren wurden die vier innersten Netzhautschichten (RNFL, GCL, IPL, INL) untersucht.

2.6 Statistische Analyse

Für die vergleichende Analyse der OCT und Kontrastboxergebnisse wurde die Gruppe der gesunden Probanden (Healthy Controls, HC) so gebildet, dass sie den Patienten der CIS und NON CIS-Gruppe nach Geschlecht und Alter übereinstimmend zugeordnet werden konnten. Folgende statistische Berechnungen und Verfahren wurden angewandt: Mittels Generalized Estimation Equation (GEE) wurden die Ergebnisse innerhalb der Studiengruppen (HC, CIS NON, CIS ON) unter Verwendung der Kovarianzen Alter und Geschlecht verglichen. Als Regressionsmodell für Längsschnittdaten berücksichtigt die GEE hierbei Effekte, die aus Unterschieden zwischen beiden Augen eines jeden Probanden entstehen können (sogenannte „inter-eye/intra-patient dependencies“). Die gemessenen Unterschiede der CIS-Patienten im Vergleich mit den HC wurde mittels Pearsons' χ^2 -Test (Chi-squared) auf das Geschlecht und mittels Mann-Whitney U Test auf das Alter hin analysiert. Um die OCT- und Kontrastboxdaten zu vergleichen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman für das TMV sowie für die Studiengruppen (HC, CIS NON und CIS ON) jeweils mit den AULCSF-Ergebnissen für photopisches und mesopisches Sehen berechnet. Mittels des gleichen statistischen Verfahrens wurde der Zusammenhang zwischen den einzelnen Retinaschichten (innen + außen) und den Kontrastwerten überprüft. Die statistische Analyse wurde mit PASW 20 (SPSS, IBM

Corporation, Somers, New York, USA) durchgeführt. Für alle Berechnungen wurde die statistische Signifikanz bei $P < 0.05$ definiert.

3 Ergebnisbeschreibung

3.1 Kohortenbeschreibung

Es wurden die Daten von insgesamt 65 Probanden der Charité Universitätsmedizin Berlin für die Studie verwendet. Von diesen konnten insgesamt 126 Augenscans verwendet werden. Darunter befanden sich 68 Scans gesunder Probanden (HC), 49 Scans mit einem CIS-Stadium ohne Optikusneuritis (CIS NON) sowie 9 CIS-Augen mit nachgewiesener Optikusneuritis (CIS ON) in der Krankengeschichte. Die Scans zweier Augen mussten aufgrund einer akuten ON ausgeschlossen werden sowie zwei weitere Scans, die aufgrund von Bildartefakten die Qualitätskriterien nicht erfüllten. Es konnte zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikante Abhängigkeit festgestellt werden - weder bezüglich des Geschlechts (HC versus CIS NON, χ^2 analysis, $p=0.603$; HC versus CIS ON, χ^2 analysis, $p=0.592$), noch in Bezug auf das Alter (HC versus CIS NON, Mann-Whitney-U-Test, $p=0.783$; HC versus CIS ON, Mann-Whitney-U-Test, $p=0.887$). Die genauen Daten der Kohorte sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 3: Kohortenbeschreibung					
		HC	CIS NON	CIS ON	Gesamt
Probanden	N (Anzahl)	34	31		65
Augen	N (Anzahl)	68	49	9	126
Geschlecht der Probanden	männlich (%)	12 (35)	12 (39)		24
	weiblich (%)	22 (65)	19 (61)		41
Alter (in Jahren)	Durchschnitt (Bereich)	32.97 (19 bis 57)	31.82 (20 bis 57)	32.22 (21 bis 57)	32.34 (21 bis 57)
EDSS	Median (Bereich)		1.21 (0.0 bis 4.0)	0.94 (0.0 bis 2.0)	
Dauer seit EM (in Monaten)	Durchschnitt (Bereich)		3.05 (1 bis 5)	3.22 (2 bis 5)	

Abkürzungen: HC = Healthy Controls; CIS ON = Clinically isolated syndrom mit Optikusneuritis; CIS NON = Clinically isolated syndrom ohne Optikusneuritis; EDSS = Expanded Disability Status Scale; EM = Erstmanifestation. Es konnte kein signifikanter Unterschied der einzelnen Gruppen in Geschlecht (HC vs CIS NON, χ^2 analysis, $p=0.603$; HC vs CIS ON, χ^2 analysis, $p=0.592$) und Alter (HC vs CIS NON, Mann-Whitney-U-Test, $p=0.783$; HC vs CIS ON, Mann-Whitney-U-Test, $p=0.887$) festgestellt werden.

3.2 OCT-Ergebnisse

Im Vergleich zur gematchten Kontrollgruppe (HC) konnte in der CIS ON-Gruppe eine höchst signifikante Abnahme ($P<0.0001$) der RNFL festgestellt werden. Im inneren Messbereich der intraretinalen Schichtanalyse betrug die Dickenabnahme im Mittel $3.89 \mu\text{m}$ sowie $6.45 \mu\text{m}$ im äußeren Messbereich (siehe Abbildungen 3 und 4). Die Ganglien-Zellschicht (GCL) war in diesem Gruppenvergleich um $15.79 \mu\text{m}$ (innen) sowie um $8.62 \mu\text{m}$ (außen) reduziert ($P<0.0001$). Im Vergleich der HC mit der CIS-Gruppe ohne ON zeigte nur die GCL eine signifikante Abnahme von $3.46 \mu\text{m}$ im inneren ($P=0.003$) sowie $2.56 \mu\text{m}$ im äußeren Bereich ($P=0.006$). Hinsichtlich der inneren plexiformen Schicht (IPL) konnte eine Abnahme nur im äußeren Messbereich im Vergleich HC und CIS ON von $30.7 \mu\text{m}$ ($P=0.003$) gemessen werden. Im Gegensatz dazu zeigte die innere Körnerschicht (INL) statt einer Abnahme im HC-CIS ON-Vergleich eine deutliche Dickenzunahme von $8.23 \mu\text{m}$ innen ($P<0.0001$) sowie $1.64 \mu\text{m}$ außen ($P=0.021$).

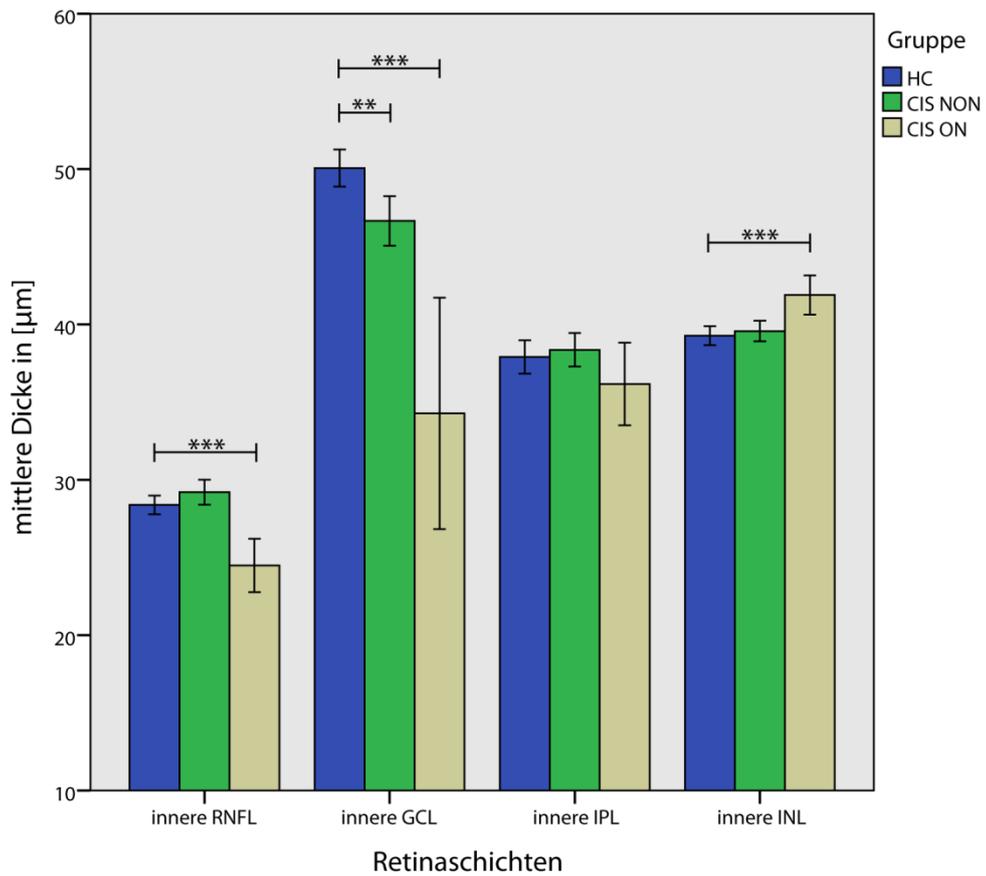
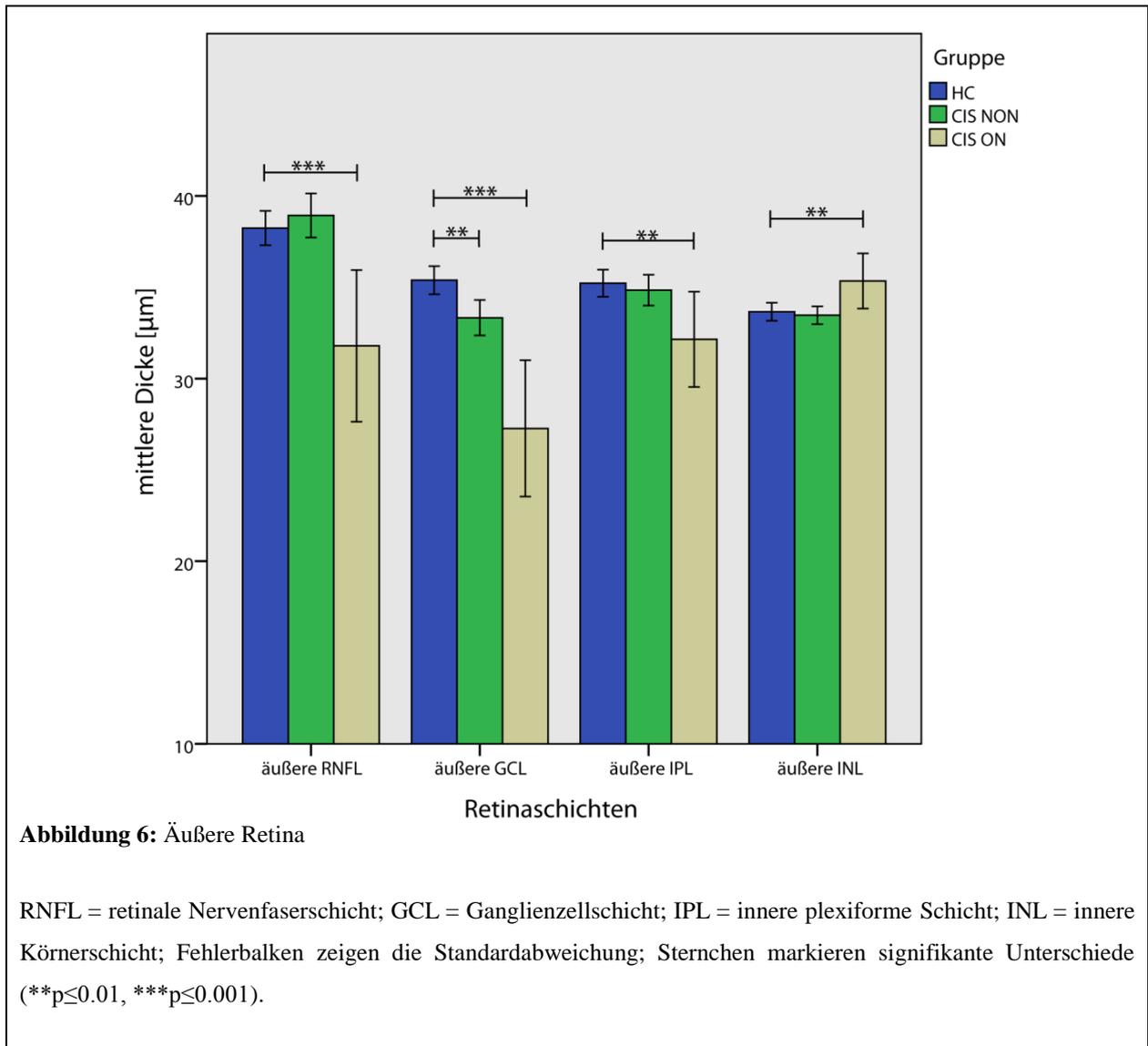


Abbildung 5: Innere Retina

RNFL = retinale Nervenfaserschicht; GCL = Ganglienzellschicht; IPL = innere plexiforme Schicht; INL = innere Körnerschicht; Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung; Sternchen markieren signifikante Unterschiede (** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$).



Die Analyse der Makulamessung zeigte eine hoch signifikante Abnahme des TMV um 0.37 mm³ bei den CIS-Patienten mit Optikusneuritis im Vergleich zur Kontrollgruppe (P=0.002). Eine Abnahme des TMV bei CIS-Patienten ohne ON, wie von Oberwahrenbrock et al.³⁴ jüngst beschrieben, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden (P=0.246).

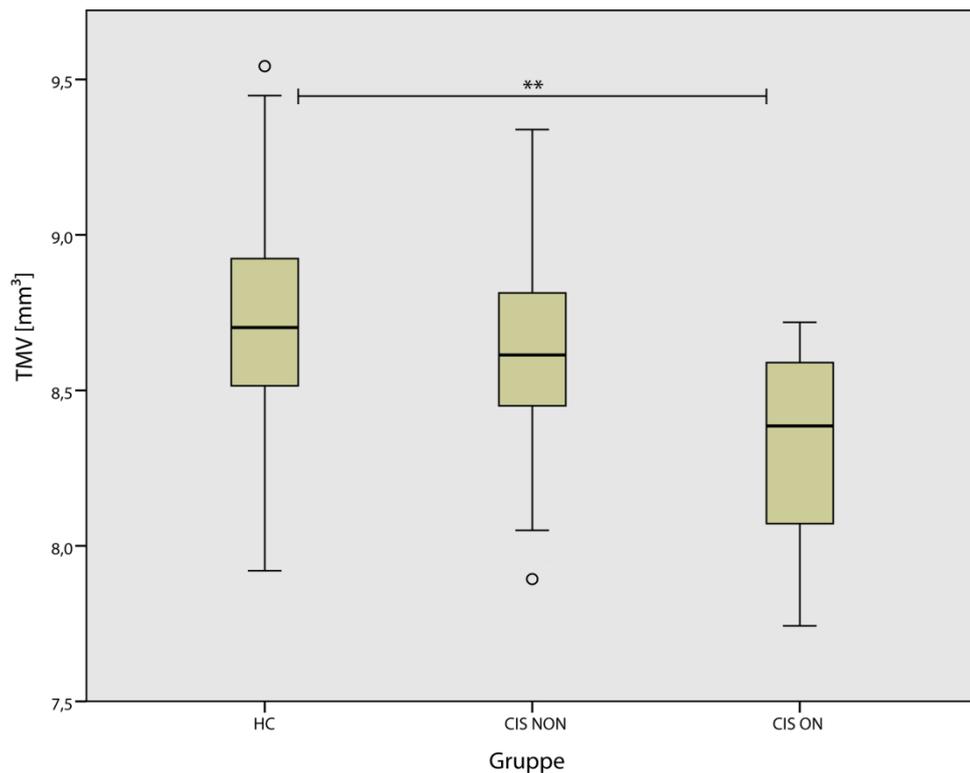


Abbildung 7: Gesamtes Makulavolumen (TMV)

Innerhalb des durch die Whisker begrenzten Bereiches liegen 95% der beobachteten Werte. Außerhalb davon liegende Messwerte sind durch Punkte repräsentiert. Die Boxen markieren die mittleren 50 % der Daten. Die Mittellinie markiert den Median. Der P-Wert wurde mittels Wilcoxon Rank Sum Test berechnet. $**p \leq 0.01$

3.3 Kontrastempfindlichkeit

Bei Betrachtung der Resultate aus der Testung der Kontrastempfindlichkeit konnte innerhalb der Studiengruppe ein leichtes, aber nicht signifikant schlechteres Abschneiden der CIS-Patienten im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe für das Sehen am Tage (CIS NON $P=0.386$; CIS ON $P=0.120$) sowie für das Nachtsehen (CIS NON $P=0.883$; CIS ON $P=0.320$) festgestellt werden. In den folgenden Abbildungen 8 und 9 ist dieser Vergleich mittels Boxplot-Diagramm veranschaulicht.

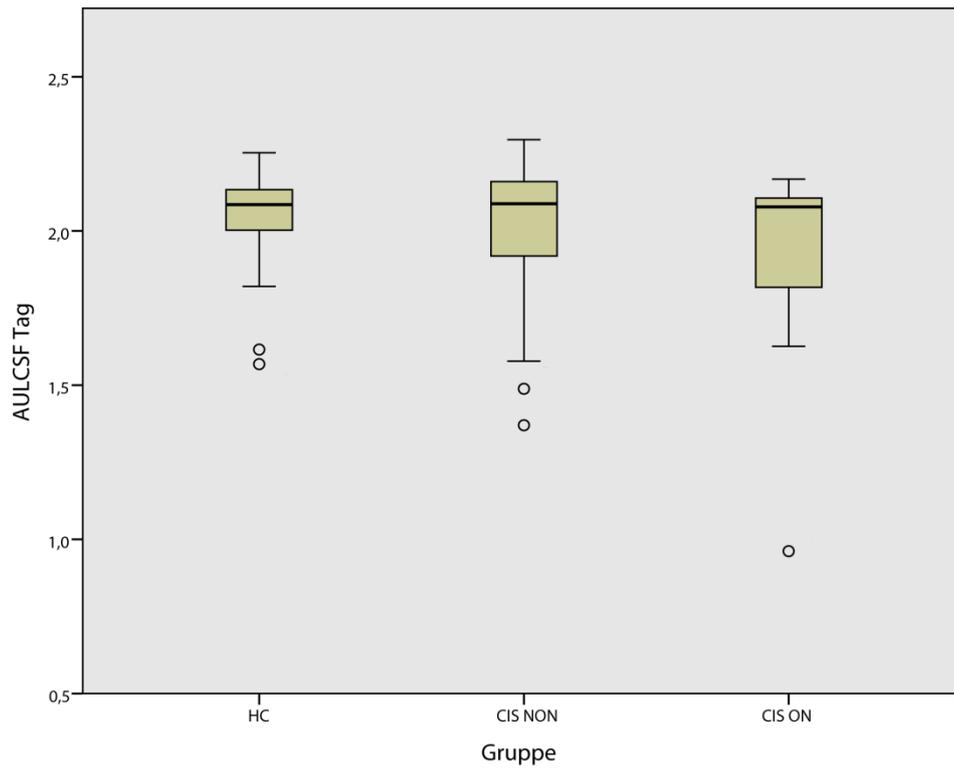


Abbildung 8: Area Under the Log Contrast Sensitivity Function (AULCSF) am Tag

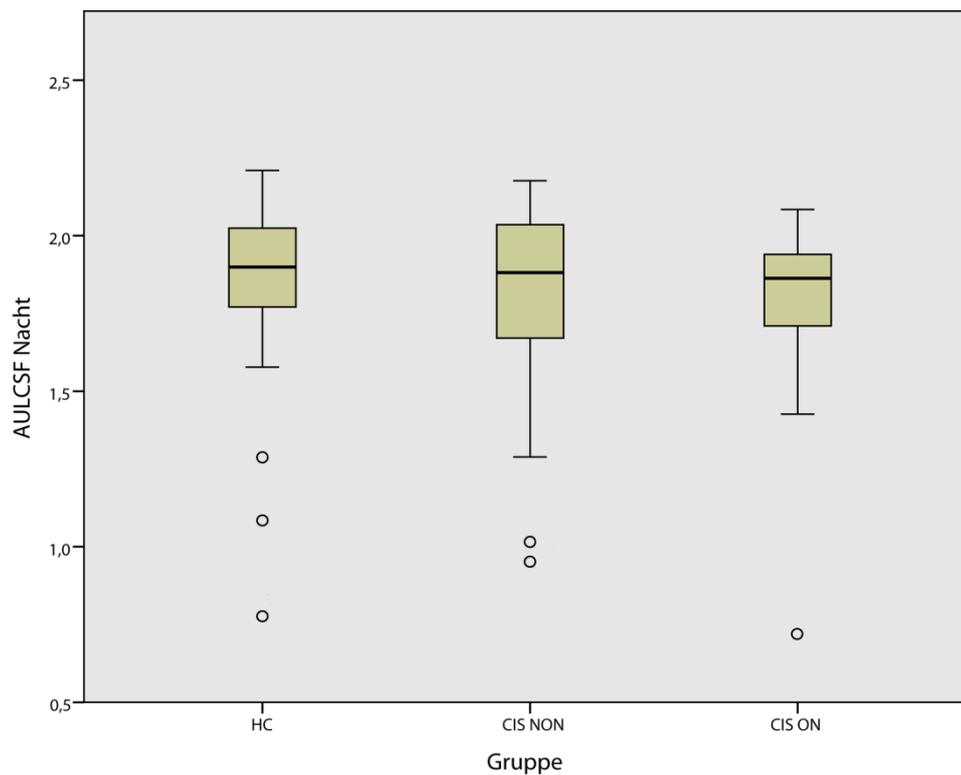


Abbildung 9: Area Under the Log Contrast Sensitivity Function (AULCSF) in der Nacht

Innerhalb des durch die Whisker begrenzten Bereiches liegen 95% der beobachteten Werte. Außerhalb davon liegende Messwerte sind durch Punkte repräsentiert. Die Boxen markieren die mittleren 50 % der Daten. Die Mittellinie markiert den Median. Der P-Wert wurde mittels Wilcoxon Rank Sum Test berechnet. ****p≤0.01**

3.4 Ergebnistabelle

Tabelle 4: Ergebnistabelle						
	HC	CIS-NON		HC	CIS-ON	
	Median (SD)	Median (SD)	P-Wert	Median (SD)	Median (SD)	P-Wert
TMV (mm ³)	8.69 (0.35)	8.63 (0.28)	0.246	8.69 (0.35)	8.32 (0.343)	0.002
RNFL (µm) (innen)	28.38 (2.48)	29.20 (2.80)	0.218	28.38 (2.48)	24.49 (2.24)	<0.000
RNFL (µm) (außen)	38.24 (3.88)	38.93 (4.20)	0.687	38.24 (3.88)	31.79 (5.39)	<0.000
GCL (µm) (innen)	50.06 (4.94)	46.6 (5.57)	0.003	50.06 (4.94)	34.27 (9.69)	<0.000
GCL (µm) (außen)	35.89 (3.16)	33.33 (3.38)	0.006	35.89 (3.16)	27.27 (4.86)	<0.000
IPL (µm) (innen)	37.90 (4.41)	38.36 (3.76)	0.821	37.90 (4.41)	36.16 (3.46)	0.124
IPL (µm) (außen)	35.22 (3.09)	34.84 (2.93)	0.343	35.22 (3.09)	32.15 (3.40)	0.003
INL (µm) (innen)	33.66 (2.05)	39.57 (2.32)	0.469	33.66 (2.05)	41.89 (1.64)	<0.000
INL (µm) (außen)	33.70 (2.21)	33.47 (1.70)	0.568	33.70 (2.21)	35.34 (1.96)	0.021
AULCSF Tag	2.05 (0.16)	2.03 (0.19)	0.386	2.05 (0.16)	1.88 (0.39)	0.120
AULCSF Nacht	1.83 (0.30)	1.84 (0.25)	0.883	1.83 (0.30)	1.71 (0.42)	0.320

Abkürzungen: HC = Healthy Controls; CIS ON = Clinically isolated syndrom mit Optikusneuritis; CIS NON = Clinically isolated syndrom ohne Optikusneuritis; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); TMV = gesamtes Makulavolumen; RNFL = retinale Nervenfaserschicht; GCL = Ganglienzellschicht; IPL = innere plexiforme Schicht; INL = innere Körnerschicht; AULCSF = Area Under the Log Contrast Sensitivity Function

3.5 Struktur-Funktions-Beziehung

Entsprechend der fehlenden Signifikanz der Ergebnisse der Testung der KE (Kapitel 3.3) im CIS-Stadium konnten bei Überprüfung einer Korrelation dieser Daten mit den Ergebnissen aus der OCT-Messung (Kapitel 3.2) keine Auffälligkeiten beobachtet werden. Die CIS-Gruppe mit

vorhergegangener ON zeigte im Vergleich mit ihrer Kontrollgruppe tendenziell eine schwächere KE als die CIS-Patienten ohne ON, allerdings ohne Signifikanz (Tag P=0.120, Nacht P=0.320). Der mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman überprüfte Zusammenhang zwischen den einzelnen Retinaschichtdicken und den KE-Werten zeigte ebenfalls keine Korrelation. Die einzelnen Werte hierzu können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 5: Kontrastempfindlichkeit und Retinaschichtdicken, Korrelation nach Spearman				
		HC	CIS NON	CIS ON
AULCSF Tag	TMV	$\rho = 0.343$; $p = 0.068$	$\rho = -0.005$; $p = 0.971$	$\rho = -0.071$; $p = 0.867$
	RNFL	$\rho = -0.036$; $p = 0.843$	$\rho = -0.7$; $p = 0.634$	$\rho = -0.567$; $p = 0.112$
	GCL	$\rho = 0.341$; $p = 0.052$	$\rho = 0.182$; $p = 0.21$	$\rho = 0.617$; $p = 0.077$
	IPL	$\rho = -0.037$; $p = 0.838$	$\rho = 0.184$; $p = 0.205$	$\rho = 0.017$; $p = 0.966$
	INL	$\rho = 0.322$; $p = 0.067$	$\rho = 0.004$; $p = 0.976$	$\rho = -0.217$; $p = 0.576$
AULCSF Nacht	TMV	$\rho = 0.241$; $p = 0.184$	$\rho = 0.075$; $p = 0.613$	$\rho = -0.095$; $p = 0.823$
	RNFL	$\rho = -0.121$; $p = 0.524$	$\rho = -0.133$; $p = 0.363$	$\rho = -0.45$; $p = 0.224$
	GCL	$\rho = 0.025$; $p = 0.896$	$\rho = 0.17$; $p = 0.243$	$\rho = -0.583$; $p = 0.099$
	IPL	$\rho = -0.038$; $p = 0.841$	$\rho = 0.191$; $p = 0.19$	$\rho = -0.117$; $p = 0.765$
	INL	$\rho = 0.176$; $p = 0.351$	$\rho = -0.043$; $p = 0.767$	$\rho = 0.317$; $p = 0.406$

Abkürzungen: HC = Healthy Controls; CIS ON = Clinically isolated syndrom mit Optikusneuritis; CIS NON = Clinically isolated syndrom ohne Optikusneuritis; RNFL = retinale Nervenfaserschicht; GCL = Ganglienzellschicht; IPL = innere plexiforme Schicht; INL = innere Körnerschicht; AULCSF = Area Under the Log Contrast Sensitivity Function; ρ (rho) = Spearmans Rangkorrelationskoeffizient; p = Signifikanzniveau (<0.05)

Die folgenden Abbildungen 10 und 11 bringen mittels Streudiagramm die Kontrastwerte der einzelnen Gruppen (HC, CIS NON, CIS ON) mit dem gesamten Makulavolumen in Korrelation. Auch hier konnte nach Spearman weder für das Tag- noch für das Nachtsehen eine Abhängigkeit festgestellt werden (siehe Tabelle 5). Im anschließenden Kapitel werden Gründe für die fehlende Abhängigkeit der Kontrastempfindlichkeit der CIS-Patienten von ihrer Retinastruktur diskutiert.

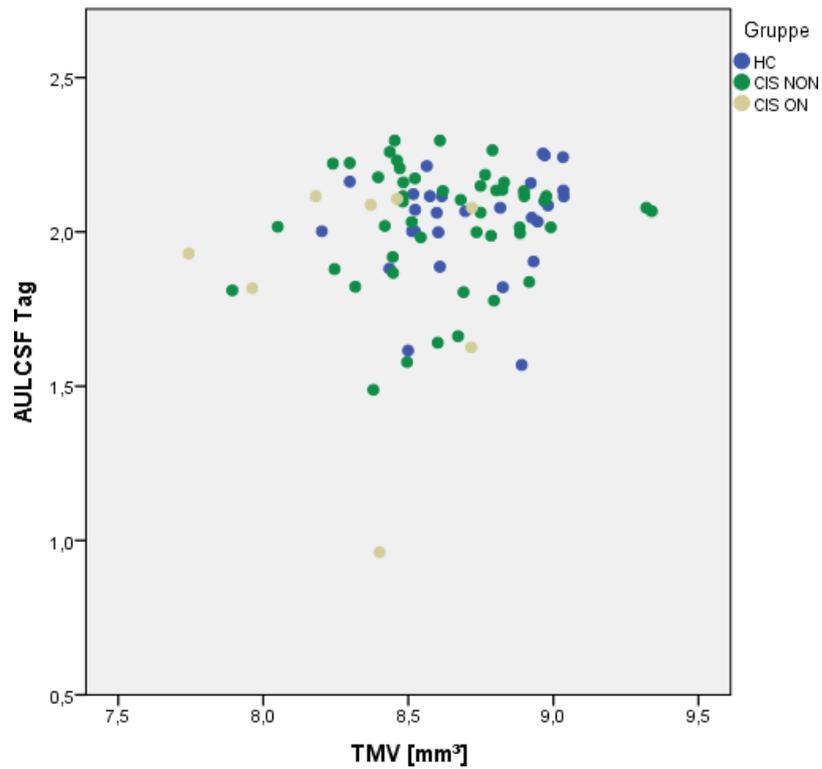


Abbildung 10: Area Under the Log Contrast Sensitivity Function (AULCSF) am Tag, in Korrelation mit dem gesamten Makulavolumen (TMV)

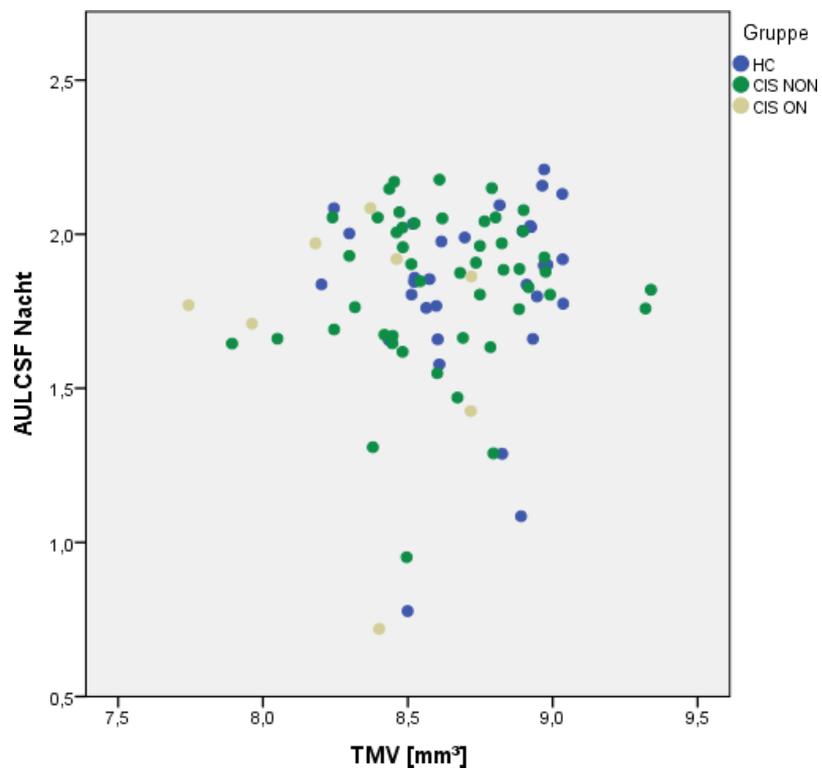


Abbildung 11: Area Under the Log Contrast Sensitivity Function (AULCSF) in der Nacht, in Korrelation mit dem gesamten Makulavolumen (TMV)

4 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, bei Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) einen Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen der Retina und dem funktionellen Parameter der Kontrastempfindlichkeit zu untersuchen. Dabei wurde die quantitative Analyse der retinalen Nervenfaserschichtdicken (RNFL, GCL, IPL, INL) mittels SD-OCT sowie semi-automatisierten Segmentierungsalgorithmen durchgeführt und mit den Werten der Kontrastempfindlichkeit aus dem FACT-Test in Korrelation gesetzt. Folgende Ergebnisse stehen zur Diskussion:

Im Einklang mit vergleichbaren OCT-Studien^{13,16,18,33,123,125,133} konnte bestätigt werden, dass es im Verlauf der MS-Erkrankung zu degenerativen und mittels OCT quantifizierbaren Veränderungen der retinalen Nervenschichten kommt. Einige Studien konnten bereits in frühen MS-Stadien eine Abnahme der Schichtdicke verzeichnen.^{13,19,34} Auch in der vorliegenden Studie konnte bei CIS-Patienten mit vorangegangener ON eine signifikante Abnahme des TMV, der RNFL sowie der GCL gemessen werden. Kann demzufolge ein Neuronenuntergang bereits in frühen Stadien der Erkrankung auftreten, noch vor Auswirkungen einer fortgeschrittenen destruktiven Demyelinisierung und wie etliche Studien zeigen (siehe Einleitung), auch unabhängig von einem akut-entzündlichen Ereignis einer ON, so kommen verschiedene Pathomechanismen in Frage:

Einerseits könnten retinale Neurone von einer retrograden, trans-neuronalen und trans-synaptischen Degeneration als Folge eines entzündlichen Geschehens im Sehnerv (subklinische demyelinisierende Läsionen) oder durch eine Autoimmunerkrankung des Gehirns erfasst werden. In diesem Falle müsste, wie in dieser Studie zutreffend, einer Schädigung der RNFL folgend auch die GCL und vermutlich auch noch tiefer liegende Retinaschichten betroffen sein.^{14,22,34} Im Englischen wird dieser Vorgang als Dying-back-Mechanismus bezeichnet.^{16,34} Dieser ist abzugrenzen von der klassischen post-traumatischen Wallerschen Degeneration, die durch ihren Erstbeschreiber Augustus Waller (1850) als anterograde, vom Zellkörper nach distal gerichtete Degeneration definiert ist und sich durch einen schnelleren Zeitverlauf und eine höhere Regenerationsfähigkeit auszeichnet.¹³⁴ Für die Hypothese eines axonalen Rücksterbens sprechen auch Ergebnisse aus Tiermodelluntersuchungen, bei denen es nach einer intrakraniellen Durchtrennung des N. opticus zu Veränderungen der retinalen Morphologie kam¹³⁵ sowie ähnliche Phänomene aus OCT-Untersuchungen an Patienten mit einer Schädigung des hinteren

Abschnitts des Sehapparates, zum Beispiel durch einen Schlaganfall.⁹ Der Einsatz moderner Bildgebungsverfahren ermöglicht hier eine präzisere und auch quantitative Untersuchung dieses Zusammenhangs. Gabilondo et al.¹³⁶ gelang es in einer jüngst veröffentlichten Studie, die Assoziation eines Schadens zwischen vorderer und hinterer Sehbahn als Indiz für das Vorhandensein einer trans-synaptischen Degeneration zu quantifizieren. Die Forscher konnten an 100 MS Patienten mit einer kombinierten Bildgebung aus OCT und MRT (genauer: Voxel-Basierte Morphometrie = VBM) anhand zweier Messpunkte - zu Beginn der Längsschnittstudie und nach einem Jahr - feststellen, dass eine Volumenabnahme des visuellen Kortex (ca. 1 cm³) eine RNFL-Abnahme (ca. 0.6 µm) prognostiziert. Auch die Ergebnisse von Pfueller et al.²⁴ unterstützen die Hypothese einer potentiell trans-synaptischen Verbindung. In ihrer Studie konnten sie einen Zusammenhang zwischen der MS-bedingten retinalen Atrophie (RNFL in der OCT) und einer Veränderungen im Metabolismus des Gehirns (NAA/Cr-Quotient in der Magnetresonanztomographie) feststellen. Diese Studien sprechen zusammen für das Modell einer trans-synaptischen sowie retrograden Degeneration.

Andererseits muss ursächlich auch an einen primären Krankheitsprozess gedacht werden. Statt eines axonalen Rücksterbens als Folge eines pathologischen Prozesses in der weißen Hirnsubstanz, könnte die Retina selbst Ausgangspunkt dieses Geschehens sein.^{16,137,138} Für diese primär retinale Pathologie sprechen Ergebnisse einer Studie von Saidha et al.¹²³, die einen neuen histopathologischen MS-Phänotyp beschreiben, bei dem es zu einer Reduktion des TMV sowie der äußeren und inneren Körnerschicht kommt, jedoch ohne gleichzeitige Veränderung der RNFL-Dicke. Dieser, durch eine prädominante Makulaverdünnung charakterisierte Subtyp, von den Autoren als „macular thinning predominant“ (MTP) benannt, zeichnet sich zudem durch eine Neigung zu einer rasch fortschreitenden Behinderung aus. Die Hypothese eines primären Degenerationsphänomens passt auch zu neueren Erkenntnissen über die MS-Pathogenese, wonach im Verlauf der Erkrankung die graue Hirnsubstanz sekundär, aber auch unabhängig von einer Pathologie der weißen Hirnsubstanz (Demyelinisierung und Axonverlust) geschädigt werden kann.¹²³ Allerdings wurde dieser Phänotyp weder bei Patienten mit einer frühen MS-Form gefunden, noch durch weitere Studien bestätigt.¹⁹ Brandt et al.¹³⁷, die in einer großen Kohorte von 370 Probanden mit unterschiedlichen MS-Formen (CIS, RRMS, SPMS, PPMS) sowie gesunden Probanden das Auftreten des oben beschriebenen MTP-Phänotyps untersuchten, kamen zu dem Ergebnis, dass dieser Subtyp eher einen Randbereich ihrer ansonsten normal verteilten Kohorte repräsentiert, als einen klar abgrenzbaren Phänotyp.

Ein weiteres Schlüsselergebnis dieser Arbeit ist die frühzeitige Verdünnung der GCL bei CIS-Patienten ohne anamnestische ON. Aus Post-Mortem-Studien ist seit langem bekannt, dass sich eine GCL-Atrophie in über 70% der MS-Augen nachweisen lässt.²² Ferner ist die subklinische Krankheitsaktivität der MS kein Novum. In Bezug auf das Frühstadium der MS gibt es jedoch bisher kaum aussagekräftige Daten über das Ausmaß und den Manifestationsbeginn einer retinalen Degeneration. Bis vor kurzem schien eine Abnahme der Retinaschichtdicke vor allem mit der Anzahl an Optikusneuritiden zu korrelieren.¹⁷ Syc et al.¹³⁸ konnten zwar jüngst in einer Studie ebenfalls das Auftreten einer GCL-Abnahme in Abwesenheit einer ON nachweisen, jedoch verzeichnete das Patientenkollektiv überwiegend (n=98 MS, 7 CIS ON) einen längeren Krankheitsverlauf. In der Annahme, dass eine gemessene GCL-Verdünnung als eine Schädigung dieser Schicht interpretiert werden kann, würde dies eine mögliche Neurodegeneration vor destruktiv-demyelinisierenden Prozessen denkbar machen. In der Hauptstudie von Oberwahrenbrock et al.³⁴ konnte bei dieser Patientengruppe zudem ein unverändertes visuell evoziertes Potential gemessen werden, was auf noch intakte Myelinscheiden schließen lässt. Diese Ergebnisse unterstützen somit jene wachsende Vermutung aus der MS-Forschung, nach der die MS nicht ausschließlich eine demyelinisierende, sondern ebenso auch eine neurodegenerative Erkrankung darstellt.^{34,91,138}

Gegensätzlich zur Degeneration der inneren Retinaschichten RNFL und GCL ergab die Schichtanalyse der INL eine signifikante Dickenzunahme innerhalb der CIS ON-Gruppe im Vergleich zu den Gesunden. Eine Recherche der aktuellen Literatur zu INL-Veränderungen bei MS-Patienten liefert unterschiedliche Ergebnisse. Der überwiegende Teil der Studien kann eine im Einklang zur Retinaatrophie stattfindende INL-Ausdünnung im Verlauf der MS feststellen.^{22,33,123} Im Gegensatz dazu finden sich mehrere, vor allem jüngere Arbeiten, die von einer reziproken INL-Veränderung bei gleichzeitiger Atrophie von RNFL und GCL sprechen.^{91,139-141} Die INL-Schwellung in diesen Studien scheint zum Teil mit einem „neuen MS-Zeichen“¹⁴², den sogenannten mikrozystischen Makulaödemen (MMO), einherzugehen.^{91,139,142,143} Saidha et al. sprechen sogar von einem neuen dynamischen Phänotyp der Retina im Verlauf der MS. Dieser sei durch eine INL-Schwellung in der OCT charakterisiert und könne von MMO begleitet sein.⁹¹ Der zugrunde liegende Mechanismus dieser Makulaödeme ist noch unklar und derzeit Gegenstand einer aktiven Debatte: Mechanische, inflammatorische oder autoimmune Prozesse werden ebenso für plausibel gehalten wie flüssigkeitsgefüllte Hohlräume, die durch eine transsynaptische Degeneration spezifischer INL-Zellen entstanden sind.¹³⁹ Nach anderen Meinungen könnten diese Flüssigkeitsansammlungen Resultate eines

Zusammenbruchs der Blut-Retina-Schranke, einer Barriere aus endothelialen Tight Junctions ähnlich der Blut-Hirn-Schranke sein.¹³ In den B-Scans stellen sich die MMO als kleine zystische und klar abgrenzbare hyporeflektive Bereiche dar.¹⁴¹ Prädisponierend für die Lokalisation in der INL ist vermutlich die anatomische Umgebung und Histologie dieser Schicht.⁹¹ So ist sie von den plexiformen Schichten umgeben, die als Diffusionsbarriere fungieren könnten. Diese enthalten ein primäres Netzwerk an retinaler Mikroglia und könnten hierdurch die Suszeptibilität der INL für eine Flüssigkeitsansammlung während einer Entzündung erklären.¹⁴⁴ Diese Hypothese wird durch Studienergebnisse von Srivastava et al.¹⁴⁵ unterstützt, nach denen 50% der an MS-Erkrankten Antikörper gegen KIR4.1 aufwiesen. Dies ist ein Kaliumkanal mit Expression in der Müllerglia der INL, verantwortlich für die Wasserregulation der Retina. Grundsätzlich wird diesen Müller-Zellen eine wichtige, wenn nicht die entscheidende Rolle in der Pathogenese der MMO zugesprochen.¹⁴¹ So zeichnen diese verantwortlich für die Kontrolle der Zusammensetzung der Flüssigkeit des extrazellulären Raumes sowie für die Regulation der Dichte der Blut-Retina-Schranke.¹⁴⁶ Darüber hinaus sind sie über ihre Dendriten mit den restlichen Retinaschichten vernetzt und vermitteln so schützende oder schädigende Prozesse der Nachbarzellen.¹⁴⁶ Bei MS-Patienten war das Auftreten von zystischen Makulaödemem bisher unter Therapie mit dem oralen Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator Fingolimod¹⁴⁷ bekannt oder als Komplikation einer Uveitis oder Pars planitis des Ziliarkörpers.¹³ Unabhängig von der Multiplen Sklerose gibt es eine Reihe von Ursachen, die MMO bedingen können: Diabetes, Uveitis, retinaler Venenverschluss oder eine altersabhängige Makuladegeneration.¹³ Eine von Balk et al.¹⁴³ geäußerte Vermutung, dass die Makulaödeme kein MS-spezifisches Zeichen sind, konnte jüngst von Kaufhold et al.¹⁴¹ bestätigt werden. Die Autoren stießen auch bei weiteren neurologischen Erkrankungen wie der NMO und der chronisch-rezidivierenden entzündlichen Optikusneuropathie (CRION) vereinzelt auf MMO. Eine vorausgegangene Optikusneuropathie wie die ON sei laut den Autoren aber eine *conditio sine qua non* für deren Entstehung.^{139,141} Untersuchungen nach Sickerverlusten mit Fluoreszeinmarkern zeigen im Einklang dazu, dass das Risiko eines Durchbruchs der Blut-Retina-Schranke während der akuten ON erhöht ist.¹⁴² In den OCT-Bildern vorliegender Arbeit sowie in der Querschnittsstudie von Kaufhold et al.¹⁴¹ konnten in der CIS ON-Kohorte mit INL-Schwellung allerdings keine MMO gefunden werden. Nach Kaushik et al.¹⁴⁰, die eine inverse Proportionalität zwischen dem Verlust retinaler Ganglienzellen und der Zunahme der INL in ihrer MS-Studie feststellen konnten, könnte das Auftreten der Mikrozysten auch erst den extremen Endpunkt dieser Abhängigkeit markieren. Green et al.¹⁴⁸ konnten jüngst jedoch auch MMOs bei einem jungen Mädchen 10 Wochen nach einer akuten ON entdecken. Die Autoren ihrerseits halten es für wahrscheinlicher,

dass eine retrograde, trans-synaptischen Degeneration sowie eine Zugwirkung des Glaskörpers an der Retinaoberfläche an der Entstehung von MMOs beteiligt sind. Letztlich bleibt die Frage nach dem genauen Pathomechanismus der INL-Veränderung aber weiterhin offen.

Eine vermutete Korrelation zwischen der Abnahme retinaler Nervenschichten im OCT und der Kontrastempfindlichkeit aus Kontrastboxdaten, wie von Bock et al.³² oder Fisher et al.¹⁸ nachgewiesen, vermochte diese Studie nicht zu zeigen. Verschiedene Aspekte müssen dabei berücksichtigt werden: Denkbar wäre ein zu früher Untersuchungszeitpunkt der Patientengruppe. Die Patienten dieser Studie befanden sich alle in einem frühen Krankheitsstadium. Im Durchschnitt vergingen circa 3 Monate nach Erstmanifestation eines CIS. Zwar fehlen bis dato systematische Längsschnittstudien über strukturelle Retinaveränderungen nach Auftreten eines CIS, jedoch gibt es für das Symptom der ON mehrere Verlaufsmessungen: Laut Henderson et al.¹⁴ kann eine RNFL-Abnahme nach ON im Vergleich mit dem nichtbetroffenen Auge nach 1.65 Monaten beobachtet werden. Am Vergleichspunkt von 3 Monaten waren in der dortigen ON-Gruppe 95% des maximalen RNFL-Axonverlustes und 73% der maximalen TMV-Abnahme erreicht. Costello et al.¹²⁵ kommen auf ein Intervall von 6 Monaten nach Symptombeginn bis zum Sistieren der RNFL-Verdünnung. Nach diesen Berechnungen wäre zumindest der zu erwartende ON-abhängige Retinaschaden größtenteils erfasst. Mit Blick auf die gesamte CIS-Kohorte und auf einen spekulativ retrograden Degenerationsmechanismus müsste jene Zeitspanne berücksichtigt werden, die degenerative Prozesse benötigen, bis sie die Retina erreicht haben.¹⁵ Jindahra et al.¹³⁴ kommen beispielsweise auf 3.6 Monaten, die zwischen einem Schaden im Okzipitallappen (beherbergt die Sehrinde) und detektierbaren retinalen Veränderungen liegen. Ob demnach unsere OCT-Messung (circa 3 Monate nach Diagnosestellung, siehe oben) zu früh erfolgte, sollte in einer Nachbeobachtung überprüft werden. Jedenfalls reicht das Ausmaß des in dieser Arbeit gemessenen Retinaschadens nicht aus, um die visuelle Funktionsweise der Probanden objektiv messbar einzuschränken. Vice versa wäre es aber auch denkbar, dass das visuelle System der Probanden noch in der Lage ist, den krankheitsbedingten Schaden ausreichend zu kompensieren.

Auch wenn es in dieser Studie nicht gelang, eine Struktur-Funktions-Beziehung bereits im CIS-Stadium herzustellen, darf deren Relevanz nicht unterschätzt werden. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass die visuelle Funktion aus Patientensicht im frühen wie auch im fortgeschrittenen Stadium zusammen mit der kognitiven Leistung und der Gehfähigkeit zu den drei wichtigsten Körperfunktionen gehört³⁰ und dass Einschränkungen der Kontrastsensitivität die visuelle

Lebensqualität negativ beeinflussen.²⁷ Zudem existiert nach wie vor eine Diskrepanz zwischen der Bedeutung der visuellen Leistungsfähigkeit für den Patienten und deren Berücksichtigung in der klinischen Routinediagnostik und der Forschung.²⁷ Gerade aber die Assoziation zwischen visueller Funktion und persönlichem Wohlbefinden der Erkrankten sowie die Möglichkeit des In-vivo-Monitoring der retinalen Morphologie mittels OCT, erlauben eine umfassende Erfolgsevaluation neuroprotektiver Therapien. Dies ist für Patienten mit CIS entscheidend, da es derzeit immer noch schwer vorhersagbar ist, welcher CIS-Patient einen benignen Krankheitsverlauf und welcher eine Progression in eine CDMS zu erwarten hat (siehe Kapitel 1.2.2) und wie in diesem Falle eine frühe immunmodulierende Therapie aussehen sollte.

Mehrere Einschränkungen unserer Studie müssen im Folgenden noch genannt werden. Vergleiche zwischen unterschiedlichen OCT-Studienergebnissen, wie sie im Verlauf dieser Arbeit zu finden sind, dürfen nicht unkritisch gesehen werden. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es zwischen den einzelnen Gerätegenerationen sowie zwischen unterschiedlichen OCT-Modellen durch uneinheitliche Segmentierungsmethoden und Hardwarekomponenten zu Diversitäten kommen kann.^{121,125} Auf einen weiteren und auch für die vorliegende Arbeit relevanten Störfaktor bei der Untersuchung der Kontrastempfindlichkeit bei MS weist eine jüngst erschienene Studie von Wieder et al.²⁶ hin. Die Autoren konnten bei MS-Patienten zeigen, dass visuelle und kognitive Funktionen eng verknüpft sind. Kognitive Einbußen könnten somit die Ergebnisse von MS-spezifischen Sehtests verzerren und sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Mit Blick auf Signifikanz und Sensitivität der Ergebnisse ist sicher die geringe Anzahl an rekrutierten Patienten mit ON (n=9) als weitere Limitation zu nennen. Dies ist dem retrospektiven Design der Studie zuzuschreiben, da nicht alle Patienten einen FACT-Test erhielten. Darüber hinaus muss auf einen Störeffekt durch die natürliche Varianz der retinalen Anatomie hingewiesen werden. Budenz et al.¹⁴⁹ stellten in einer Studie mit 328 gesunden Probanden eine Standardabweichung der mittleren RNFL-Dicke von umgerechnet knapp 11% fest. Die Abweichung innerhalb der Kontrollgruppe (HC) unserer Studie ergab 7% (CIS NON 8.9%; CIS ON 15.6%). Weitere Studien mit einer größeren Kohorte wären daher wünschenswert, um eine Beeinflussung des Kontrastsehens durch die Retinaintegrität im Verlauf des CIS sicher beurteilen zu können. Ferner kann nicht komplett ausgeschlossen werden, dass Patienten mit einem subklinischen Verlauf einer ON falsch negativ diagnostiziert wurden oder es zu einer falschen Klassifizierung durch Übersehen einer früheren Optikusneuritis kam. Ein letzter Kritikpunkt methodischer Art ist der verwendete FACT-Test. Dieser funktioniert, wie beschrieben, über die Bestimmung der in drei Varianten unterschiedlich ausgerichteten

Sinusgitter. Dadurch ergibt sich unausweichlich eine Wahrscheinlichkeit von 33.3%, dass diese auch richtig erraten werden können und folglich die Messergebnisse verzerren.³² Bei einer durchschnittlichen Testdauer von 10 min könnte sich zudem das Auge an die Kontrastaufgabe gewöhnen. In Folgestudien wäre daher ein direkter Vergleich mit alternativen Sehtests mit Optotypen (Sloan und/oder Pelli-Robson) interessant, obwohl diese zwar hinsichtlich des Spektrums der Ortsfrequenzen und der Kompatibilität mit Alltagsbedingungen dem FACT unterlegen sind, sich aber aufgrund ihrer Formenvielfalt durch eine deutlich geringere Ratewahrscheinlichkeit auszeichnen.^{31,32,129} Bezüglich der Validität der OCT-Messung muss Folgendes bedacht werden: Die Software der OCT differenziert zwischen den einzelnen Nervenschichten mittels Detektionsalgorithmen, die auf bekannten Streuungsmustern der gesunden Retina basieren. Es ist jedoch nicht genau bekannt, ob die Rückstreuung des verwendeten kurzwelligen Infrarotlichtes ausschließlich die axonale und neuronale Integrität widerspiegelt oder inwieweit es durch pathologische Veränderungen, wie beispielsweise eine perivaskuläre Entzündung oder Gliose, auch zu unspezifischen Nebeneffekten kommen kann.^{22,34,150}

Abschließend lässt sich konstatieren: Die optische Kohärenztomographie ist eine neue und vielversprechende Technik um Veränderungen der retinalen Integrität zu visualisieren. Daraus lassen sich aufgrund der anatomischen und entwicklungsbiologischen Bedeutung der Retina Rückschlüsse auf das gesamte ZNS ziehen. In den letzten Jahren konnten mehrere Studien zeigen, dass eine Retinaatrophie im OCT mit einem im MRT gemessenen reduzierten Anteil des Hirngewebes am Hirngesamtvolumen (Brain Parenchymal Fraction, BPF) als Maß einer Gehirnatrophie assoziiert ist.^{19,70} Neben degenerativen Prozessen lassen sich mittels OCT aber auch vermeintlich restaurative oder neuroprotektive Effekte durch Pharmaka untersuchen.^{9,25} Ferner zeichnet sich das OCT-Verfahren durch eine exzellente analytische Reproduzierbarkeit sowie eine hohe Sensitivität aus. Bereits im frühen CIS-Stadium kann ein neuronaler Schaden unabhängig von der Manifestationsform detektiert und quantifiziert werden.³⁴ Zwar kann die OCT eine mögliche Konversion der CIS-Patienten in eine klinisch definierte Multiple Sklerose noch nicht vorhersagen, dafür könnte es ein nützliches Instrument werden, den Krankheitsverlauf präzise zu analysieren. Durch eine Korrelation der strukturellen Veränderungen mit funktionellen Untersuchungsergebnissen kann die OCT-Technik einen wichtigen Beitrag leisten, einerseits in der Klinik, als eine relevante Methode zur Quantifizierung des morphologischen Schadens und der Einschätzung einer Progression der Behinderung, andererseits in der MS-Forschung, um hier das Verständnis der Pathophysiologie weiterzuentwickeln. Auch das Monitoring und damit die

Erfolgsevaluation neuroprotektiver Therapien kann durch die OCT gewährleistet werden.¹²¹ Beispielsweise konnte eine jüngst erschienene OCT-Studie zeigen, dass es unter der Therapie mit Fingolimod nicht nur zu den bekannten Makulaödemen kommen kann, sondern dass fast dreiviertel aller untersuchten Augen bei Einnahme dieses Medikamentes über 4 Monate eine Zunahme des Makulavolumens entwickelten.⁹⁹ Darüber hinaus lassen sich mittels OCT mit geringem Aufwand Ein- und Ausschlusskriterien oder Endpunkte von Therapiestudien, beispielsweise durch Messung der retinalen Nervenfaserschichtdicke, erfassen.¹⁵¹ Durch diesen großen Einsatzbereich wird die OCT in naher Zukunft sicher zu einem festen Bestandteil in Klinik und Forschung werden.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine retinale Neurodegeneration bereits vor der Manifestation einer Multiplen Sklerose auch im Stadium des klinisch isolierten Syndroms auftreten kann und mittels optischer Kohärenztomografie quantifizierbar ist. Der Verlust an Neuronen wird hier zwar durch das Auftreten klinischer Schübe wie Optikusneuritiden beeinflusst, kann aber auch unabhängig davon auftreten. Die frühzeitige Verdünnung der Ganglien-Zellschicht unserer CIS-Kohorte ohne anamnestische Optikusneuritis unterstützt damit jene aktuelle Hypothese aus der Neurowissenschaft, nach der ein retrograder, trans-neuronaler und trans-synaptischer Pathomechanismus bei neurodegenerativen Erkrankungen möglich ist. Der gemessene Retinaschaden könnte demnach Folge einer retrograden Degeneration retinaler Nervenfasern sein, welche wiederum einer MS-typischen Autoimmunentzündung des ZNS entspringt. Das in der Literatur jüngst häufiger beschriebene und kontrovers diskutierte Phänomen der mikrozystischen Makulaödeme in der inneren Körnerschicht konnte, trotz messbarer INL-Schwellung in unserer CIS-Kohorte (mit Optikusneuritis), nicht gesehen werden. Eine Korrelation zwischen morphologischen Veränderungen der Retina und funktionellen Parametern wie der Kontrastempfindlichkeit konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Vermutlich ist das visuelle System der Probanden trotz bereits messbarer retinaler Veränderungen noch in der Lage, den krankheitsbedingten Schaden ausreichend zu kompensieren. Von entscheidender Bedeutung ist daher die langfristige Nachbeobachtung unserer Kohorte, um zu verfolgen, wie sich dieser frühe neuroaxonale Schaden auf das Risiko der Betroffenen auswirkt, im weiteren Verlauf eine klinisch definierte Multiple Sklerose zu entwickeln. Denn nach wie vor stellt die Einschätzung dieses Konversionsrisikos die wohl größte Herausforderung im Umgang mit Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom dar.

6 Literaturverzeichnis

1. Holmes J. OCT technology development: Where are we now? A commercial perspective. *J Biophotonics* 2009;2(6-7):347–52.
2. Van Velthoven MEJ, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(1):57–77.
3. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, et al. Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 2013;8(6):e66151.
4. Brandt AU, Zimmermann H, Kaufhold F, et al. Patterns of retinal damage facilitate differential diagnosis between Susac syndrome and MS. *PloS One* 2012;7(6):e38741.
5. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, et al. Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 2013;20(8):1170–6.
6. Frohman EM, Costello F, Stüve O, et al. Modeling axonal degeneration within the anterior visual system: implications for demonstrating neuroprotection in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65(1):26–35.
7. Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2008;131(1):277–87.
8. Bock M, Brandt AU, Dörr J, et al. Time Domain and Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis: A Comparative Cross-Sectional Study. *Mult Scler J* 2010;16(7):893–6.
9. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9(9):921–32.
10. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler J* 2012;2012:530305.
11. Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(12):664–75.
12. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical Coherence Tomography (OCT): Imaging the Visual Pathway as a Model for Neurodegeneration. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 2011;8(1):117–32.

13. Gelfand JM, Goodin DS, Boscardin WJ, Nolan R, Cuneo A, Green AJ. Retinal Axonal Loss Begins Early in the Course of Multiple Sclerosis and Is Similar between Progressive Phenotypes. *PLoS ONE* 2012;7(5):e36847.
14. Henderson APD, Altmann DR, Trip AS, et al. A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. *Brain* 2010;133(9):2592–602.
15. Klistorner A, Garrick R, Barnett MH, et al. Axonal loss in non-optic neuritis eyes of patients with multiple sclerosis linked to delayed visual evoked potential. *Neurology* 2013;80(3):242–5.
16. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, et al. Macular Volume Determined by Optical Coherence Tomography as a Measure of Neuronal Loss in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 2009;66(11):1366–72.
17. Serbecic N, Aboul-Enein F, Beutelspacher SC, et al. Heterogeneous Pattern of Retinal Nerve Fiber Layer in Multiple Sclerosis. High Resolution Optical Coherence Tomography: Potential and Limitations. *PLoS ONE* 2010;5(11).
18. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of Visual Function to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Multiple Sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113(2):324–32.
19. Young KL, Brandt AU, Petzold A, et al. Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2013;20(5):803–11.
20. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology* 2013;80(1):47–54.
21. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(11):2705–12.
22. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 2010;133(6):1591–601.
23. DeLuca GC, Williams K, Evangelou N, Ebers GC, Esiri MM. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129(6):1507–16.
24. Pfueller CF, Brandt AU, Schubert F, et al. Metabolic Changes in the Visual Cortex Are Linked to Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 2011;6(4):e18019.
25. Walter SD, Ishikawa H, Galetta KM, et al. Ganglion Cell Loss in Relation to Visual Disability in Multiple Sclerosis. *Ophthalmology* 2012;119(6):1250–7.
26. Wieder L, Gäde G, Pech LM, et al. Low contrast visual acuity testing is associated with cognitive performance in multiple sclerosis: a cross-sectional pilot study. *BMC Neurol* 2013;13(1):167.

27. Schinzel J, Zimmermann H, Paul F, et al. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis. *BMC Neurol* 2014;14:31.
28. Graves J, Galetta SL, Palmer J, et al. Alemtuzumab improves contrast sensitivity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013;19(10):1302–9.
29. Regan D, Bartol S, Murray TJ, Beverley KI. Spatial Frequency Discrimination in Normal Vision and in Patients with Multiple Sclerosis. *Brain* 1982;105(4):735–54.
30. Mowry EM, Loguidice MJ, Daniels AB, et al. Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(7):767–72.
31. Balcer LJ, Frohman EM. Evaluating Loss of Visual Function in Multiple Sclerosis as Measured by Low-Contrast Letter Acuity. *Neurology* 2010;74(17 Supplement 3):S16–23.
32. Bock M, Brandt AU, Kuchenbecker J, et al. 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* 2012;96(1):62–7.
33. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler J* 2011;17(12):1449–63.
34. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler J* 2013;19(14):1887–95.
35. Clinically isolated syndrome (CIS) | Factsheet | MS Trust - Information, education, research and support [Internet]. MS Trust Mult. Scler. Trust. [cited 2013 May 10]; Available from: <http://www.mstrust.org.uk/information/publications/factsheets/cis.jsp>
36. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65:727–32.
37. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4(5):281–8.
38. Outteryck O ZH. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: No evidence of subclinical retinal axonal loss. *Arch Neurol* 2009;66(11):1373–7.
39. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathol* 2007;17(2):210–8.
40. Costantino CM, Hutton J, Baecher-Allan C, Hafler DA. Multiple Sclerosis and Regulatory T Cells. *J Clin Immunol* 2008;28(6):697–706.

41. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J* 2013;19(8):1074–83.
42. Atlas of MS Database - Home [Internet]. [cited 2014 Mar 19];Available from: <http://www.atlasofms.org/>
43. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47(6):707–17.
44. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357(9):851–62.
45. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67(7):1242–9.
46. Beeton C, Garcia A, Chandy KG. Induction and clinical scoring of chronic-relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Vis Exp JoVE* 2007;(5):224.
47. Deuschle K, Hofmann J, Otto C, et al. Are there Epstein-Barr virus seronegative patients with multiple sclerosis? *Mult Scler J* 2013;19(9):1242–3.
48. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet* 25;372(9648):1502–17.
49. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *N Engl J Med* 2006;354(9):942–55.
50. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012;11(4):349–60.
51. Pitt D, Boster A, Pei W, et al. Imaging cortical lesions in multiple sclerosis with ultra-high-field magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 2010;67(7):812–8.
52. Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, et al. MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 2008;7(7):615–25.
53. De Stefano N, Matthews PM, Filippi M, et al. Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003;60(7):1157–62.
54. Sinnecker T, Dörr J, Pfueller CF, et al. Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79(7):708–14.
55. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Gallo P. Cortical pathology and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011;11(3):425–32.
56. Hackmack K, Weygandt M, Wuerfel J, et al. Can we overcome the “clinico-radiological paradox” in multiple sclerosis? *J Neurol* 2012;1–10.

57. Hulst HE, Geurts JJ. Gray matter imaging in multiple sclerosis: what have we learned? *BMC Neurol* 2011;11:153.
58. Finke C, Pech LM, Sömmer C, et al. Dynamics of saccade parameters in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2012;259(12):2656–63.
59. Bellmann-Strobl J, Wuerfel J, Aktas O, et al. Poor PASAT performance correlates with MRI contrast enhancement in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73(20):1624–7.
60. Paul F, Veauthier C. Fatigue in multiple sclerosis: a diagnostic and therapeutic challenge. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(6):791–3.
61. Urbanek C, Weinges-Evers N, Bellmann-Strobl J, et al. Attention Network Test reveals alerting network dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2010;16(1):93–9.
62. Bö L, Geurts JJG, van der Valk P, Polman C, Barkhof F. Lack of correlation between cortical demyelination and white matter pathologic changes in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64(1):76–80.
63. Seewann A, Vrenken H, Kooi E-J, et al. Imaging the tip of the iceberg: visualization of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2011;17(10):1202–10.
64. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain J Neurol* 1999;122 (Pt 1):17–26.
65. Cappellani R, Bergsland N, Weinstock-Guttman B, et al. Subcortical Deep Gray Matter Pathology in Patients with Multiple Sclerosis Is Associated with White Matter Lesion Burden and Atrophy but Not with Cortical Atrophy: A Diffusion Tensor MRI Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;
66. Sinnecker T, Mittelstaedt P, Dorr J, et al. Multiple Sclerosis Lesions and Irreversible Brain Tissue Damage: A Comparative Ultrahigh-Field Strength Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Neurol* 2012;archneurol.2011.2450.
67. Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, et al. 3 Tesla and 7 Tesla MRI of multiple sclerosis cortical lesions. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2010;32(4):971–7.
68. Kuchling J, Sinnecker T, Bozin I, et al. Ultrahochfeld-MRT im Kontext neurologischer Erkrankungen. *Nervenarzt* :1–14.
69. Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Contin Minneap Minn* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901–21.
70. Dörr J, Wernecke KD, Bock M, et al. Association of Retinal and Macular Damage with Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 2011;6(4):e18132.
71. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F, et al. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Mult Scler J* 2013;19(4):443–50.

72. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler J* 2008;14(7):988–91.
73. Borisow N, Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J, Hellwig K. Expert recommendations to personalization of medical approaches in treatment of multiple sclerosis: an overview of family planning and pregnancy. *EPMA J* 2012;3(1):9.
74. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Mack TM. Childhood Sun Exposure Influences Risk of Multiple Sclerosis in Monozygotic Twins. *Neurology* 2007;69(4):381–8.
75. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11(2):157–69.
76. Dorr J, Doring A, Paul F. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? *EPMA J* 2013;4(1):4.
77. Döring A, Paul F, Dörr DJ. Vitamin D und Multiple Sklerose. *Nervenarzt* 2013;84(2):173–89.
78. Korn T. Pathophysiology of multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:2–6.
79. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, et al. Early Development of Multiple Sclerosis Is Associated with Progressive Grey Matter Atrophy in Patients Presenting with Clinically Isolated Syndromes. *Brain* 2004;127(5):1101–7.
80. Yaldizli Ö, Kappos L. Klinische Grundlagen der Multiplen Sklerose. In: *Multiple Sklerose verstehen und behandeln*. Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 1–9.
81. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain J Neurol* 2008;131(Pt 3):808–17.
82. Brandes DW. The role of glatiramer acetate in the early treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:329–36.
83. Kabat EA, Glusman M, Knaub V. Quantitative estimation of the albumin and gamma globulin in normal and pathologic cerebrospinal fluid by immunochemical methods. *Am J Med* 1948;4(5):653–62.
84. Fox RJ, Beall E, Bhattacharyya P, Chen J, Sakaie K. Advanced MRI in Multiple Sclerosis: Current Status and Future Challenges. *Neurol Clin* 2011;29(2):357–80.
85. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121–7.
86. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol* 2005;58(6):840–6.

87. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain J Neurol* 1997;120 (Pt 11):2059–69.
88. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292–302.
89. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444–1444.
90. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain J Neurol* 1999;122 (Pt 5):871–82.
91. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, et al. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2012;11(11):963–72.
92. Platten M, Lanz T, Bendszus M, Diem R. Klinisch isoliertes Syndrom. *Nervenarzt* 2013;84(10):1247–59.
93. Group TIMSS. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43(4):655–655.
94. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(9):899–910.
95. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366(20):1870–80.
96. Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:1–9.
97. Stroet A, Hemmelmann C, Starck M, et al. Incidence of therapy-related acute leukaemia in mitoxantrone-treated multiple sclerosis patients in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5(2):75–9.
98. Dörr J, Bitsch A, Schmailzl KJG, et al. Severe cardiac failure in a patient with multiple sclerosis following low-dose mitoxantrone treatment. *Neurology* 2009;73(12):991–3.
99. Nolan R, Gelfand JM, Green AJ. Fingolimod treatment in multiple sclerosis leads to increased macular volume. *Neurology* 2013;80(2):139–44.
100. He D, Xu Z, Dong S, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD009882.
101. Burness CB, Deeks ED. Dimethyl Fumarate: A Review of Its Use in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2014;2014 Apr; 28(4):373-87.

102. Ignacio R, Liliana P, Edgardo C. Oligoclonal bands and MRI in clinically isolated syndromes: predicting conversion time to multiple sclerosis. *J Neurol* 2010;257(7):1188–91.
103. Giorgio A, Battaglini M, Rocca MA, et al. Location of brain lesions predicts conversion of clinically isolated syndromes to multiple sclerosis. *Neurology* 2013;80(3):234–41.
104. Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome A powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology* 2013;80(1):69–75.
105. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2008;14(8):1026–30.
106. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler J* 2010;16(1):62–67.
107. Jafari N, Kreft KL, Flach HZ, Janssens ACJW, Hintzen RQ. Callosal lesion predicts future attacks after clinically isolated syndrome. *Neurology* 2009;73(22):1837–41.
108. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurol* 2014;
109. Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;356(4):371–8.
110. Freedman MS, Metzigg C, Kappos L, et al. Predictive nature of IgM anti- α -glucose serum biomarker for relapse activity and EDSS progression in CIS patients: a BENEFIT study analysis. *Mult Scler J* 2012;18(7):966–73.
111. Katsavos S, Anagnostouli M. Biomarkers in Multiple Sclerosis: An Up-to-Date Overview. *Mult Scler J* 2013;2013:340508.
112. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Exp Immunol* 2014;
113. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler J* 2012;18(6):891–8.
114. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2009;374(9700):1503–11.
115. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular Interferon Beta-1A Therapy Initiated during a First Demyelinating Event in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343(13):898–904.

116. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 23;364(9444):1489–96.
117. Penner I-K, Stemper B, Calabrese P, et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2012;18(10):1466–71.
118. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11(1):33–41.
119. Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *Br Med Bull* 2010;95(1):79–104.
120. Bunyan RF, Pittock SJ. Do Not Treat from CIS Onset: Evaluate Disease Course and Prognosis First – Yes. *Mult Scler J* 2012;18(4):391–3.
121. Bock M, Paul F, Dörr J. Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2013;84(4):483–92.
122. Serbecic N, Beutelspacher SC, Geitzenauer W, et al. RNFL thickness in MS-associated acute optic neuritis using SD-OCT: critical interpretation and limitations. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 2011;89(5):e451–60.
123. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain* 2011;134(2):518–33.
124. Wolf S. Optische Kohärenztomographie. In: *Altersabhängige Makuladegeneration*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 167–75.
125. Costello F. Evaluating the Use of Optical Coherence Tomography in Optic Neuritis. *Mult Scler J* 2011;2011.
126. Bach M, Wesemann W, Kolling G, Bühren J, Krastel H, Schiefer U. Photopisches Kontrastsehen. *Ophthalmol* 2008;105(1):46–59.
127. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 1992;49(12):1237–42.
128. Bühren J, Terzi E, Bach M, Wesemann W, Kohnen T. Measuring contrast sensitivity under different lighting conditions: comparison of three tests. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 2006;83(5):290–8.
129. Ginsburg AP. Contrast sensitivity: determining the visual quality and function of cataract, intraocular lenses and refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(1):19–26.

130. Arden GB, Gucukoglu AG. Grating test of contrast sensitivity in patients with retrobulbar neuritis. *Arch Ophthalmol* 1978;96(9):1626–9.
131. Applegate RA, Howland HC, Sharp RP, Cottingham AJ, Yee RW. Corneal aberrations and visual performance after radial keratotomy. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995 1998;14(4):397–407.
132. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):807–22.
133. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005;58(3):383–91.
134. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. The time course of retrograde trans-synaptic degeneration following occipital lobe damage in humans. *Brain* 2012;135(2):534–41.
135. Holländer H, Bisti S, Maffei L, Hebel R. Electroretinographic responses and retrograde changes of retinal morphology after intracranial optic nerve section. A quantitative analysis in the cat. *Exp Brain Res Exp Hirnforsch Expérimentation Cérébrale* 1984;55(3):483–93.
136. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2014;75(1):98–107.
137. Brandt AU, Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, et al. Primary Retinal Pathology in Multiple Sclerosis as Detected by Optical Coherence Tomography. *Brain* 2011;134(11):e193–e193.
138. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain* 2012;135(2):521–33.
139. Abegg M, Dysli M, Wolf S, Kowal J, Dufour P, Zinkernagel M. Microcystic Macular Edema: Retrograde Maculopathy Caused by Optic Neuropathy. *Ophthalmology* 2014;121(1):142–9.
140. Kaushik M, Wang CY, Barnett MH, et al. Inner Nuclear Layer Thickening Is Inversely Proportional to Retinal Ganglion Cell Loss in Optic Neuritis. *PLoS ONE* 2013;8(10):e78341.
141. Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, et al. Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. *PloS One* 2013;8(8):e71145.
142. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, Green AJ. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain* 2012;135(Pt 6):1786–93.
143. Balk LJ, Killestein J, Polman CH, Uitdehaag BMJ, Petzold A. Microcystic macular oedema confirmed, but not specific for multiple sclerosis. *Brain* 2012;135(12):e226–e226.

144. Hume DA, Perry VH, Gordon S. Immunohistochemical localization of a macrophage-specific antigen in developing mouse retina: phagocytosis of dying neurons and differentiation of microglial cells to form a regular array in the plexiform layers. *J Cell Biol* 1983;97(1):253–7.
145. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367(2):115–23.
146. Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells. *Glia* 2013;61(5):651–78.
147. Dinkin M, Paul F. Higher macular volume in patients with MS receiving fingolimod: positive outcome or side effect? *Neurology* 2013;80(2):128–9.
148. Green AJ, Schwartz D, Gelfand J. Reply: Microcysts in the inner nuclear layer from optic atrophy are caused by retrograde trans-synaptic degeneration combined with vitreous traction on the retinal surface. *Brain* 2013;136(11):e261–e261.
149. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, et al. Determinants of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007;114(6):1046–52.
150. Blumenthal EZ, Parikh RS, Pe'er J, et al. Retinal nerve fibre layer imaging compared with histological measurements in a human eye. *Eye* 2009;23(1):171–5.
151. Sühs K-W, Hein K, Sättler MB, et al. A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis. *Ann Neurol* 2012;72(2):199–210.

Eidstattliche Erklärung

„Ich, Simon Joha, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Das klinisch isolierte Syndrom - Retinale Degeneration und Auswirkungen auf die Kontrastempfindlichkeit“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in 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

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Herr Simon Joha, geborener Jentschke, hatte folgenden Anteil an folgender Publikation:

Publikation: Timm Oberwahrenbrock, Marius Ringelstein, **Simon Jentschke**, Katrin Deuschle, Katharina Klumbies, Judith Bellmann-Strobl, Jens Harmel, Klemens Ruprecht, Sven Schippling, Hans-Peter Hartung, Orhan Aktas, Alexander U Brandt, Friedemann Paul

Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome

Multiple Sclerosis Journal, 2013

Beitrag im Einzelnen: Überprüfung und manuelle Nachkorrektur der OCT-B-Scans, die mittels Software für die retinale Multilayeranalyse erstellt wurden (siehe Kapitel 2.5) sowie Mitarbeit an Erstellung des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

1. Timm Oberwahrenbrock, Marius Ringelstein, **Simon Jentschke**, Katrin Deuschle, Katharina Klumbies, Judith Bellmann-Strobl, Jens Harmel, Klemens Ruprecht, Sven Schippling, Hans-Peter Hartung, Orhan Aktas, Alexander U Brandt, Friedemann Paul:

Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome

Multiple Sclerosis Journal, 2013; 19(14): 1887–95; PMID: 23702433