

Optische Kohärenztomographie als prognostischer Marker hinsichtlich körperlicher und kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose

Carmen Wetzlmair

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer

Doktorin der Medizin (Dr. med)

genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Thomas Korn
2. Priv.-Doz. Dr. Benjamin Knier

Die Dissertation wurde am 11.03.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 03.07.2024 angenommen.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Multiple Sklerose - ein Überblick.....	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Ätiologie	1
1.1.3.1 Genetische Prädisposition:	2
1.1.3.2 Umwelteinflüsse und Lebensgewohnheiten:.....	3
1.1.4 Pathologie	5
1.1.5 Pathogenese und Pathophysiologie.....	7
1.1.6 Diagnosekriterien einer MS	9
1.1.7 Verlaufsformen	11
1.1.8 CIS und RIS	13
1.1.9 Klinische Symptomatik.....	14
1.1.9.1 Kognition.....	16
1.1.9.2 Fatigue.....	17
1.1.9.3 Depression.....	19
1.1.9.4 Schubtherapie	20
1.1.9.5 Verlaufsmodifizierende Therapie.....	20
1.1.9.6 Symptombezogene Therapie	21
1.2 Visuelles System bei MS	22
1.2.1 Die Netzhaut	23
1.2.2 Signaltransduktion und Sehbahn	24
1.2.3 Retinale optische Kohärenztomographie	25
1.3 Optische Kohärenztomographie bei Multipler Sklerose.....	27
1.3.1 OCT bei Optikusneuritis	27
1.3.2 OCT und Neurodegeneration.....	28
1.3.3 OCT zur Risikostratifizierung von MS-Patienten	30
1.3.4 OCT als Prädiktor für einen Therapieerfolg	32
1.3.5 OCT und Kognition	32
1.3.6 OCT und Fatigue und Depression	33

Inhaltsverzeichnis

1.4	Fragestellung	33
2	Material und Methoden	35
2.1	Studiendesign und Patienten.....	35
2.2	OCT	36
2.3	Kognitive und neuropsychologische Untersuchungen	39
2.3.1	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions: FSMC	39
2.3.2	Beck-Depressions-Inventar	40
2.3.3	Multiple Sklerose Inventarium Cognition: MUSIC	41
2.4	Statistische Auswertung	43
3	Ergebnisse	45
3.1	Demographische Parameter und Diagnoseverteilung bei Studieneinschluss	45
3.2	Neuropsychologischer Status bei Studieneinschluss.....	46
3.3	OCT-Parameter bei Studieneinschluss	47
3.4	Zusammenhang zwischen OCT und neuropsychologischen Parametern zum Studieneinschluss	48
3.5	Einfluss von OCT-Parametern auf die Entwicklung neuropsychologischer Auffälligkeiten.....	52
3.5.1	Entwicklung einer Fatigue	52
3.5.2	Entwicklung einer Depression	54
3.5.3	Entwicklung einer kognitiven Dysfunktion	55
3.5.4	Longitudinaler Verlauf der OCT-Parameter	57
3.6	Einflussparameter auf den neuropsychologischen Status im Studienverlauf.....	59
3.6.1	Einflüsse auf die Entstehung einer Fatigue-Symptomatik	59
3.7	Assoziation longitudinaler retinaler Veränderungen mit neuropsychologischen Befunden.....	63
3.7.1	Longitudinale OCT-Veränderungen und ihr Zusammenhang mit einer Fatigue	63
3.7.2	Longitudinale OCT-Veränderungen und ihr Zusammenhang mit einer depressiven Stimmung	64
3.7.3	Longitudinale OCT-Veränderungen und ihr Zusammenhang mit der Kognition.....	65
4	Diskussion.....	66
4.1	Zusammenfassung	66
4.2	Fatigue	66
4.3	Depression	68
4.4	Kognition.....	70
4.5	Schwächen der Studie.....	73
4.6	Ausblick.....	73

Inhaltsverzeichnis

5	Literaturverzeichnis	75
6	Danksagung	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MS-Pathologie	6
Abbildung 2: Ablauf der Krankheitsinduktion und der frühen inflammatorischen Phase der MS	8
Abbildung 3: Ablauf der axonalen und neuronalen Degeneration	9
Abbildung 4: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose	13
Abbildung 5: Grad der neurologischen Einschränkung.....	15
Abbildung 6: Therapie der MS nach [89].....	22
Abbildung 7: Darstellung des Aufbaus der Retina mit dem Stratum nervosum, Stratum pigmentosum und der darunter liegenden Aderhaut in der Region der Makula lutea aus [93].	24
Abbildung 8: Übersicht der Sehbahn.....	25
Abbildung 9: Darstellung des OCT-Funktionsprinzips, in Anlehnung an [96].....	27
Abbildung 10: Ablauf retrograde transsynaptische Degeneration.....	30
Abbildung 11: 3D-OCT-Aufnahme der Makularegion	38
Abbildung 12: Fundusbild der Makularegion mit ETDRS-Rasterüberlagerung.....	39
Abbildung 13: Korrelationsanalyse der OCT-Parameter und neurokognitiver Testungen bei Baseline.....	49
Abbildung 14: T-Tests, Vergleich neuropsychologischer Parameter und OCT-Parameter bei baseline.....	51
Abbildung 15: Streudiagramm der erzielten FSMC-Werte aller Probanden über die Zeit. ...	54
Abbildung 16: Streudiagramm der erzielten BDI-Werte aller Probanden über die Zeit.	55
Abbildung 17: Streudiagramm der erzielten MUSIC Cognition Werte aller Probanden über die Zeit.	56
Abbildung 18: Streudiagramme ausgewählter OCT-Parameter.	58
Abbildung 19: ROC-Kurve zur Identifikation eines pRNFL-Grenzwertes, ab dem ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Fatigue vorliegt.	60
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Verschlechterung einer Fatigue-Symptomatik. 61	
Abbildung 21: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der longitudinalen Veränderungen der OCT-Schichten und des FSMC über die Zeit. Zentral findet sich die Linie der linearen Regression. Um die Trendlinie wird das 95%-ige Konfidenzintervall dargestellt.	63
Abbildung 22: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der longitudinalen Veränderungen der OCT-Schichten und des BDIs über die Zeit. Zentral findet sich die Linie der linearen Regression. Um die Trendlinie wird das 95%-ige Konfidenzintervall dargestellt.	64
Abbildung 23: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der longitudinalen Veränderungen der OCT-Schichten und des MUSIC Cognition über die Zeit. Zentral findet sich die Linie der linearen Regression. Um die Trendlinie wird das 95%-ige Konfidenzintervall dargestellt. ...	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: McDonald Kriterien 2010.....	11
Tabelle 2: Einteilung der Schwere einer Fatiguesymptomatik nach FSMC [125].....	40
Tabelle 3: Einteilung der Schwere einer depressiven Symptomatik nach BDI [[126, 128]....	41
Tabelle 4: MUSIC Kognition Unterkategorien	41
Tabelle 5: Kategorisierung der kognitiven Leistungsfähigkeit anhand des MUSIC [129]	43
Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der Studienkohorte bei Studieneinschluss	46
Tabelle 7: Ergebnisse neurokognitiver und neuropsychologischer Testparameter zum Studieneinschluss	47
Tabelle 8: OCT-Parameter bei Studieneinschluss	48
Tabelle 9: T-Tests. Untersuchung ob zwischen Patienten mit oder ohne Fatigue Unterschiede bei den OCT-Schichten bei Baseline vorlagen.....	50
Tabelle 10: T-Tests zur Untersuchung ob zwischen den Patienten mit und ohne depressive Symptomatik bei Baseline OCT-Schichtdicken und Volumenunterschiede vorlagen.....	50
Tabelle 11: T-Tests zur Untersuchung, ob bei Patienten, die bei Baseline mehr oder weniger als 27 Punkte im MUSIC-Cognition erreichten Unterschiede bei den OCT-Werten vorlagen.	50
Tabelle 12: Datensätze, die bei den jährlichen Visiten für die Auswertungen zur Verfügung standen (T0 =baseline, T1-T5 stehen für die Visiten in Jahr 1-5 danach).	52
Tabelle 13: Mediane FSMC und MUSIC Fatigue Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten.	53
Tabelle 14: Mediane BDI-Werte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten.	55
Tabelle 15: Mediane MUSIC Cognition Werte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten..	56
Tabelle 16: OCT-Parameter zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten.....	57
Tabelle 17: Ergebnisse der Korrelationsanalysen und der Regressionsgleichung der longitudinalen Verläufe der OCT-Schichten und der Fatigue-Symptomatik. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman.	63
Tabelle 18: Ergebnisse der Korrelationsanalysen und der Regressionsgleichung der longitudinalen Verläufe der OCT-Schichten und der depressiven Symptomatik. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman.	64
Tabelle 19: Ergebnisse der Korrelationsanalysen und der Regressionsgleichung der longitudinalen Verläufe der OCT-Schichten und der Kognition. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman.	65

Abkürzungsverzeichnis

BDI	Beck-Depression-Inventar
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DIS	<i>dissemination in space</i> ; räumliche Dissemination
DIT	<i>dissemination in time</i> ; zeitliche Dissemination
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FSMC	<i>Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions</i>
GCIPL	<i>ganglion cell and inner plexiform layer</i> ; Ganglienzell- und innere plexiforme Schicht
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
INL	<i>inner nuclear layer</i>
MHC	<i>major histocompatibility complex</i> ; Haupthistokompatibilitätskomplex
MS	Multiple Sklerose
MUSIC	Multiple Sklerose Inventarium Cognition
OCT	Optische Kohärenztomographie
OKB	Oligoklonale Banden
ON	Optikusneuritis
ONL	<i>outer nuclear layer</i>
OPL	<i>outer plexiform layer</i>
PPMS	primär chronisch-progrediente Multiple Sklerose
RIS	radiologisch isoliertes Syndrom
RNFL	<i>retinal nerve fibre layer</i> ; retinale Nervenfaserschicht
RRMS	<i>relapsing-remitting MS</i> ; schubförmig remittierende Multiple Sklerose
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SPMS	sekundär chronisch-progrediente Multiple Sklerose
TMV	<i>total macular volume</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Multiple Sklerose - ein Überblick

1.1.1 Definition

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der es im Verlauf durch entzündliche und neurodegenerative Vorgänge zu körperlichen, kognitiven und psychischen Einschränkungen kommen kann [1].

1.1.2 Epidemiologie

Die MS ist eine häufige neurologische Erkrankung und in Nordamerika und Europa die häufigste Ursache für eine nicht-traumatisch bedingte Behinderung junger Erwachsener [2, 3]. 2013 waren weltweit etwa 2,3 Millionen Menschen an MS erkrankt [4]. Dies entspricht einer durchschnittlichen Prävalenzrate von 33/100.000 Einwohnern (EW) [5].

Dabei sind für die Prävalenzraten deutliche regionale Unterschiede belegt. So zeigen sich besonders hohe durchschnittliche Prävalenzraten in Nordamerika (140/100.000 EW) und Europa (108/100.000 EW) [6]. Die niedrigsten Raten finden sich hingegen in äquatornahen Regionen, wie in Ostasien (2,2/100.000 EW) und der Sub-Sahara (2,1/100.000 EW) [6].

In Deutschland litten 2010 etwa 200.000 Menschen an MS, was einer Prävalenzrate von 250/100.000 Einwohnern entspricht [7]. Bezüglich der Geschlechterverteilung liegt eine Gynäkotropie vor, bei der Frauen im Verhältnis von 1,5:1 bis 2,5:1 häufiger als Männer erkranken. Dieses Verhältnis scheint in den letzten Jahren tendenziell anzusteigen [3, 8, 9]. Der Erkrankungsbeginn liegt meist im jungen Erwachsenenalter (20 – 40. Lebensjahr) mit einem deutlichen Anstieg nach dem 18. Lebensjahr, einem Gipfel zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr und einer deutlichen Reduktion an Neuerkrankungen nach dem 50. Lebensjahr [10-12].

1.1.3 Ätiologie

Es handelt sich sehr wahrscheinlich um eine multifaktorielle Genese, bei der sowohl Umwelteinflüsse, Lebensgewohnheiten als auch genetische Merkmale zusammenwirken und zur Entstehung einer immunvermittelten Erkrankung führen. Eine zentrale Rolle spielt dabei das körpereigene Immunsystem.

1.1.3.1 Genetische Prädisposition:

Durch epidemiologische Studien wurde ein Zusammenhang zwischen genetischen Merkmalen und der Entstehung einer MS nachgewiesen. Dabei wurde gezeigt, dass etwa 20% der MS-Patienten eine positive Familienanamnese für MS aufweisen [13]. Das Risiko für Verwandte eines Betroffenen ebenfalls an MS zu erkranken ist dabei stark abhängig vom Verwandtschaftsgrad. Während in der Allgemeinbevölkerung in Europa im Durchschnitt 0,3% der Menschen an MS erkranken, liegt das Risiko für Verwandte ersten Grades eines Betroffenen bei etwa 3% (Geschwister von Betroffenen 5%; Kinder mit einem betroffenen Elternteil 2%), und ist damit etwa 10 Mal so hoch [13]. Bei Verwandten zweiten und dritten Grades reduziert sich das Risiko auf etwa 1% [13]. In Zwillingsstudien ergaben sich zudem für monozygote Zwillinge ausgesprochen hohe Konkordanzraten von 25-35% [14-16]. Bei dizygoten Zwillingen liegt das Risiko bei etwa 5% [14]. Es handelt sich hierbei nicht um einen monogenen Erbgang, bei der es durch eine einzelne Mutation zu aberranten Genprodukten kommt, sondern um Genpolymorphismen, die auch in gesunden Bevölkerungen vorkommen [16, 17]. Meist handelt es sich um genetische Varianten, die die Suszeptibilität für eine MS-Erkrankung erhöhen. Als erstes Merkmal wurde vor fast 5 Jahrzehnten die Humane Leukozytenantigen (HLA) Region identifiziert, welche einen Abschnitt des Chromosom 6 darstellt und für die Major Histocompatibility Complex (MHC) Moleküle kodiert [18, 19]. Diese Moleküle spielen eine entscheidende Rolle bei der Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen durch das Immunsystem, was die Hypothese einer autoimmunen Erkrankung der MS unterstützt. Seit kurzem geht man davon aus, dass hierbei vor allem die MHC-II-kodierenden Abschnitte der HLA-Region die größte Relevanz haben. MHC Klasse II Komplexe spielen bei der Antigenpräsentation eine maßgebliche Rolle. HLA-DRB1*15:01 zeigt von allen MHC Abschnitten die stärkste Assoziation und erhöht das Risiko, an einer MS zu erkranken, um das Dreifache [20].

Mit Hilfe von genomweiten Assoziationsstudien wurden neben der MHC Region 110 Polymorphismen in 103 Genloci identifiziert, die eine Relevanz für die Prädisposition für MS haben [21]. Basenpaarvariationen in Genabschnitten, die für die Alpha-Kette des Interleukin-7-Rezeptors (IL7R) und Interleukin-2-Rezeptors (IL2R) kodieren und eine wichtige Rolle bei der Differenzierung und Homöostase von T-Lymphozyten spielen, zeigten außerhalb der HLA-Region den bedeutendsten Zusammenhang mit der Entstehung einer MS [22]. Die Trägerschaft zweier verschiedener Genvariationen des IL2R war mit einem relativ erhöhten Erkrankungsrisiko von 1,19 und 1,25 assoziiert. Bei einer Variation des IL7R lag das relative Risiko bei 1,18 [22]. Auf die IL2R- und IL7R-Genvariationen sind jeweils etwa 0,2% aller MS Erkrankungen zurückzuführen [22].

1.1.3.2 Umwelteinflüsse und Lebensgewohnheiten:

KURTZKE [23] beschrieb 1995 einen besonderen Einfluss des Wohnortes auf das Erkrankungsrisiko der MS. Es zeigte sich, dass sich die Wahrscheinlichkeit, an MS zu erkranken, für Menschen, die vor dem 15. Lebensjahr aus einem Hochrisiko- in ein Niedrigrisikogebiet zogen, signifikant verringerte. Umgekehrt erhöhte sich das Risiko bei einem Umzug aus einem Niedrigrisiko- in ein Hochrisikogebiet [23]. Er definierte die Hoch- und Niedrigrisikogebiete dabei anhand der unterschiedlichen Prävalenzraten der MS. So galten Regionen mit hohen Prävalenzraten von 30/100.000 Einwohner (Nordeuropa, nördliche USA, südliches Canada) als Hochrisikogebiet, Zonen mit einer mittleren Prävalenzrate von 5 bis 29/100.000 Einwohner (Südeuropa, südliche USA und Australien) als Gebiet mittleren Risikos und Regionen mit niedrigen Prävalenzraten von unter 5/100.000 Einwohnern (Asien und Afrika) als Niedrigrisikogebiet [24]. Diese Beobachtung legte das Vorhandensein bestimmter Umwelteinflüsse, möglicherweise Infekte, zum Zeitpunkt des Kindesalters und der Adoleszenz nahe, die Einfluss auf die MS-Pathogenese nehmen könnten.

Im Sinne einer Infektionshypothese wurden verschiedene Erreger auf ihren Zusammenhang mit der Entstehung einer MS untersucht. In einer Metaanalyse von ASCHERIO ET AL. [25] ergab sich nur das Epstein-Barr-Virus (EBV-Virus) als robuster infektiöser Risikofaktor. Da etwa 95% der Allgemeinbevölkerung eine EBV-Infektion durchgemacht haben [25], kann die bloße Infektion nicht als die alleinige Ursache für die Entstehung einer MS gewertet werden [26]. Besonderen Einfluss auf das MS Erkrankungsrisiko haben jedoch das Erkrankungsalter und die Immunantwort bei der Erstinfektion [25-27]. So haben Menschen, die im Adoleszentenalter oder noch später an einer infektiösen Mononukleose erkranken, ein mehr als doppelt so hohes Risiko für eine MS, im Vergleich zu Menschen mit einer asymptomatischen EBV-Infektion im Kindesalter [25-27]. Für die 5% der Allgemeinbevölkerung, die keine EBV-Infektion durchmachen, liegt das Risiko für eine MS Erkrankung zehnfach unter dem für Menschen mit einer asymptomatischen EBV-Infektion in der Kindheit und sogar 20-fach unter dem von Menschen mit einer Mononukleose im Adoleszentenalter oder später, nämlich bei fast Null [25].

LEVIN ET AL. konnten weiter nachweisen, dass ein vierfach erhöhter Antikörpertiter gegen das Epstein-Barr-nuclear-antigen 1 (EBNA 1) mit einem dreifach erhöhten Risiko für eine MS Erkrankung assoziiert war [28]. Erhöhte Antikörpertiter ließen sich dabei schon fünf oder mehr Jahre vor Krankheitsbeginn nachweisen [28]. Interessant ist dabei außerdem, dass anti-EBNA Titer bei gesunden Menschen meist über Jahrzehnte konstant bleiben, während diese bei Menschen, die später eine MS entwickeln oft zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr ansteigen [25].

Einleitung

Dies unterstreicht die Hypothese einer altersabhängigen Vulnerabilität nach einer EBV-Infektion an einer MS zu erkranken. Auch in einer 2022 veröffentlichten Studie, die 10 Millionen junge US-Soldaten einschloss, resultierte nach einer EBV-Infektion ein 32-fach höheres Risiko für eine MS Erkrankung. Bei den Menschen mit einer MS-Erkrankung nach EBV-Infektion ließ sich ein Anstieg der Neurofilament Leichtketten nachweisen. Dieser dient als Biomarker für axonale Degeneration. Bei anderen Viruserkrankungen, inklusive dem Cytomegalievirus fand dies nicht statt [29]. In einer weiteren Veröffentlichung aus dem Jahr 2022 wird die mechanistische Hypothese diskutiert, dass es in Folge der Bildung von Antikörpern gegen das EBV Protein EBNA-1 durch Epitope Spreading zur Bildung von kreuzreagierenden Antikörpern gegen das ZNS Protein GlialCAM kommt und so die Autoinflammation startet [30]. Eine EBV-Infektion scheint zusammengefasst ein obligater Risikofaktor für die Entstehung einer MS zu sein. Höhere MS Prävalenzraten in nördlicheren Breitengraden könnten weiter mit einer geringeren Sonneneinstrahlung und einem so entstandenen Vitamin-D-Mangel zusammenhängen [9]. Diese Annahme wird von epidemiologischen Studien unterstützt, in denen die Vitamin-D-Werte von MS Patienten vor der Entstehung einer MS mit den Werten von gesunden Kontrollen zum selben Zeitpunkt verglichen wurden. In einer Fall-Kontrollstudie, zeigte sich für die weiße Bevölkerungsgruppe mit hohen Vitamin-D-Spiegeln ($>99,2$ nmol/L) eine 62%-ige Risikoreduktion für eine MS Erkrankung im Gegensatz zu einer vergleichbaren Bevölkerungsgruppe mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln ($<63,2$ nmol/L) [31]. In einer zweiten Fall-Kontroll-Studie wiesen Menschen mit Vitamin-D-Werten über 75 nmol/L ein 61%-ig reduziertes Risiko gegenüber Menschen mit Spiegeln <75 nmol/L auf [32]. Besonders wichtig scheint dabei die Höhe des Vitamin-D-Spiegels in der Kindheit und Adoleszenz zu sein [9]. Der Ausgleich eines Vitamin-D-Mangels zeigte zudem eine positive Auswirkung auf die klinische und kernspintomographische Erkrankungsaktivität von MS und CIS Patienten [9]. Die genauen Mechanismen, die zu dem protektiven Effekt des Vitamin D beitragen, werden noch untersucht [9].

Auch ein Übergewicht im Kindes- und jungen Erwachsenenalter ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit einem zweifach erhöhten Risiko an einer MS zu erkranken assoziiert [9]. Dies ist vermutlich, zumindest teilweise, auf verminderte Vitamin-D-Spiegel in übergewichtigen Personen zurückzuführen [9].

Es wurde weiter gezeigt, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein ungefähr 1,5-fach erhöhtes Risiko für eine MS aufweisen [9]. Dieses scheint dabei für rauchende Männer höher zu sein als für rauchende Frauen [9].

Zusammengefasst gehen ASCHERIO ET AL. [9] davon aus, dass bis zu 60% der MS Erkrankungen durch Vitamin-D-Supplementierungen, Vermeiden von Rauchen und Prävention von Übergewicht und einer Mononukleose Infektion vermieden werden könnten.

1.1.4 Pathologie

Charakteristisch für die MS ist das Auftreten von umschriebenen Läsionen in der weißen und grauen Substanz des ZNS, die als Plaques bezeichnet werden. Je nach Plaquestadium sind diese Areale von einer akuten oder chronischen Entzündung und Demyelinisierung, einer neuronalen und axonalen Degeneration sowie reaktiver Vernarbung (Gliose) geprägt [33, 34]. Als Prädiaktionsstellen für Entmarkungsherde der weißen Substanz gelten das juxtakortikale und periventrikuläre Marklager, der Sehnerv, der Hirnstamm, das Kleinhirn und das Rückenmark. Demyelinisierungsherde der grauen Substanz finden sich sowohl im Kortex als auch in tiefer gelegenen grauen Kerngebieten [35].

Im Allgemeinen lassen sich bei den entzündlichen Plaques aktive von inaktiven Läsionen unterscheiden [36]. In frühen aktiven Läsionen findet sich dabei eine massive Infiltration von T-Zellen und Makrophagen, wobei sich innerhalb der Makrophagen Myelinabbauprodukte nachweisen lassen. Die Myelinscheiden sind in den frühen aktiven Läsionen noch nicht vollständig beschädigt. In späten aktiven Läsionen ist das Myelin hingegen vollständig zerstört und hat sich von den Axonen abgelöst. Auch in diesen Läsionen lassen sich in Makrophagen Myelinabbauprodukte nachweisen [36]. Bei den inaktiven Läsionen können grundsätzlich zwei Formen unterschieden werden. Zum einen gibt es inaktive Läsionen, die eine aktive Randzone aufweisen als auch inaktive Läsionen ohne aktive Randzone. In der aktiven Randzone zeigt sich als Korrelat für die anhaltende Inflammation eine Makrophageninfiltration. In inaktiven Läsionen ohne aktive Randzone sind T-Zellen und Makrophagen deutlich seltener zu finden und aktive Myelinabbauprozesse sind nicht mehr nachweisbar [36]. Durch Reparaturprozesse, zum Beispiel durch Oligodendrozyten Vorläuferzellen, können Läsionen zum Teil remyelinisiert werden. Meist bleibt die Remyelinisierung jedoch unvollständig und es kommt zur Ausbildung sogenannter Markschattenherde (shadow plaques) [36]. Aufgrund einer dünneren Myelinschicht erscheinen diese Herde makroskopisch blasser als die Umgebung. Läsionen werden im Verlauf häufig von Astrozyten abgekapselt und es kommt zu einer Vernarbung (Gliose) [17].

Neben der Entzündung und Demyelinisierung ist der sekundäre axonale und neuronale Untergang wichtiger Bestandteil der MS Pathologie und für die MS Patienten deshalb so bedeutend, weil vor allem auf diese Prozesse eine bleibende körperliche Einschränkung zurückzuführen ist

Einleitung

[33]. Axonale Veränderungen sind dabei bereits früh in den entzündlichen Läsionen nachweisbar. Die Axone imponieren in der neuropathologischen Untersuchung an ihren terminalen Enden aufgetrieben und verzerrt [36, 37]. Aktive Läsionen weisen dabei eine höhere Anzahl an terminalen axonalen Schwellungen auf als die Randbereiche und Zentren chronisch aktiver Läsionen [37]. Axonale Veränderungen sind bei MS Patienten jedoch nicht nur auf die Plaquerregion begrenzt, sondern erstrecken sich, wenn auch in deutlich geringerem Ausmaß, in die Regionen um die Plaque und in die makroskopisch normal erscheinende weiße Substanz (normal appearing white matter, NAWM), wo die Myelinscheiden intakt sind [37].

KUTZELNIGG ET AL. [35] konnten zeigen, dass es in der frühen Erkrankungsphase der MS vorwiegend zu einer fokal begrenzten Entzündungsreaktion kommt, die primär durch das Auftreten von akut demyelinisierenden Läsionen in der weißen Substanz geprägt ist. In der späten Erkrankungsphase geht die lokal begrenzte Entzündung hingegen in eine diffuse Inflammation des gesamten Gehirns über. Während dieser Phase kommt es zu einer diffusen axonalen Schädigung in der NAWM und zu einer zunehmenden kortikalen Demyelinisierung [35]. Neuropathologisch lässt sich in dieser Phase eine ausgeprägte Mikrogliaaktivierung (ZNS-Makrophagen) in der NAWM nachweisen [35]. Die Ausbildung kortikaler Demyelinisierungsherde ist vermutlich auf eine meningeale Inflammation und auf das Auftreten von B-Zell-reichen, lymphfollikelähnlichen Strukturen in den Meningen zurückzuführen [38] (siehe **Abbildung 1**).

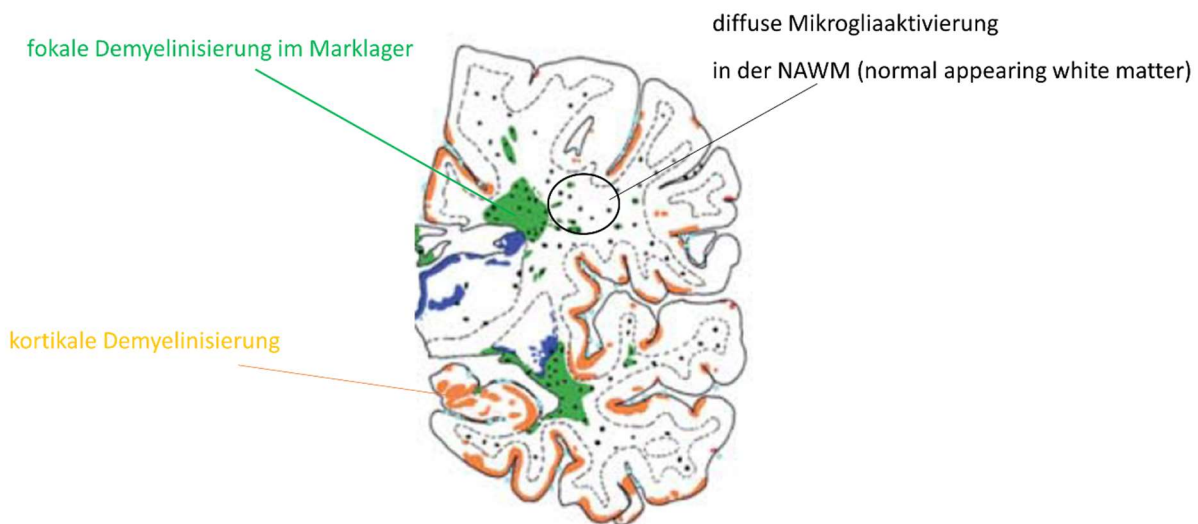


Abbildung 1: MS-Pathologie modifiziert nach [35]

1.1.5 Pathogenese und Pathophysiologie

Die genauen Pathomechanismen, die bei der MS zur Ausbildung der entzündlichen demyelinisierenden Herde und im Verlauf zu einer Neurodegeneration führen, sind bisher nicht ausreichend geklärt. Die gängigste Hypothese geht davon aus, dass es initial nach am ehesten Umweltkontakt mit einem unbekanntem Antigen zu einer peripheren Aktivierung einer Immunantwort kommt, die sich im Anschluss ins ZNS verlagert (siehe **Abbildung 2**). Die Annahme einer peripheren Krankheitsinduktion wird dabei vor allem durch Ergebnisse aus dem murinen Modell der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) gestützt [39]. Es wird angenommen, dass es in den ersten Lymphknotenstationen der Haut, der Lunge und des Gastrointestinaltrakts durch antigenpräsentierende Zellen zu einer Aktivierung autoreaktiver T-Zellen kommt. Zudem können auch im Lymphknoten residierende naive B-Zellen lösliche Antigene an T-Zellen präsentieren und so ebenfalls deren Aktivierung bedingen. Ein kleiner Teil dieser autoreaktiven T-Zellen (CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen) als auch B-Zellen gelangen im Anschluss, vermutlich zunächst über postkapilläre Venolen des ZNS, in die perivaskuläre Region, wo eine Reaktivierung der T-Zellen durch Autoantigene erfolgt. Diese können im Anschluss ins ZNS-Parenchym migrieren und dort über die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine eine Störung der Homöostase der Oligodendrozyten (Myelin bildende Zellen) und Astrozyten (Gliazellen) bedingen. Die freigesetzten Zytokine und Chemokine führen zudem zu einer Öffnung der Blut-Hirn-Schranke und locken weitere Immunzellen, wie Makrophagen, Plasmazellen und weitere Lymphozyten ins ZNS. In der Folge kommt es zu einem Angriff gegen die Myelinscheiden und zur Ausbildung einer phagozytotischen Läsion. Auch von den Plasmazellen sezernierte Antikörper können Gliazellen oder die Myelinscheide direkt angreifen und so ebenfalls zu deren Dysfunktion beitragen [39].

Pathophysiologisch kommt es aufgrund der Schädigung der Oligodendrozyten und der Myelinscheiden zu einer Einschränkung der Signaltransduktion von Aktionspotenzialen entlang der Axone. Dies äußert sich beim Patienten als neurologische Ausfallssymptomatik, zum Beispiel als Muskelschwäche oder Sensibilitätsstörung. Zu Beginn der Krankheit können Läsionen häufig remyelinisiert werden, die Symptome bilden sich infolgedessen zurück.

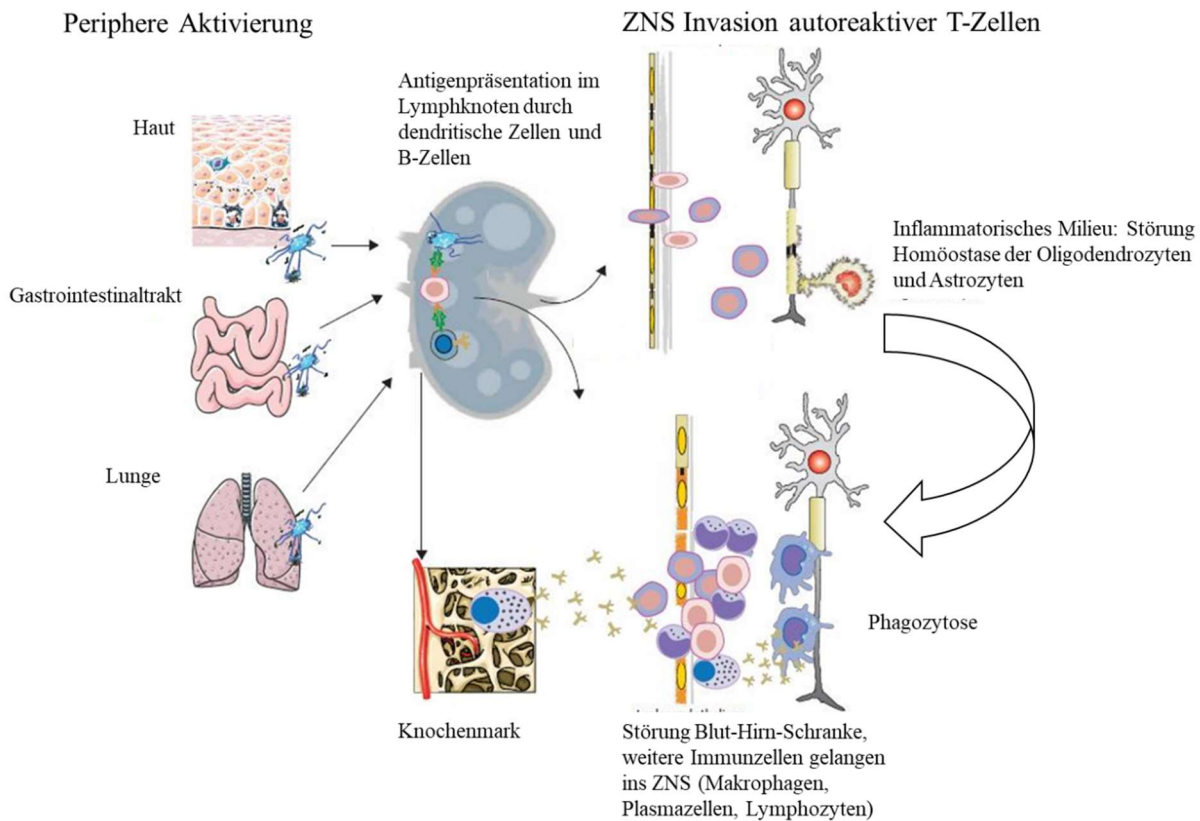


Abbildung 2: Ablauf der Krankheitsinduktion und der frühen inflammatorischen Phase der MS, modifiziert nach [39]

Spätere MS-Stadien, wie die sekundär chronisch-progrediente MS (siehe Abschnitt 1.1.7), zeigen histopathologische Hinweise für einen zunehmenden axonalen und neuronalen Untergang. Dabei existieren zwei unterschiedliche Erklärungsansätze, wie es zu deren Schädigung kommen könnte (siehe **Abbildung 3**).

Eine Hypothese, die als Modell der primären Neurodegeneration bezeichnet wird, geht davon aus, dass es aufgrund einer Störung der axoglialen Einheit zu einem primären Schaden der Axone kommt. Dieser primäre Schaden entsteht vermutlich aufgrund der Demyelinisierung und als Folge einer Oligodendrozyten-Funktionsstörung. Im Anschluss an den primären axonalen Schaden kommt es zu einer sekundären Aktivierung von Mikroglia. Eine andere Hypothese schließt das Modell einer kompartimentalisierten Entzündungsreaktion ein. In diesem Modell kommt es infolge einer diffusen Entzündungsreaktion im ZNS, die unabhängig von einer peripheren Immunantwort abläuft, durch das kontinuierliche Vorhandensein proinflammatorischer Mediatoren und durch Antikörper aus den B-Zell-Aggregaten der Meningen, zu einer diffusen Mikroglia-Aktivierung. Die aktivierten Mikroglia bedingen vermutlich im Anschluss über die Ausschüttung toxischer Mediatoren eine Schädigung der axonalen Integrität [39].

Beide Hypothesen, schließen einander nicht aus und könnten gleichzeitig ablaufen [39]. Da die Schädigungen der Axone irreversibel sind, können sich so entstandene neurologische Defizite nicht mehr zurückbilden und es verbleiben körperliche Einschränkungen.

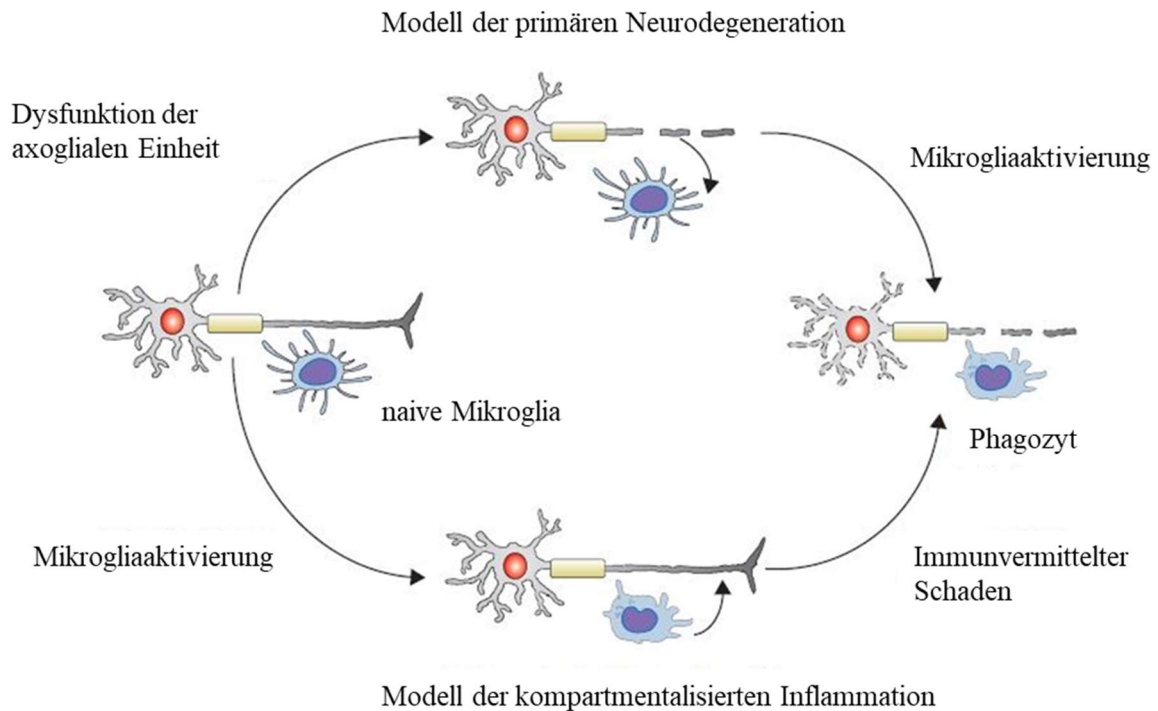


Abbildung 3: Ablauf der axonalen und neuronalen Degeneration , modifiziert nach [39].

1.1.6 Diagnosekriterien einer MS

Die Diagnose einer MS wird anhand von anamnestischen, klinischen, kernspintomographischen und liquorspezifischen Befunden nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen gestellt. Besonders die Kernspintomographie bekam in den letzten Jahren immer mehr Bedeutung im klinischen Alltag. Seit 2001 werden von einem internationalen Expertengremium wiederholt Konsensuspapiere zu den Diagnosekriterien einer schubförmigen und chronisch progredienten MS (McDonald-Kriterien der MS) veröffentlicht. In den Jahren 2005, 2010 und 2017 erfolgte jeweils eine Überarbeitung der Fassung. Prinzipiell müssen für die Diagnose einer MS Entzündungen an verschiedenen Orten sowie zu verschiedenen Zeitpunkten im Bereich des zentralen Nervensystems nachgewiesen werden.

Basierend auf den Diagnosekriterien aus dem Jahr 2010 und 2017 [40, 41] kann eine MS-Diagnose bereits bei einem ersten klinischen Schubereignis gestellt werden, sofern sowohl das Kriterium einer räumlichen als auch einer zeitlichen Dissemination erfüllt ist. Eine räumliche

Einleitung

Dissemination (dissemination in space, DIS) bedeutet dabei, dass ein entzündliches Geschehen unterschiedliche Bereiche des ZNS betrifft. Eine zeitliche Dissemination (dissemination in time, DIT) beschreibt entzündliche Aktivitäten zu mehreren Zeitpunkten.

Da die, in dieser Studie eingeschlossenen Patienten ihre Diagnose anhand der McDonald Kriterien 2010 [40] erhielten, wird im Folgenden auf diese Fassung näher eingegangen (siehe **Tabelle 1**): Der Nachweis einer DIS und DIT kann in den McDonald Kriterien von 2010 entweder klinisch oder kernspintomographisch erfolgen. Zum Nachweis einer DIS in der Magnetresonanztomographie (MRT) muss zumindest eine T2-Läsion in zwei von vier MS-typischen Lokalisationen (juxtakortikal, periventrikulär, infratentoriell und spinal) belegt sein (Swanton Kriterien) [40]. Wenn der Patient eine Hirnstammsymptomatik oder ein spinales Syndrom aufweist, wird die symptomatische Läsionen nicht gezählt [40]. Zur Erfüllung des Kriteriums DIT müssen bei der klinischen Herangehensweise, zumindest zwei Krankheitsschübe entweder klinisch oder anamnestisch klar abgrenzbar sein. Das Kriterium einer DIT im MRT wird durch das gleichzeitige Vorhandensein einer asymptomatischen Gadolinium-anreichernden (Gd⁺)-T1-Läsion und einer nicht anreichernden Läsion erfüllt oder zeigt sich durch das Auftreten einer neuen T2 und/oder Gd⁺-T1-Läsion in einem Folge-MRT [40].

Schübe	Klinische Präsentation	Weitere benötigte Parameter für die Diagnose MS
≥ 2	≥ 2 klinisch objektivierbare Läsionen oder 1 klinisch objektivierbare Läsion und ein weiteres gesichertes Schubereignis in der Vergangenheit	Keine
≥ 2	1 klinisch objektivierbare Läsion	DIS: belegt durch MRT oder weiteren klinischen Schub in einer anderen ZNS-Lokalisation
1	≥ 2 klinisch objektivierbare Läsionen	DIT: belegt durch MRT oder zweiten klinischen Schub
1	1 klinisch objektivierbare Läsion (CIS)	DIS: belegt durch MRT oder zweiten klinischen Schub in einer anderen ZNS-Lokalisation und DIT: belegt durch MRT oder durch zweiten klinischen Schub

Tabelle 1: McDonald Kriterien 2010 zur Diagnosesicherung einer MS bei Patienten, die initial ein Schubereignis aufwiesen; aus [40]

1.1.7 Verlaufsformen

Die Multiple Sklerose ist durch das Auftreten von neurologischen Ausfallsymptomen gekennzeichnet, die sich entweder in Form von Schüben oder als graduelle Verschlechterung äußern. Ein akuter Schub ist dabei definiert als eine vom Patienten beschriebene oder von einem Untersucher objektivierbare Symptomatik, die für ein entzündliches demyelinisierendes Ereignis spricht und über mindestens 24 Stunden, unabhängig von Zeichen einer Infektion oder Temperaturerhöhung, (z.B. Fieber oder Uhthoff-Phänomen) bestehen muss [40, 42]. Die Symptome werden außerdem nur dann als ein eigenständiges Schubereignis gewertet, wenn seit dem letzten Schub mindestens 30 Tage vergangen sind [42]. Bildet sich eine Ausfallssymptomatik nach kurzer Zeit zurück, verschlechtert sich jedoch innerhalb von 30 Tagen erneut, so wird dies als ein einzelnes Schubereignis gewertet.

Einleitung

Die Erkrankung kann im Wesentlichen in fünf verschiedene Formen und Stadien bzw. Vorläuferstadien unterteilt werden (**Abbildung 4**):

- schubförmig remittierende MS (relapsing remitting MS, RRMS)
- sekundär chronisch progrediente MS (SPMS)
- primär chronisch progrediente MS (PPMS)
- klinisch isoliertes Syndrom (CIS)
- radiologisch isoliertes Syndrom (RIS)

Bei der RRMS kommt es zu klar abgrenzbaren Krankheitsschüben, bei denen sich die neurologischen Defizite zu Beginn oft komplett und im Verlauf häufig nur partiell zurückbilden [43]. Zwischen den jeweiligen Schüben ist bei der RRMS keine Krankheitsprogression zu verzeichnen [43]. Etwa 85% der MS Patienten weisen zu Beginn der Erkrankung diesen schubförmig-remittierenden Verlauf auf [44]. In 30-40% der Fälle geht die RRMS nach 10-15 Jahren in die sekundär chronisch progrediente MS über [1].

Bei der SPMS folgt auf den initial schubförmigen Verlauf eine Phase der chronischen Verschlechterung der neurologischen Symptomatik [43]. Schubereignisse können weiterhin aufgelagert sein.

Etwa 15% der MS Patienten entwickeln von Beginn an eine primär chronisch progrediente MS [44]. Bei der PPMS kommt es zu einer graduellen Verschlechterung der neurologischen Symptomatik, die zwischenzeitlich von einer Phase leichter neurologischer Verbesserungen oder von Plateaus begleitet sein kann [43]. Schubereignisse sind hingegen nur in Ausnahmefällen aufgelagert.

Das klinische Erstereignis, bei dem die Kriterien für eine räumliche und zeitliche Dissemination einer MS nicht voll erfüllt sind, wird als CIS bezeichnet [45]. Betroffene Regionen schließen häufig der Sehnerv, der Hirnstamm oder das Rückenmark mit ein [46].

Beim radiologisch isolierten Syndrom (RIS) zeigen sich bei einer MRT-Untersuchung im ZNS MS-typische Veränderungen ohne eine begleitende oder vorausgehende klinische Symptomatik [47]. In **Abbildung 4** zeigt sich eine vereinfachte Darstellung des Verlaufs der RRMS, SPMS und PPMS.

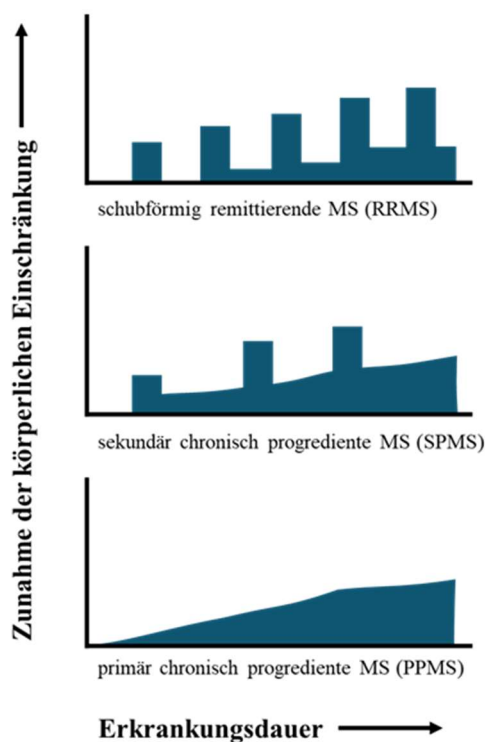


Abbildung 4: Verlaufsformen der Multiplen Sklerose , eigene Darstellung nach [48]

1.1.8 CIS und RIS

Etwa 60-70% der CIS-Patienten entwickeln innerhalb von 20 Jahren eine weitere klinische Episode und gehen dadurch in eine manifeste MS über, während ein Drittel nur eine einzige klinische Episode durchlebt und so die Diagnose eines CIS beibehält [45, 49]. Etwa 80% der CIS-Patienten, die initial MRT-Veränderungen aufweisen, gehen schlussendlich in eine klinisch definitive MS (CDMS) über, während dies bei CIS-Patienten ohne MRT-Veränderungen nur in etwa 20% der Fall ist [50]. In einer groß angelegten Studie mehrerer Zentren von KUHLE ET AL. [51] betrug die Konversionsrate in eine definitive MS bei CIS-Patienten mit einem initialen Nachweis von mehr als neun cerebralen T2-Läsionen nach fünf Jahren 82,5%. Bei zwei bis neun Läsionen lag die Wahrscheinlichkeit für denselben Zeitraum bei 74,5% und bei null bis einer Läsion bei 54,7%. Ein besonders hohes Risiko ergab sich in dieser Studie für Patienten mit einer hohen Anzahl an T2-Läsionen (> neun) und zusätzlich positiven oligoklonalen Banden (OKB). Hier lag das Risiko eines Übergangs in eine MS nach fünf Jahren bei 86% [51]. Daraus ist jedoch ersichtlich, dass bei einer hohen Anzahl an MRT-Läsionen eine OKB-Analyse keinen wesentlichen prognostischen Informationszugewinn erbringt.

Anders verhält es sich hingegen, wenn initial keine MRT-Läsionen vorliegen. In einer Studie von TINTORE ET AL. [52] wurde beispielsweise gezeigt, dass bei CIS-Patienten, die initial keine

MRT-Läsionen jedoch positive OKB aufwiesen, die Konversionsrate in eine definitive MS nach 50 Monaten bei 23% lag, während nur 4% der CIS-Patienten ohne MRT-Läsionen und ohne OKB in eine definitive MS übergingen. Die Arbeitsgruppe konnte außerdem nachweisen, dass das Vorliegen von OKB das Risiko für einen zweiten klinischen Schub unabhängig von MRT-Ergebnissen verdoppelte [52].

Neben cerebralen MRT-Läsionen und OKB sind auch asymptomatische spinale Läsionen von prognostischer Relevanz. CIS-Patienten mit asymptomatischen spinalen Läsionen bei der Erstmanifestation wiesen nach fünf Jahren ein 3,5-fach höheres Risiko eines Übergangs in eine klinisch definitive MS auf als CIS-Patienten ohne spinale Läsionen [53]. SOMBEKKE ET AL. [53] schlugen deshalb eine routinemäßige Durchführung spinaler MRTs auch bei CIS-Patienten ohne spinale Erstsymptomatik vor.

Eine verlaufsmodifizierende Therapie kann den Übergang in eine MS, bei Patienten mit einem CIS und initialen MRT-Veränderungen verzögern, scheint jedoch langfristig keinen Einfluss auf die Entwicklung körperlicher Einschränkungen zu haben [50].

Zirka 50% der RIS-Patienten entwickeln im Verlauf von 10 Jahren ein erstes klinisches Ereignis. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer klinischen Symptomatik gelten ein Alter unter 37 Jahren, OKB im Liquor sowie infratentorielle und spinale Läsionen [47, 54].

1.1.9 Klinische Symptomatik

Die Multiple Sklerose kann prinzipiell alle Bestandteile des ZNS betreffen und bietet folglich ein breites klinisches Bild ("Chamäleon der Neurologie"). MS typische Symptome [55] können beispielhaft den einzelnen funktionellen Systemen des EDSS zugeordnet werden [56]:

1. Pyramidenbahn: Bei Läsionen der Pyramidenbahn kommt es zu Schwächen und Paresen der Extremitäten bis hin zu einem kompletten Funktionsverlust [55].
2. Sensorium: Typisch sind Sensibilitätsstörungen an distalen Bereichen der Hände und Beine, die sich in Form von Missempfindungen (Parästhesien) und Schmerzen (Dysästhesien) äußern. Weiter kommt es zu Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität. Auch paroxysmale Symptome können auftreten.
3. Kleinhirn: Durch Läsionen im Kleinhirn kommt es zu Gleichgewichtsstörungen, Ataxie, Schwindel und einem zerebellären Nystagmus.
4. Hirnstamm: Verschieden Störungen der Hirnnerven können aufgrund von Läsionen in ihren Kerngebieten auftreten. Beispiele dafür sind Augenmuskelparesen, Fazialis paresen und eine internukleäre Ophthalmoplegie.

5. Visuelles System: Typisch ist das Auftreten einer Optikusneuritis, die bei 20-30% der MS Patienten das Erstsymptom darstellt [55]. Betroffene berichten über einen Visusverlust, Gesichtsfeldausfälle, Farbentsättigung und retrobulbäre Schmerzen [55].
6. Blasen und Mastdarmfunktionen: Ein imperativer Harndrang, Harnverhalte, Inkontinenz, sowie Mastdarmentleerungsstörungen in Form von Obstipation und Inkontinenz sind typische Symptome. Bei bis zu 80% der Betroffenen treten im Krankheitsverlauf auch sexuelle Funktionsstörungen auf [55].
7. Zerebrale Funktionen: Hierunter fallen kognitive Defizite, Depression und Fatigue.

Zur Objektivierung der Symptomschwere und Quantifizierung der Ausfallsymptome hat sich der Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach KURTZKE ET AL. [56] etabliert. Der EDSS bildet verschiedene so genannte Funktionssysteme ab. Diese beinhalten die Pyramidenbahn, das Sensorium, das Kleinhirn, den Hirnstamm, das visuelle System, Blasen- und Mastdarmfunktionen, sowie zerebrale Funktionen. Der Grad der Behinderung wird in Halbpunktschritten von 0 (normal) bis 10 (Tod durch MS) bewertet (siehe **Abbildung 5**). Ab einem Wert von 7 ist die betroffene Person weitestgehend unfähig, sich selbständig gehend fortzubewegen und ist die meiste Zeit auf einen Rollstuhl angewiesen. Der EDSS ist ein relativ leicht zu untersuchender Wert, der besonders gut motorische Funktionseinschränkungen abbildet. Kognitive und neuropsychologische Defizite spielen eine eher untergeordnete Rolle.

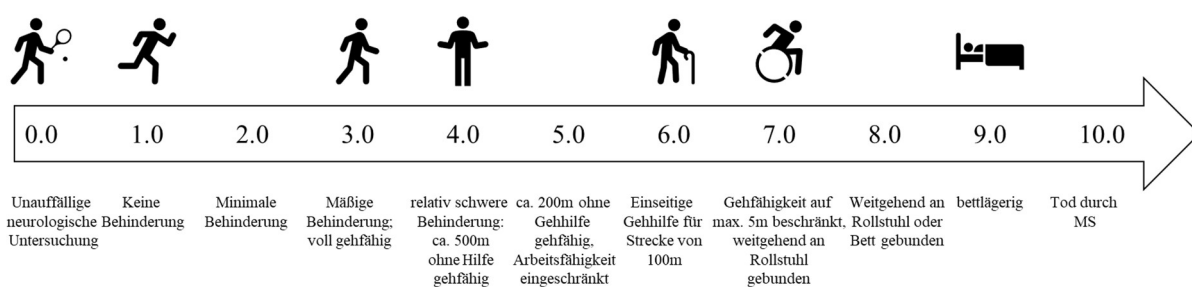


Abbildung 5: Grad der neurologischen Einschränkung , bewertet anhand des EDSS [56], eigene verkürzte Darstellung des EDSS

In Deutschland gibt es seit 2001 einen bundesweiten MS-Register, der die Patienten von mehr als 100 MS Zentren einschließt. Aus den Auswertungen der Patientendaten bis 2008 geht hervor, dass die häufigsten Symptome bei Erkrankungsbeginn Sensibilitätsstörungen (43,1%), Paresen (37%) und Sehstörungen (30,1%) beinhalten. Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 15 Jahren leiden dagegen besonders häufig an Spastiken, Blasenfunktionsstörun-

gen, Ataxien und Schmerzen [57]. Auch kognitive und neuropsychologische Defizite wie Fatigue und Depression lassen sich bei bis zu 50% der Patienten bereits im Frühstadium nachweisen [55]. Da in dieser Arbeit vor allem diese Krankheitsaspekte näher untersucht werden, soll auf diese Symptome im Folgenden genauer eingegangen werden.

1.1.9.1 Kognition

Bereits Charcot als Erstbeschreiber der MS bemerkte im 19. Jahrhundert bei seinen Patienten Gedächtnisstörungen und kognitive Verlangsamungen. Lange Zeit wurden diese Symptome bei der Bewertung des Krankheitsverlaufes vernachlässigt, obwohl RAO ET AL. [58] schon 1991 einen Zusammenhang zwischen kognitiven Störungen bei MS und frühzeitiger Erwerbsminderung, sozialem Rückzug, sexuellen Dysfunktionen und Problemen bei der Bewältigung von Alltagsroutinen beschrieben. All diese Faktoren beeinflussen außerdem maßgeblich die Lebensqualität der betroffenen Patienten [59].

Heute nimmt man an, dass etwa die Hälfte aller MS Patienten von kognitiven Einschränkungen betroffen ist (43-65%), wobei es nicht zu einem globalen Abbau, sondern vorwiegend zu Defiziten in spezifischen kognitiven Teilgebieten kommt [60, 61]. Diese können dabei auch schon in der frühen Erkrankungsphase auftreten und sind weitestgehend unabhängig vom Grad der Behinderung.

GRZEGORSKI ET. AL [62] fassten 2017 den aktuellen Wissensstand zur Häufigkeitsverteilung kognitiver Defizite bei MS zusammen. Die entscheidenden Domänen beinhalteten dabei Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (20-50%), Gedächtnis (33-65%), Aufmerksamkeit (12-25%), exekutive Funktionen (17-19%), und visuelle Wahrnehmungsfunktionen (bis zu 25%). Beim Gedächtnis sind vor allem das Langzeit- sowie das Arbeitsgedächtnis, welches wiederum die Informationsverarbeitung stark beeinflusst, am häufigsten betroffen. Unter exekutive Funktionen fallen Handlungsplanung und Ideenproduktion. Visuelle Wahrnehmungsfunktionen beziehen sich auf das Erfassen visueller Reize und die Fähigkeiten diese erfolgreich zu interpretieren und einzuordnen.

Um die Zusammenhänge zwischen strukturmorphologischen Veränderungen des Gehirns und kognitiven Defiziten zu verstehen, wurden in den letzten Jahren zahlreiche MRT-basierte Studien durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass eine Atrophie der grauen und weißen Substanz besser mit kognitiven Funktionsstörungen korreliert als die Anzahl an Entmarkungsherden [63, 64], wobei in der frühen Erkrankungsphase eine Atrophie der grauen Substanz überwiegt. CALABRESE ET AL. [65] zeigten beispielsweise, dass vor allem kortikale Läsionen und ein konsekutiv vermindertes Volumen der kortikalen grauen Substanz einen entscheidenden Voraussagewert

bezüglich kognitiver Einschränkungen bei MS haben. Nicht nur die kortikale graue Substanz, sondern auch tiefergelegene graue Kerngebiete sind mit der Entwicklung kognitiver Defizite assoziiert. So konnten HOUTCHENS und Kollegen einen Zusammenhang zwischen der Atrophie des Thalamus und einer Verlangsamung der Informationsverarbeitung und Einschränkung des visuell-räumlichen Gedächtnisses nachweisen [66].

Man nimmt an, dass es durch die Veränderungen des Hirnparenchyms zu einer Störung der Vernetzung verschiedener Hirnareale kommt, die schlussendlich zu den kognitiven Funktionsstörungen führen [64, 67]. Verschiedene Faktoren können dabei die kognitiven Funktionen sowohl positiv als auch negativ beeinflussen. Im Allgemeinen scheinen Patienten mit einem hohen Bildungsstand eine höhere kognitive Reservekapazität aufzuweisen, wodurch sich Defizite länger und besser kompensieren lassen. Bei einem niedrigeren Bildungsstand wirken sich Lesen, körperliche Aktivitäten und eine anspruchsvolle berufliche Tätigkeit positiv auf die Kognition aus [68]. Demgegenüber haben Alter, Erkrankungsdauer, männliches Geschlecht, Depression und Fatigue einen negativen Einfluss [62]. Zur Bewältigung und Verbesserung kognitiver Einschränkungen bieten sich primär kognitive Rehabilitation und Kognitionstraining an [62].

1.1.9.2 Fatigue

Fatigue ist eines der häufigsten Symptome bei MS, betrifft etwa 50-80% der Patienten [69, 70] und geht mit einer wesentlichen Einschränkung der Lebensqualität einher [71]. Da es sich dabei um eine schlecht objektivierbare Einschränkung handelt, kam es in der Vergangenheit zu deutlichen Kontroversen bezüglich einer korrekten Definition. Mills und Young definierten die Fatigue schließlich 2008 als eine „reversible, motorische und kognitive Einschränkung, die mit einer verminderten Motivation und einem verstärkten Bedürfnis nach Erholung einhergeht“ [72]. Aus dieser Definition geht auch die heute gängige Unterscheidung zwischen einer kognitiven und einer motorischen Komponente der Fatigue hervor.

Trotz zahlreicher Studien ist es bis heute nicht gelungen eine einheitliche Theorie bezüglich der Pathophysiologie der Fatigue zu erstellen. Wie bei der Depression und bei der Kognition geht man von einer multifaktoriellen Genese aus, bei der verschiedene Faktoren bei der Entstehung der Fatigue zusammenwirken. Zum besseren Verständnis wird zunächst eine primäre von einer sekundären Fatigueform unterschieden.

1.1.9.2.1 Primäre Fatigue

Unter primärer Fatigue versteht man die direkte Auswirkung zentralnervöser MS-Prozesse. Darunter fallen nach aktuellem Wissensstand unter anderem neuroendokrine Fehlfunktionen, vermehrte Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Konnektivitätsverluste zwischen verschiedenen Hirnarealen [73]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass nicht die Läsionslast, sondern vor allem die Läsionsorte mit der Entstehung einer Fatigue zusammenhängen. In diesem Kontext stehen vorrangig Läsionen in frontalen, parietalen und thalamischen Regionen sowie Läsionen in den Basalganglien [73-75]. Man geht davon aus, dass es infolge der Inflammation und axonalen Degeneration zu einer kortikalen Reorganisation kommt, die als die eigentliche Ursache für die Fatigue zu sehen ist. Für einfache motorische und kognitive Aufgaben müssen, aufgrund der Störung direkter kortikaler Verbindungen, immer größere Hirnareale rekrutiert werden. Dies führt wiederum zu einem erhöhten metabolischen Verbrauch und dadurch zu einer schnelleren Ermüdbarkeit und gesteigerten Regenerationsbedürftigkeit [76].

Nach einer anderen Theorie könnten proinflammatorische Zytokine (z.B. IL-1, IL-6 und TNF- α , IFN- γ) die Entstehung einer Fatigue begünstigen [77]. So zeigte sich in einer Studie von HEESSEN ET AL.[78], dass MS Patienten mit Fatigue im Vergleich zu Patienten ohne Fatigue auf eine unspezifische Stimulation mit einer signifikant höheren IFN- γ und TNF- α Produktion reagierten. Außerdem standen in dieser Studie erhöhte TNF- α Werte im Zusammenhang mit einer vermehrten Tagesmüdigkeit. Der genaue Mechanismus, wie es über die Zytokinproduktion zu einer Fatigue kommen könnte, ist bisher noch ungeklärt.

1.1.9.2.2 Sekundäre Fatigue

In Abgrenzung zur primären Fatigue lässt sich die sekundäre Fatigue nicht als Folge eines zentralen Geschehens werten, sondern entsteht aufgrund von Schlafstörungen, Depressionen, weiteren psychologischen Faktoren, motorischen Defiziten, geringerer Aktivitätslevel und unerwünschten Arzneimittelwirkungen [77, 79]. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Schmerzen, Spastiken, Blasenstörungen, Angstzuständen und weiteren externen Faktoren zu gestörten Schlafrhythmen kommt, was wiederum zu vermehrter Tagesmüdigkeit führen kann. Mehrere Studien haben deshalb eine Unterscheidung zwischen Tagesmüdigkeit und der MS typischen Fatiguesymptomatik vorgeschlagen [79].

1.1.9.2.3 Differentialdiagnose

Insgesamt ist zu beachten, dass sich depressive Stimmungslagen besonders schwer von einer Fatigue abgrenzen lassen, da sich deren Symptome häufig überlappen. So sind beispielsweise

Motivationstiefs, Energieverluste und Konzentrationsprobleme Charakteristika, die sowohl für eine Fatigue als auch eine Depression sprechen können und deshalb häufig von den Patienten verwechselt werden. Bei der Evaluation einer Fatigue sollte daher auf mögliche depressive Beschwerden verstärkt geachtet werden, damit je nach tatsächlich vorliegender Symptomatik geeignete Therapieprinzipien verfolgt werden können.

1.1.9.3 Depression

Die Lebenszeitprävalenz an einer schweren Depression zu erkranken liegt bei MS Patienten bei etwa 50% [80]. Damit ist das Risiko für MS-Betroffene etwa dreimal so hoch wie bei der Allgemeinbevölkerung. Unbehandelte Depressionen können zu Suizidgedanken, Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen und schlechterer Compliance für immunmodulatorische Therapien führen [81]. Auch die Lebensqualität wird maßgeblich durch depressive Symptome beeinflusst [71]. Die pathophysiologischen Hintergründe sind bisher nicht vollständig geklärt. Es existieren sehr unterschiedliche Erklärungsansätze, die vermutlich alle einen Teil zur erhöhten Prävalenz der Depression bei MS Patienten beitragen. Eine Annahme geht davon aus, dass es aufgrund von strukturellen Veränderungen des Gehirns als Folge der Neurodegeneration zur Entstehung einer Depression kommt. Mehrere MRT-Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Depression und einer Schädigung bestimmter Hirnregionen nachweisen. BAKSHI ET AL. [82] waren die Ersten, die in einer Studie von 48 MS Patienten zeigen konnten, dass hypointense T1-Läsionen in frontalen und parietalen Regionen, sowie vergrößerte Ventrikel und eine Atrophie des Frontalhirns mit einer Depression assoziiert waren. Sie gingen davon aus, dass es infolgedessen zu einer Trennung der Vernetzung kortikaler und subkortikaler Strukturen kommt. Seither wurde in weiteren Studien nachgewiesen, dass fokale Läsionen als auch eine Atrophie des Frontal- und Temporallappens mit der Häufigkeit und Schwere depressiver Symptome assoziiert sind [83-85]. GOBBI ET AL. [83] konnten außerdem darstellen, dass die Volumenminderung des frontalen Kortex und des vorderen Gyrus cinguli, welche sich bei depressiven MS Patienten fand, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung, Medikation und Geschlecht war [83]. Demgegenüber ließen sich bei depressiven und nicht depressiven MS Patienten keinerlei Unterschiede für regionale Atrophien der weißen Substanz nachweisen. Dies spricht dafür, dass der Verlust weißer Substanz, wenn überhaupt, nur eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung einer Depression bei MS Patienten spielt. Ein anderer Erklärungsansatz beschreibt die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, die zu einer vermehrten Akti-

vierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse führen. Dadurch kommt es wiederum zu erhöhten Cortisolwerten, welche mit der Entstehung einer Depression in Zusammenhang gebracht wurden [86].

Bisher existiert kein kurativer Therapieansatz der MS. Der aktuelle Therapieansatz basiert auf drei Säulen, nämlich der Schubtherapie, verlaufsmodifizierenden Therapie und symptomatischen Therapie [47].

1.1.9.4 Schubtherapie

Bei akuten Schüben werden primär hochdosierte Glukokortikoide in der Regel intravenös verabreicht. Hierbei kommen Prednisolon und Methylprednisolon zum Einsatz. Die Glukokortikoidtherapie zielt auf eine möglichst schnelle Rückbildung der klinischen Symptomatik ab. Ein langfristiger Effekt auf die Krankheitsprognose konnte jedoch nicht belegt werden [33]. Nach Ausschluss eines Infektes wird dabei eine morgendliche Gabe von 500-1000 mg Methylprednisolon über 3-5 Tage in Form von Kurzinfusionen empfohlen. Im Anschluss erfolgt eine orale Ausschleichphase [42]. Stellt sich etwa zwei Wochen nach der initialen Glukokortikoidtherapie keine zufriedenstellende Befundbesserung ein, kann ein zweiter Glukokortikoidstoß erfolgen. Die Dosis kann dabei gegebenenfalls auf 2000 mg pro Tag Methylprednisolon über 5 Tage gesteigert werden [47, 87]. Zeigt sich hierunter ebenso keine zufriedenstellende Besserung der Symptomatik, sollte eine Plasmapheresebehandlung in spezialisierten MS Zentren in Betracht gezogen werden [42, 47]. Diese erfolgt in der Regel über 5 bis 7 Sitzungen. Dabei konnte gezeigt werden, dass im Falle eines steroidresistenten Schubes Plasmapheresen bei bis zu 70% der Patienten zu einer Besserung der Symptomatik führen [47, 88].

1.1.9.5 Verlaufsmodifizierende Therapie

Um die Schubrate zu verringern und das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern, gibt es verschiedene immunmodulatorische und immunsuppressive Substanzen im Sinne einer Dauertherapie. Die aktuellsten Empfehlungen zur Stufentherapie, je nach Diagnose und Verlaufsfom, findet man in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Eine Überarbeitung erfolgte zuletzt im Herbst 2022 [47].

In Abhängigkeit der Krankheitsaktivität werden in der Therapie für die RRMS 3 Wirkstoffkategorien unterschieden. In die Kategorie 1 und somit zu den weniger potenten immunmodulatorischen Therapien fallen Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameroide, Interferon-

beta und Teriflunomid. Bei unzureichender Krankheitskontrolle oder bereits initialem Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren kann eine Therapieeskalation auf Medikamente der Kategorie 2 oder 3 erfolgen. In die Kategorie 2 fallen die Medikamente Cladribin, Fingolimod, Ozanimod und Ponesimod. Die Kategorie 3 und somit potentesten immunmodulatorischen Medikamente beinhaltet Alemtuzumab, Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab und off-label auch Rituximab. Für die SPMS kommen als Therapie Cladribin, Interferon-beta, Ocrelizumab und Siponimod in Frage. Bei der PPMS steht als einzig zugelassenes Medikament der CD-20 Antikörper Ocrelizumab als verlaufsmodifizierende Therapie zur Verfügung [47].

1.1.9.6 Symptombezogene Therapie

Zur Verbesserung bestehender Einschränkungen und Defizite können symptombezogene Therapiemaßnahmen eingesetzt werden, welche sich in medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieoptionen untergliedern. Wichtige Bestandteile der nicht medikamentösen Maßnahmen sind beispielsweise die Physiotherapie, die psychologische Therapie, die Ergotherapie, die Logopädie und die neuropsychologische Betreuung [47]. Einige Symptome (z.B. Spastik, Ataxie, Fatigue und Blasenstörungen) sind dabei funktionell als besonders einschränkend zu werten, weswegen auf deren symptomatische Therapie im Folgenden etwas genauer eingegangen wird. Zur Verbesserung der Mobilität beim Auftreten einer Spastik ist die Physiotherapie wichtiger Bestandteil des Therapiekonzepts. Als medikamentöse Maßnahmen kommen Antispastika (z.B. Baclofen, Tizanidin) und das Cannabinoide Nabiximol (Sativex®) zum Einsatz. Weitere (invasivere) Optionen stellen die Injektion von Botulinumtoxin in bestimmte Muskelgruppen sowie die intrathekale Gabe von Baclofen dar.

Zur Behandlung einer Ataxie eignen sich vorrangig physio- als auch ergotherapeutische Interventionen. Auch für eine Fatiguesymptomatik eignen sich vorrangig nicht medikamentöse Maßnahmen, zum Beispiel Ausdauertraining, Aufmerksamkeitstraining, Achtsamkeitstraining, kognitive Verhaltenstherapie und Energiemanagement-Programme. Als pharmakologische Maßnahmen können in Einzelfällen Amantadin oder Modafinil eingesetzt werden, die Evidenz für deren Wirksamkeit ist jedoch gering. Besteht begleitend eine depressive Verstimmung kann der Einsatz von Antidepressiva erwogen werden. Bei neurogenen Blasenstörungen stehen medikamentöse Therapien im Vordergrund. Zu erwähnen sind dabei die Möglichkeit einer Einnahme von Anticholinergika sowie die intravesikale Botulinuminjektion. Als deutlich invasivere Therapieoption kann zudem die Implantation von Elektroden in die Sakralregion zum Versuch einer Neurostimulation erfolgen [47]. Bei kognitiven Defiziten kann eine neuropsycholo-

Einleitung

gische Behandlung, z.B. in Form eines Kompensationstrainings oder eines spezifischen Computertrainings angeboten werden. Zusätzlich können ambulante oder stationäre Rehabilitationsprogramme durchgeführt werden.

In **Abbildung 6** erfolgt eine schematische Darstellung der Schubtherapie sowie der möglichen verlaufsmodifizierenden- und symptomatischen Therapiemaßnahmen.

	KIS	RRMS		SPMS	PPMS	
Krankheitsmodifizierende Therapie	Glatirameracetat Interferon-β 1a i.m. Interferon-β 1a s.c. Interferon-β 1b s.c.	Kategorie 1	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β 1a i.m. Interferon-β 1a s.c. Interferon-β 1b s.c. peg-IFN-β 1a s.c. Teriflunomid		Interferon-β 1a s.c.* Interferon-β 1b s.c.*	Ocrelizumab Rituximab (off-label)
			Kategorie 2	1. Wahl: Cladribin Fingolimod Ozanimod		Siponimod Cladribin Ocrelizumab Rituximab (off-label)
		Kategorie 3	JC-Virus Antikörper + 1. Wahl: Ocrelizumab Ofatumumab Rituximab (off-label) 2. Wahl: Natalizumab Reserve: Alemtuzumab	JC-Virus Antikörper - 1. Wahl: Natalizumab Ocrelizumab Ofatumumab Rituximab (off-label)		
Schubtherapie	1. Wahl	Steroidpulstherapie (bei unzureichendem Ansprechen ggf. erweitert eskalierter Steroidpuls mit erhöhter Dosis)				
	2. Wahl	Plasmaseparation				
symptomatische Therapie	Spastik	Physiotherapie, pharmakologische Therapie (Antispastika; Botulinum Toxin; Baclofen Intradural)				
	Ataxie	Physio-/Ergotherapie, ggf. pharmakologische Therapie				
	Fatigue	Psychotherapie, ggf. pharmakologische Therapie				
	Blasenstörung	Pharmakologische Therapie, invasive Therapieformen (intravesikales Botulinum Toxin, Neurostimulation)				

Abbildung 6: Therapie der MS nach [89].

1.2 Visuelles System bei MS

Im Zuge der MS finden sich nicht nur neuroinflammatorische und neurodegenerative Alterationen in Gehirn und Rückenmark, sondern auch im Bereich von Sehnerven und Netzhaut, weshalb das visuelle System näher beleuchtet werden soll.

1.2.1 Die Netzhaut

Die Retina entwickelt sich während der Embryogenese aus zwei Ausstülpungen des späteren Diencephalons und ist somit Bestandteil des zentralen Nervensystems [90, 91]. Diese kleidet den Augenhintergrund aus und dient der Verarbeitung und Umwandlung optischer Lichtsignale in zuerst chemische und in der Folge elektrische Impulse. Sie gliedert sich in ein äußeres (Pigmentepithel = Stratum pigmentosum) und ein inneres Blatt (Neuroretina = Stratum nervosum). Das einschichtige Pigmentepithel ist für den Stoffaustausch zwischen der außen anliegenden Aderhaut (Choroidea) und den Photorezeptoren verantwortlich. Durch sie wird außerdem eine Phagozytose abgestoßener Sinnesrezeptorteilchen ermöglicht und ein Schutz gegen Photooxidation geboten. Das Stratum nervosum stellt den sinneswahrnehmenden Teil der Retina dar. Sie besteht aus insgesamt neun Schichten, in welchen die ersten drei Neurone der Sehbahn liegen. Entsprechend dem Lichteinfall gliedert sich der Aufbau von innen nach außen in folgende Strukturen [92] (siehe **Abbildung 7**):

Die Membrana limitans interna (Innere Grenzmembran) stellt die innerste Schicht dar und bildet somit die Grenze zum Glaskörper des Auges. Sie besteht aus den Fortsätzen der Müller-Stützzellen und einer Basalmembran. Auf die Membrana limitans interna folgt die retinale Nervenfaserschicht (RNFL), die aus den Axonen der Ganglienzellen gebildet wird. Diese repräsentiert den intraokulären, unmyelinisierten Anteil des Sehnervs. Die eigentlichen Ganglienzellen bauen mit ihren Zellkörpern (Kernen) die darauffolgende Schicht (GCL) auf und repräsentieren das dritte Neuron der Sehbahn. Darunter liegt die innere plexiforme Schicht (IPL), in der Synapsen zwischen Bipolarzellen, Ganglienzellen sowie amakrinen Zellen zu finden sind. Es folgt die innere Körnerschicht (INL). Diese enthält sowohl die Kerne der Bipolarzellen, dem zweiten Neuron der Sehbahn, Somata von Interneuronen und beherbergt astrozytäre Müllerzellen. Die Interneurone bestehen aus den Horizontalzellen und den amakrinen Zellen. Die darunterliegende äußere plexiforme Schicht (OPL) enthält wiederum überwiegend Synapsen zwischen den Bipolarzellen, Photorezeptoren und Horizontalzellen. In der darauffolgenden äußeren Körnerschicht (ONL) befinden sich die Kerne der Photorezeptoren. Sie bilden das erste Neuron der Sehbahn. Als Grenze zu den Photorezeptorfortsätzen folgt die Membrana limitans externa (äußere Grenzmembran). Analog zur inneren Grenzmembran wird sie von den Fortsätzen der Müller-Stützzellen gebildet. Die Photorezeptorfortsätze gliedern sich in ein inneres und ein äußeres Segment, durchdringen siebartig die Membrana limitans externa, und ragen teilweise in das darunterliegende Pigmentepithel hinein [92]. Die Photorezeptoren im Allgemeinen bestehen in der Netzhautperipherie sowohl aus Zapfen als auch aus Stäbchen. Die Zapfen sind dabei für die Farbwahrnehmung verantwortlich, während die Stäbchen vor allem für das Dämmerungs- und

Einleitung

Nachtsehen benötigt werden. In der Netzhautmitte, welche aufgrund ihrer Farbe als Makula lutea (gelber Fleck) bezeichnet wird, findet sich eine trichterförmige Einziehung, die Fovea centralis. Sie ist aufgrund ihrer ausgesprochen hohen Rezeptordichte die Stelle des schärfsten Sehens und enthält im Gegensatz zur Netzhautperipherie nur Zapfen. Insgesamt wird die Sinnesrezeptorschicht von etwa sieben Millionen Zapfen und 120 Millionen Stäbchen gebildet [93].

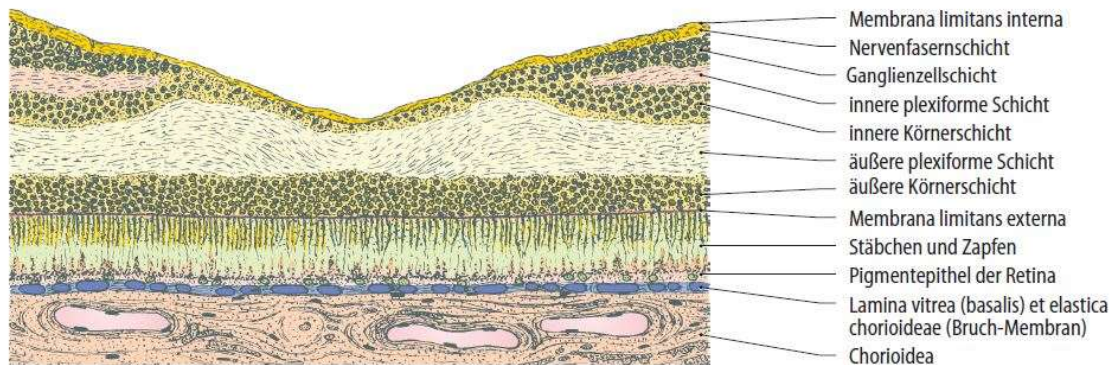


Abbildung 7: Darstellung des Aufbaus der Retina mit dem Stratum nervosum, Stratum pigmentosum und der darunter liegenden Aderhaut in der Region der Makula lutea aus [93].

1.2.2 Signaltransduktion und Sehbahn

Das Licht dringt zunächst durch alle Schichten des Stratum nervosum zu den Fortsätzen der Photorezeptoren vor, wo es von den Sehpigmenten der Außensegmente aufgenommen wird. Durch Veränderungen in deren Membran kommt es zur Ausbildung eines Rezeptorpotentials. Dieses führt an den Synapsen mit den bipolaren Zellen zu einer verminderten Neurotransmitterausschüttung, wodurch es zu einer Depolarisierung der Bipolarzelle in der inneren Körnerschicht kommt. Im Anschluss erfolgt eine Projektion der Information auf die Ganglienzellen, die ihre Aktionspotenziale an deren Axone weiterleiten [92]. Die insgesamt 1,1 Millionen Axone der Ganglienzellen bündeln sich zur retinalen Nervenfaserschicht. Sie ziehen, zunächst nicht myelinisiert, radial zum Sehnervenkopf (Papille) und bilden dort den Nervus opticus [93]. Ab diesem Zeitpunkt sind die Axone des Sehnervs myelinisiert und gelangen zum Chiasma opticum, wo die nasalen Anteile der Retinafasern auf die Gegenseite kreuzen und die temporalen Anteile auf der jeweiligen Seite verweilen. Die Axone erreichen im Anschluss über den Tractus opticus das Corpus geniculatum laterale, in dem das vierte Neuron liegt (Kerngebiet des Metathalamus). Dort erfolgt eine Weiterleitung der Informationen über die Radiatio Optica an die primäre Sehrinde im Okzipitallappen (Area striata, V1) [94]. In der primären Sehrinde

findet sich eine retinotopie Gliederung. Damit ist gemeint, dass benachbarte Punkte der Retina auch in der Sehrinde benachbart dargestellt werden. Die Fovea centralis nimmt dabei einen überproportional großen Anteil der V1 Region ein und liegt am weitesten occipital. Areale der Netzhautperipherie werden weiter frontal abgebildet. Untere Gesichtsfeldhälften sind außerdem oberhalb des Sulcus calcarineus repräsentiert, obere Gesichtsfeldhälften hingegen unterhalb des Sulcus. Während in der Area striata ausschließlich eine Abbildung der Informationen erfolgt, geschieht die Interpretation der Sinneseindrücke in den höheren visuellen Zentren (V2-V5) [92]. Eine Übersicht der Sehbahn findet sich in **Abbildung 8**.

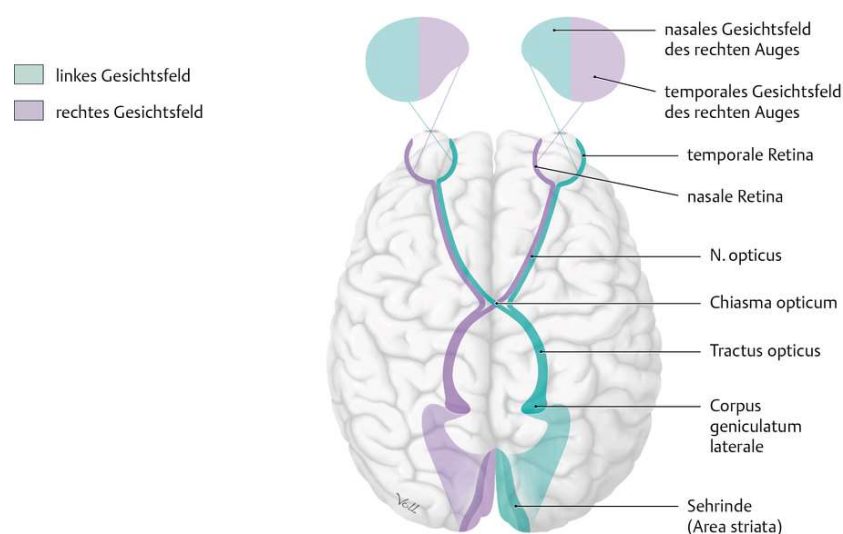


Abbildung 8: Übersicht der Sehbahn, aus [94]

1.2.3 Retinale optische Kohärenztomographie

Bei der retinalen optischen Kohärenztomographie (OCT) handelt es sich um ein nicht invasives, bildgebendes Verfahren, das eine hochauflösende und dreidimensionale Darstellung von Geweben ermöglicht. Erstmals wurde die Retina mittels der OCT-Technik 1991 von HUANG ET AL. [95] ex-vivo dargestellt und fand im Anschluss zunächst in der Augenheilkunde bei der Glaukom-Diagnostik klinische Anwendung.

Das grundlegende Prinzip der OCT basiert auf der sogenannten Michelson-Interferometrie. Wie in **Abbildung 9** dargestellt, wird dabei ein kurzkohärentes, breitbandiges Licht (~830 nm im Infrarotbereich) von einer Lichtquelle emittiert und anschließend mit Hilfe eines Strahlenteilers in einen Referenz- und einen Probenstrahl aufgeteilt, wobei der Referenzstrahl zunächst auf einen Spiegel trifft und dort reflektiert wird. Der Probenstrahl wird auf das zu untersuchende biologische Gewebe, in diesem Fall die Retina, projiziert. Aufgrund ihres heterogenen Aufbaus

erfolgt eine Reflektion des Lichtes an den verschiedenen Strukturen der Retina zu unterschiedlichen Zeiten. Beide Strahlen treffen im Anschluss erneut auf den Strahlenteiler. Ist der Unterschied der zurückgelegten Referenz- und Probenpfadlänge geringer als die Kohärenzlänge des Lichtes, kommt es zu einer Überlagerung der beiden Lichtstrahlen [95]. Das entstandene Interferenzsignal wird im Anschluss im Detektor ausgewertet. An einem einzelnen Messpunkt entsteht so ein A-Scan. Durch das Verschieben der Lichtquelle erfolgt ein Abtasten der Retina, wodurch ein zweidimensionales Bild entsteht, der B-Scan. Werden die B-Scans in einer horizontalen Ebene zusammengefügt erhält man eine Volumendarstellung, einen C-Scan.

In den letzten Jahren wurden vorwiegend zwei OCT-Systeme verwendet, nämlich die ältere time-domain OCT (TD-OCT) und das neuere spectral-domain OCT (SD-OCT). Bei der TD-OCT durchläuft ein monochromatisches Licht den Michelson-Aufbau. Am Ende erfolgt eine Analyse der Intensität der Interferenz zwischen Referenz- und Probenstrahl anhand der verschiedenen Laufzeiten. Um Informationen über die Tiefe der jeweiligen Struktur zu erhalten, muss der Referenzarm manuell bewegt werden. Die time-domain OCT ermöglicht dabei eine Scanrate von 400 A-Scans pro Sekunde bei einer Auflösung von $10\ \mu\text{m}$ [96].

Bei der SD-OCT wird polychromatisches Licht von der Lichtquelle emittiert. Die Strahlen treffen am Ende auf einen Spektrometer, welcher spektrale Veränderungen zwischen Referenzsignal und Probenstrahl misst. Mit Hilfe der Fourier-Transformation wird das so entstandene Interferenzmuster in seine einzelnen spektralen Bestandteile zerlegt. Die Tiefeninformation ist dabei im Interferenzsignal der jeweiligen Farbkomponenten kodiert. Im Gegensatz zur TD-OCT bleibt der Referenzarm in diesem Fall unbeweglich, was eine deutlich höhere Scanrate von 20.000-40.000 A-Scans pro Sekunde erlaubt und Artefakte, die beispielsweise durch unwillkürliche Augenbewegungen während der Untersuchung entstehen, minimiert. Zusätzlich wird bei der SD-OCT eine Auflösung von bis zu $3\ \mu\text{m}$ erreicht und eine simultane Messung aller retinaler Schichtdicken ermöglicht. Insgesamt konnte dadurch eine deutliche Verbesserung der Bildqualität erzielt werden [97].

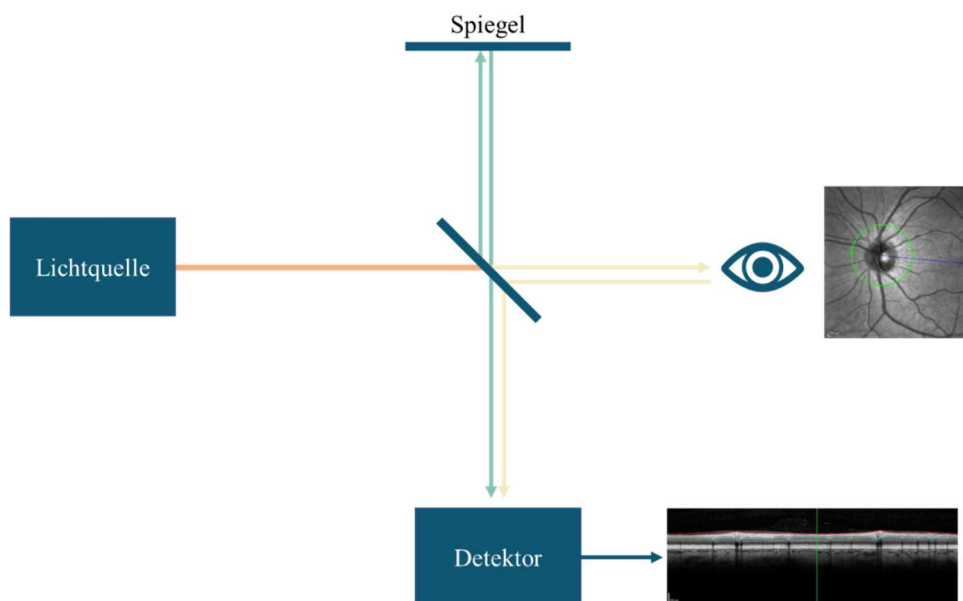


Abbildung 9: Darstellung des OCT-Funktionsprinzips, in Anlehnung an [96]

1.3 Optische Kohärenztomographie bei Multipler Sklerose

Die OCT-Technik wurde seit 1999 intensiv in der Erforschung des visuellen Systems bei Patienten mit MS eingesetzt. Neben der Affektion der Sehnerven im Rahmen einer Optikusneuritis (ON) konnten retinale Veränderungen bei MS-Patienten mit einer Vielzahl von krankheitsspezifischen Aspekten in Verbindung gebracht werden.

1.3.1 OCT bei Optikusneuritis

Bei der ON handelt es sich um eine akute Entzündung eines oder beider Sehnerven. Dabei kommt es bei den Patienten zu einer subakut auftretenden, meist einseitigen Sehstörung, die sich über mehrere Stunden oder Tage entwickelt und durch eine Visusminderung, Farbsinnstörung und Gesichtsfeldausfälle (z.B. in Form eines Zentralskotoms) charakterisiert ist [98]. 90% der Patienten klagen zudem über retrobulbäre Schmerzen, die sich häufig bei der Augenbewegung verschlimmern [99]. Die Sehstörungen bilden sich typischerweise nach mehreren Wochen oder Monaten partiell oder komplett zurück. Prognosebestimmend für eine komplette Wiederherstellung der Sehkraft ist vor allem das Ausmaß permanenter axonaler Schädigungsmuster. Dieser permanente Schaden, der sich in einem Untergang der Sehnervenfasern widerspiegelt, kann mit Hilfe des OCTs abgebildet und quantifiziert werden. So lässt sich in der OCT-Untersuchung etwa 2-3 Monate nach dem Ereignis eine zunehmende Atrophie der peripapillären Nervenfaserschicht (pRNFL) nachweisen, die zumindest über einen Zeitraum von 12 Monaten

voranschreitet [100, 101]. Das größte Ausmaß an Atrophie wird bis zum sechsten Monat nach dem Ereignis erreicht, wobei die temporale Region initial am stärksten betroffen ist [100, 101]. In zwei Metaanalysen von PETZOLD ET AL. [101, 102] zeigte sich sowohl für die Messungen mit den TD-OCT Geräten als auch mit den neueren SD-OCT Geräten nach einer ON eine durchschnittliche Reduktion der Nervenfaserschichtdicke von 20 μm . Dies entspricht in etwa einem 20%-igen Verlust der Gesamtdicke.

Neben der Atrophie der pRNFL kommt es im Rahmen der ON auch zu strukturmorphologischen Veränderungen der makulären Retinaarchitektur. Aus den Ergebnissen von SD-OCT Analysen geht hervor, dass auch die makuläre RNFL (mRNFL) nach einer ON atrophiert und im Durchschnitt 6 μm dünner ist als bei gesunden Kontrollen [102]. Auch stellt sich eine Atrophie der kombinierten Ganglienzell- und inneren plexiformen Schicht (GCIPL) ein. So haben MS Patienten nach einer ON im Vergleich zu Gesunden im Durchschnitt 16 μm dünnere GCIPL Werte [102]. Ein entscheidender Vorteil in der Messung der GCIPL liegt darin, dass eine Atrophie dieser Schicht früher als bei der pRNFL und somit einen Monat nach der ON nachweisbar ist [103]. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass es in Folge der ON initial zu einer Sehnervenkopfschwellung kommt, die sich in einer Ödembildung und somit dickeren Schichten der pRNFL widerspiegelt, während die GCIPL von diesen Veränderungen nicht betroffen zu sein scheint [104].

Sowohl eine pRNFL- als auch eine GCIPL-Atrophie nach einer ON haben einen prognostischen Wert zur Regeneration der Sehkraft [100, 105, 106]. So konnte COSTELLO ET AL. [105] für die pRNFL einen Schwellenwert von 75 μm identifizieren, unterhalb dieser Grenze zeigte sich bei Patienten mit einer ON auch sechs Monate nach dem Ereignis eine anhaltende Einschränkung der Sehfunktionen [105]. In einer Studie von GABILONDO ET AL. [106] war zudem eine GCIPL Atrophierate von $\geq 4,5$ μm im ersten Monat nach einer ON mit einer unzureichenden Wiederherstellung der Kontrastsehschärfe nach 6 Monaten assoziiert. Bei einer GCIPL Atrophierate von ≥ 7 μm war weiter die Erholung der Farbsehschärfe eingeschränkt und eine Rückbildung von Gesichtsfeldausfällen unwahrscheinlich. Daraus ergibt sich, dass sich anhand von Atrophieraten im OCT nach ON eine prognostische Aussage zur Erholung der Sehfunktionen treffen lässt.

1.3.2 OCT und Neurodegeneration

Auch ohne eine vorangegangene ON kommt es bei MS Patienten zu Veränderungen der retinalen Architektur. In einer Metaanalyse von PETZOLD ET AL. [102] zeigte sich bei Augen von MS Patienten ohne ON (MSNON) eine durchschnittliche Reduktion der pRNFL um 7 μm und der

GCIPL um 6 μm im Vergleich zu den Augen von gesunden Kontrollpatienten. Daraus lässt sich ableiten, dass es bei MS-Patienten ON-unabhängig zu einer Atrophie von Ganglienzellen und deren Axone kommt. Dabei werden unterschiedliche Hypothesen für die kausale Ursache der schubunabhängigen retinalen Atrophie diskutiert.

Es liegen zahlreiche Hinweise dafür vor, dass es aufgrund von Läsionen in der Radiatio Optica und einer Atrophie des visuellen Kortex zu einer retrograden transsynaptischen Degeneration kommt (siehe **Abbildung 10**). Diese läuft über das Corpus geniculatum laterale, erreicht schlussendlich die retinalen Strukturen und führt dort zu einer Atrophie sowohl der Nervenfaserschicht als auch der Ganglienzellschicht [107]. So zeigte sich in einer Studie von GABILONDO ET AL. [107], dass eine Atrophie des visuellen Cortex oder des Thalamus inklusive des Corpus geniculatum laterale mit einer pRNFL Reduktion assoziiert waren. SINNECKER ET AL. [108] zeigten einen Zusammenhang zwischen pRNFL Schichtdicke, Läsionsvolumina in der Radiatio Optica und Dicke der Sehstrahlung.

Auch neurodegenerative Prozesse außerhalb des visuellen Systems scheinen die retinale Architektur zu beeinflussen. Hier bestehen mittlerweile zahlreiche Hinweise, dass sich Atrophie-Vorgänge auch im Bereich der Retina widerspiegeln. GORDON-LIPKIN ET AL. [109] zeigte bereits 2007 an 40 MS Patienten, dass eine reduzierte pRNFL Schichtdicke mit einer Verminderung des Hirnvolumens assoziiert ist. SIGER ET AL. [110] beschrieb in der Folge eine Assoziation zwischen einem pRNFL-Verlust und den kumulativen T1- und T2- Läsionsvolumina. Der stärkste Zusammenhang bestand hier zwischen einer pRNFL-Atrophie und einem hohen T1-Läsionsvolumen und einem erniedrigten Volumen der grauen Substanz, sodass retinale Veränderungen zentrale neurodegenerative Prozesse abbilden könnten [110]. Ergänzend zu den Querschnittsanalysen fand sich in einer vierjährigen Beobachtungsstudie von SAIDHA ET AL. [111] eine Assoziation von longitudinalem Ganglienzellverlust (GCIPL-Atrophie) und Atrophie von Thalamus und der kortikalen grauen Substanz [111].

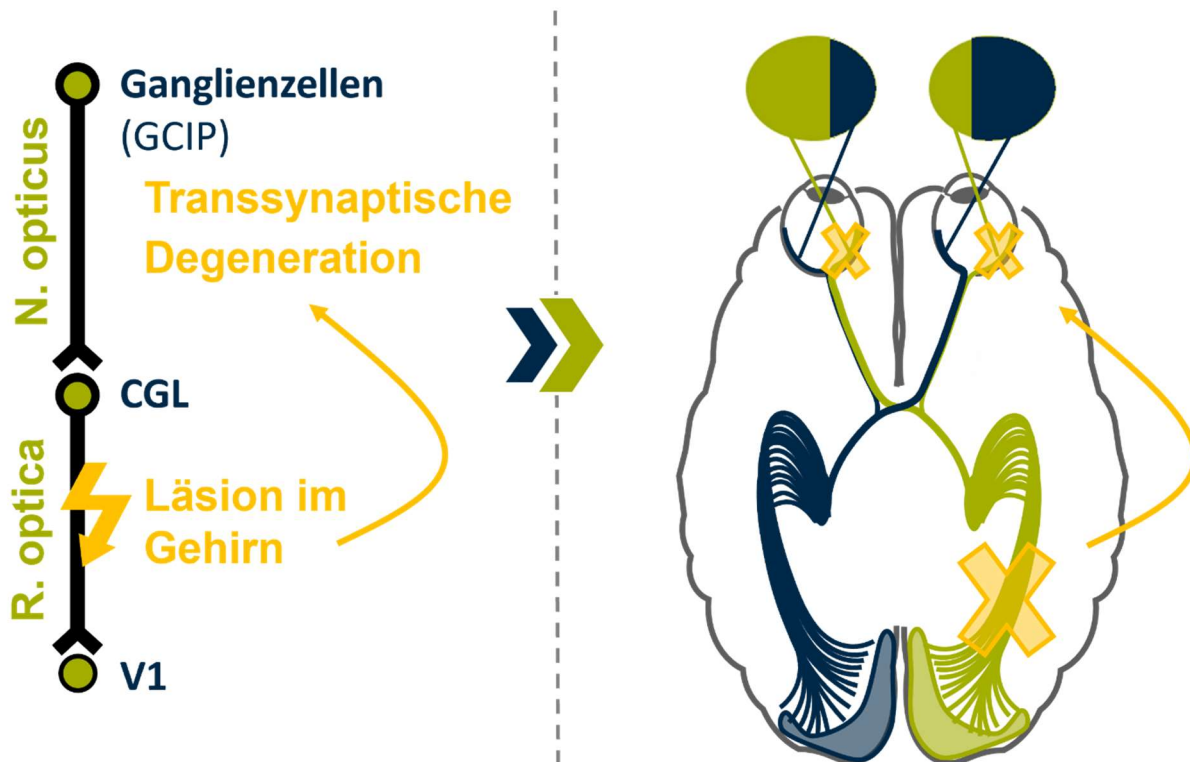


Abbildung 10: Ablauf retrograde transsynaptische Degeneration. Schematische Darstellung nach freundlicher Überlassung von PD Dr. Benjamin Knier, angelehnt an die Beschreibungen von SINNECKER et al. und SAIDHA et al. [108, 111].

1.3.3 OCT zur Risikostratifizierung von MS-Patienten

Die OCT-Forschung beschäftigt sich in den letzten Jahren intensiv mit der Fragestellung, ob sich anhand der Messungen retinaler Schichten das Risiko für eine Krankheitsprogression sowie die Dynamik von Krankheitsschüben abschätzen lässt und ob Zusammenhänge mit einer paraklinischen und klinischen Krankheitsaktivität bestehen.

In einer groß angelegten longitudinalen Multizentrenstudie von MARTINEZ-LAPISCINA ET AL. [112] konnte gezeigt werden, dass MS und CIS-Patienten mit einer pRNFL Ausgangsschichtdicke von $\leq 88 \mu\text{m}$ ein ungefähr doppelt so hohes Risiko aufwiesen, in ein bis drei Jahren nach der Messung eine persistierende EDSS-Verschlechterung zu durchleben, im Vergleich zu Patienten mit einer pRNFL Ausgangsschichtdicke von $\geq 97 \mu\text{m}$. Im dritten bis fünften Jahr nach der OCT-Messung war das Risiko für diesen pRNFL Schwellenwert fast viermal so groß [112]. In einer weiteren Studie von ZIMMERMANN ET AL. [113], wo ausschließlich CIS-Patienten eingeschlossen wurden, konnte für diese Patientengruppe gesondert aufgezeigt werden, dass dünnere pRNFL Schichten mit einem erhöhten Risiko für eine Krankheitsprogression assoziiert waren. Diese wurde anhand der NEDA-3 Kriterien evaluiert (*no evidence of disease activity 3* Kriterien: keine Schübe, keine EDSS-Progression, keine Krankheitsaktivität im MRT in Form von

T2-Läsionen oder Gd+- Läsionen [114]). So hatten CIS-Patienten mit einer ON-unabhängigen pRNFL Schichtdicke von $\leq 95,9 \mu\text{m}$ ein 2,5-fach so hohes Risiko die NEDA-3 Kriterien im Studienverlauf nicht zu erfüllen im Gegensatz zu Patienten mit pRNFL Schichtdicken von $\geq 104 \mu\text{m}$.

Für die GCIPL lässt sich in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsprogression eine gleichartige Beziehung erkennen. So hatten in einer Studie von KNIER ET AL. [115] MS Patienten mit geringeren GCIPL Volumina ($\leq 1,99 \text{ mm}^3$, entspricht $70,4 \mu\text{m}$) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Studienverlauf ein 6,4-fach höheres Risiko für eine EDSS-Verschlechterung als Patienten mit dickeren GCIPL Werten ($>1,99 \text{ mm}^3$). Für CIS-Patienten zeigte sich in der bereits vorher erwähnten Studie von ZIMMERMANN ET AL.[113], dass GCIPL Schichtdicken von $\leq 69,2 \mu\text{m}$ im Vergleich zu $\geq 74,2 \mu\text{m}$ mit einem mehr als dreimal so hohen Risiko assoziiert waren im Studienverlauf von 2,5 Jahren die NEDA-Kriterien nicht zu erfüllen. Bei diesen Patienten bestand außerdem ein etwa vierfach höheres Risiko schließlich eine definitive MS zu entwickeln. Diese Daten legen nahe, dass durch die OCT-basierte Analyse von pRNFL und GCIPL eine Risikostratifizierung von MS-Patienten möglich sein könnte.

Neben den beschriebenen Auffälligkeiten zeigen MS-Patienten auch Alterationen der INL, die neben Bipolarzellen auch astrozytäre Müllerglia beinhaltet. Während der letzten Jahre konnte gezeigt werden, dass die INL als möglicher Biomarker für inflammatorische Krankheitsaktivität im Zuge der MS dienen könnte. Anhand mehrerer Studien konnte gezeigt werden, dass höhere INL-Schichtdicken mit vermehrter paraklinischer MRT-Aktivität, gemessen an der jährlichen Zunahme an T2- und Gd+-Läsionen, assoziiert sind [115, 116]. Dickere pRNFL und GCIPL Schichten waren hingegen mit einer geringeren jährlichen T2-Läsionszunahme assoziiert [115, 116]. Ähnlich wie MS-Patienten zeigten auch CIS-Patienten mit dickeren INL-Volumina eine höhere jährliche T2-Läsionszunahme [117]. Auch eine klinische Krankheitsaktivität scheint im Zusammenhang mit einer Alteration der INL-Schichtdicke zu stehen. So wurde in einer retrospektiven Analyse von SAIDHA ET AL.[118] aufgezeigt, dass verdickte INL-Schichten bei RRMS-Patienten zu Beginn der Messungen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Krankheitsschübe im Studienverlauf assoziiert waren. In der Studie von KNIER ET AL.[116] wurde außerdem veranschaulicht, dass bei den Patienten, bei denen sich in einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten eine INL-Abnahme nachweisen ließ, ein reduziertes Risiko für einen erneuten Krankheitsschub vorlag.

1.3.4 OCT als Prädiktor für einen Therapieerfolg

In einzelnen Studien ergaben sich Hinweise, dass auch Immuntherapien die retinale Schichtarchitektur beeinflussen könnten. KNIER ET AL. [116] konnten zeigen, dass sich die INL-Volumina bei MS Patienten unter einer verlaufsmodifizierenden Therapie über einen Zeitraum von 12 Monaten verringerten, und zwar nur, wenn diese suffizient auf die Immuntherapie ansprachen. Bei Patienten mit anhaltender Krankheitsaktivität oder ohne Therapie blieb das INL-Volumen wiederum unverändert. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine INL-Reduktion ein erfolgreiches Ansprechen auf eine verlaufsmodifizierende Therapie widerspiegelt. Eine Verlaufsbeurteilung der INL-Schichtdickenveränderung könnte sich in Zukunft als Marker für den Nachweis einer anhaltenden Krankheitskontrolle eignen.

1.3.5 OCT und Kognition

Der Zusammenhang zwischen Veränderungen des visuellen Systems und kognitiven Einschränkungen ist bisher nur wenig erforscht. TOLEDO ET AL. [119] beschrieben erstmalig 2008 eine Assoziation von pRNFL-Atrophie und kognitiven Einschränkungen. CORIC ET AL. [120] konnten im Anschluss 2017 einen Zusammenhang sowohl zwischen einer pRNFL Atrophie und kognitiven Beeinträchtigung als auch zwischen einer GCIPL Atrophie und kognitiven Dysfunktionen festhalten. Die Arbeitsgruppe untersuchte dabei in einer Querschnittsstudie die Augen von 102 MS Patienten ohne vorangegangene ON. Es erfolgte eine Einteilung in kognitiv unauffällige und kognitiv eingeschränkte Patienten. Hier zeigten sich bei den kognitiv eingeschränkten Patienten sowohl deutlich dünnere mittlere pRNFL als auch GCIPL Schichtdicken. Patienten mit einer pRNFL Schichtdicke von $< 85\mu\text{m}$ hatten außerdem ein 4,6-fach höheres Risiko für eine kognitive Einschränkung im Gegensatz zu Patienten mit Schichtdicken $> 85\mu\text{m}$. Ebenso waren GCIPL Schichtdicken von $\leq 88,1\mu\text{m}$ 3,5-mal so häufig mit einer kognitiven Einschränkung assoziiert wie GCIPL-Schichtdicken von $> 88,1\mu\text{m}$.

Ergänzend zu den Ergebnissen aus den Querschnittsanalysen zeigte sich in einer longitudinalen Studie von BSTEH ET AL.[121], dass pRNFL-Dicken von unter $88\mu\text{m}$ mit einem 2,7-fach erhöhten Risiko einer kognitiven Verschlechterung in den darauffolgenden drei Jahren einhergingen.

1.3.6 OCT und Fatigue und Depression

Es sind bisher kaum Studien zur Untersuchung depressiver Symptome bei MS Patienten und deren Zusammenhang mit OCT-Parametern publiziert worden. Es wurde jedoch erforscht, ob es bei Patienten mit der Diagnose einer schweren Depression (unabhängig von MS) zu retinalen Veränderungen kommt. SCHÖNFELDT-LECUONA ET AL. [122] verglichen dazu die retinalen Schichtdicken von 28 Patienten mit einer schweren Depression mit den Werten von 20 gesunden Kontrollpatienten. Es ließen sich bei den OCT-Parametern keinerlei Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen nachweisen. Auch in einer Studie von YILDIZ ET AL. [123], wo insgesamt 58 Patienten mit einer Major Depression mit 57 gesunden Kontrollen verglichen wurden, zeigten sich keine Unterschiede bei den retinalen Schichtdicken. Sie sahen jedoch eine negative Assoziation zwischen den nasalen pRNFL- und allgemeinen GCIPL-Dicken und der Dauer der letzten depressiven Episode.

1.4 Fragestellung

In der klinischen Verlaufsbeurteilung der MS und bei der Entscheidung über Therapiemaßnahmen standen bisher physische Einschränkungen deutlich im Vordergrund. Während der letzten Jahre wurde zunehmend verstanden, dass auch kognitive und neuropsychologische Defizite, wie Fatigue und Depression, einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben können [59, 71]. Auch die Wahrscheinlichkeit einer Erwerbstätigkeit sowie soziale Aspekte werden wesentlich von diesen Symptomen beeinflusst [58], weswegen diesen Einschränkungen zunehmend mehr Beachtung geschenkt wird. Die genaue Pathogenese dieser Symptome ist bisher jedoch nicht hinreichend geklärt. Sowohl die Ergebnisse von Bildgebungsverfahren wie der Kernspintomographie, als auch laborchemische Analysen sind nicht eindeutig [69, 73]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Suche nach weiteren objektiven Verfahren, die Zusammenhänge der Entstehung dieser Defizite abbilden und untersuchen zu können. Die optische Kohärenztomographie hat in den letzten Jahren in der MS-Diagnostik zunehmend an Bedeutung gewonnen und konnte mit einer Vielzahl von Krankheitsaspekten der MS in Verbindung gebracht werden. So stellte sich die Frage ob affektive Störungen, Erschöpfungszustände und kognitive Dysfunktionen bei MS Patienten in einem Zusammenhang mit morphologischen Veränderungen der Retina stehen könnten.

In der vorliegenden Arbeit sollen zunächst die Verläufe einer Depression, einer Fatigue und der Kognition bei MS und CIS-Patienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer betrachtet werden. Im

Einleitung

zweiten Schritt soll untersucht werden, ob Veränderungen in Bezug auf diese Variablen mit einer Alteration des visuellen Systems einhergehen können.

Daraus ergeben sich spezifisch folgende Kernfragen:

1. Wie verlaufen bei kurzer Erkrankungsdauer der Multiplen Sklerose die Symptome bezüglich Depression, Fatigue und Kognition?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen Veränderungen retinaler Strukturen mit der Entwicklung kognitiver Leistungsminderungen, depressiven Beschwerden und Erschöpfungszuständen?
3. Eignet sich die optische Kohärenztomographie in Zukunft zur Risikoabschätzung für die Entstehung dieser Symptome und sollte sie als Indikator zur Einleitung therapeutischer Maßnahmen herangezogen werden?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patienten

Zur Beantwortung der Kernfragen wurden Patienten retrospektiv aus einer weiterhin andauernden prospektiven longitudinalen Beobachtungsstudie selektiert. Diese Studie wird an der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Klinikum rechts der Isar in der hiesigen neuroimmunologischen Ambulanz durchgeführt und schließt MS-Patienten mit allen Verlaufsformen ein (TUM-MS Studie). Die Studie erfolgte unter der Genehmigung der Ethikkommission der Technischen Universität München (Ethikvotum 5848/13, 166/16S, 464/21S; siehe Abschnitt 2.4) und unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki. Alle Teilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis für die Verwendung der erhobenen Parameter. Im Rahmen der TUM-MS Studien erfolgt eine jährliche Patientenvorstellung mit standardisierter Datenerhebung. Diese Patienten stellen sich in jährlichem Turnus zur klinisch neurologischen Untersuchung, Erhebung verschiedener erkrankungsspezifischer Fragebögen (s.u.), Dokumentation der Krankengeschichte, Durchführung einer standardisierten cMRT- und OCT-Untersuchung sowie zum Biobanking vor.

Aus dieser Kohorte wurden retrospektiv Patienten mit folgenden Eigenschaften als Einschlusskriterien in die gegenwärtige Studie selektioniert:

- Diagnose RRMS oder CIS (Diagnose anhand der McDonald Kriterien 2010 [40])
- Krankheitsdauer ≤ 36 Monate zum Zeitpunkt der ersten OCT-Messung
- Mindestens zwei Jahre klinisches Follow-Up

Die Ausschlusskriterien bestanden aus einer beidseitigen Optikusneuritis (ON), einer schweren beidseitigen Augenerkrankung (z.B. Zustand nach anteriorer ischämischer Optikusneuropathie, beidseitige Stauungspapillen) oder schlechter OCT-Bildqualitäten bei beiden Augen gemessen an den OSCAR-IB-Kriterien (siehe Abschnitt 2.2).

Die klinische Testung beinhaltete eine Evaluierung des Behinderungsgrades anhand des EDSS. An Fragebögen erfolgte die Erhebung des Beck-Depression-Inventory (BDI), der Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) und des Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC). Der EDSS wurde dabei von einem Arzt bei der klinisch-neurologischen Untersuchung erhoben, zur Erfassung der Symptome einer Depression und einer Fatigue wurden den Patienten standardisierte Fragebögen (BDI und FSMC) ausgehändigt und von diesen eigenständig ausgefüllt. Die kognitive Testung mit Hilfe des MUSIC, sowie die OCT-Messungen, erfolgten jeweils durch Mitarbeiter der MS-Ambulanz der neurologischen Abteilung.

Ergänzende epidemiologische Patienteninformationen sowie zur bisherigen Krankheitsanamnese wurden den vorliegenden Patientenakten entnommen. Insbesondere wurden das Auftreten einer ON, die verlaufsmodifizierende Therapie vor und nach der Erstuntersuchung sowie die Komedikation der Patienten analysiert. Hinsichtlich der praktizierten Immuntherapien erfolgte eine Einteilung in "Vorliegen keiner Therapie", "Erstlinientherapie" und "Zweitlinientherapie". Als Erstlinientherapie (disease modifying therapy, DMT1) galten Beta-Interferone, Glatirameracetat, Dimethylfumarat und Teriflunomid. Die Zweitlinientherapie (DMT2) beinhaltete Fingolimod, Natalizumab und Rituximab. Für die Komedikation erfolgte eine Unterteilung in die Subkategorien „Keine“, „Antidepressiva-Antikonvulsiva“ und „Andere“. Die retrospektiv ausgewählten Patienten wurden im Anschluss ab Mai 2016 bis Anfang 2019 prospektiv beobachtet. Innerhalb der Studie erhielten die Probanden in regelmäßigen Abständen von 12 Monaten OCT-Untersuchungen sowie klinische Testungen (T0= erster Messzeitpunkt, T1= 12 Monate, T2= 24 Monate, T3= 36 Monate, T4=48 Monate, T5= 60 Monate). In Einzelfällen erfolgten die Messungen in kürzeren oder längeren Zeitabständen im Rahmen von außerplanmäßigen Visiten.

2.2 OCT

Alle OCT-Aufnahmen wurden mit dem Spectralis® SD-OCT der Firma Heidelberg Engineering aufgenommen (Eye Explorer v 6.0.9.0). Das Gerät erlaubt eine Scangeschwindigkeit von bis zu 40.000 A-Scans pro Sekunde, eine axiale Auflösung von 3,9 µm sowie eine transversale Auflösung von 11 µm. Als Lichtquelle diente eine Superlumineszenzdiode mit einer Wellenlänge von 870 nm. Die OCT-Untersuchungen erfolgten stets an beiden Augen der Patienten ohne Pupillendilatation und bei Raumlicht. Die Messzeit betrug im Durchschnitt zehn Minuten. Begutachtet wurden sowohl die Region des Sehnervenkopfes als auch die Region der Makula. Eine aktivierte „Eye-Tracking“ Funktion (TrueTrack®) ermöglichte eine kontinuierliche Messung und konnte eine Reduktion von Bewegungsartefakten bei unwillkürlichen Augenbewegungen erreichen. Zur Verminderung des Bildrauschens wurde außerdem die „automatic real time“ (ART) Funktion verwendet, bei der eine Mittelung unterschiedlicher Anzahlen an Scans der exakt selben Messstelle erfolgte (z.B. ART 100: Mittelung von 100 Scans für ein Bild). Für Folgeuntersuchungen wurden die Einstellungen der Erstuntersuchung übernommen. Hierzu wurde der Folgescan automatisch auf die exakt selbe Stelle des Fundusbildes wie der Basisscan zentriert (AutoRescan® Funktion). Dies ermöglichte eine verlässliche Evaluation retinaler Veränderungen über die Zeit. Für alle Studienmessungen wurde das Nsite-Protokoll verwendet.

Augen mit einer stattgehabten ON vor Beginn der Studie oder während des Beobachtungszeitraums wurden ausgeschlossen. Zudem wurden nur OCT-Messungen mit einer ausreichenden Bildqualität eingeschlossen. Die Auswahl geeigneter Messungen orientierte sich dabei an den OSCAR-IB-Kriterien [124]. Diese schließen sieben Unterpunkte mit ein, die sich damit auseinandersetzen, ob die OCT-Scans eine ausreichend hohe Signalstärke aufweisen ($>15\text{dB}$), die Scans korrekt platziert wurden, Fehler im Segmentierungsalgorithmus zu finden sind (z.B. korrekte Einzeichnung der Grenzschichten), retinale Pathologien vorliegen, die nicht im Zusammenhang mit einer MS stehen, der Fundus ausreichend ausgeleuchtet wurde, der Messstrahl zentral platziert wurde oder andere Probleme auftraten, die nicht in den vorangegangenen Unterpunkten subsumiert wurden [124].

Für die Untersuchung der peripapillären Nervenfaserschicht (pRNFL) wurde ein 3,4 mm Durchmesser Ringscan in einem 12° Winkel auf den Sehnervenkopf gelegt. Die Zentrierung erfolgte halbautomatisch durch die verwendete Software, indem durch den Bediener des Gerätes die Öffnung der Bruch'schen Membran manuell markiert wurde. Anschließend erfolgte die OCT-Messung (ART 100) und die Auswertung durch den implementierten Segmentierungsalgorithmus des Gerätes. Dadurch ergeben sich Dickenwerte der globalen pRNFL inklusive der nasalen, temporalen, superioren und inferioren Quadranten sowie des Papillomakulären Bündels. In dieser Arbeit wurde primär die globale Durchschnittsdicke der pRNFL verwendet.

Zur Analyse der Makularegion erfolgte zunächst eine Zentrierung des Scanbereichs auf die Fovea centralis. Im Anschluss wurden insgesamt 61 vertikale B-Scans in einem Scanwinkel von $30^\circ \times 20^\circ$ angefertigt (768 A-Scans pro B-Scan, ART 13) und automatisch segmentiert (Heidelberg Eye Explorer: HeyEx Version 1.9.10.0, Spectralis viewing module 6.0.9), bei Bedarf erfolgte eine manuelle Kontrolle und Nachkorrektur der Segmentierungen durch erfahrene Untersucher. Ausgewertet wurden die Volumina folgender Schichten der Retina (siehe **Abbildung 11**): Die mRNFL, GCIPL, INL, OPL und ONL (siehe 1.2.1).

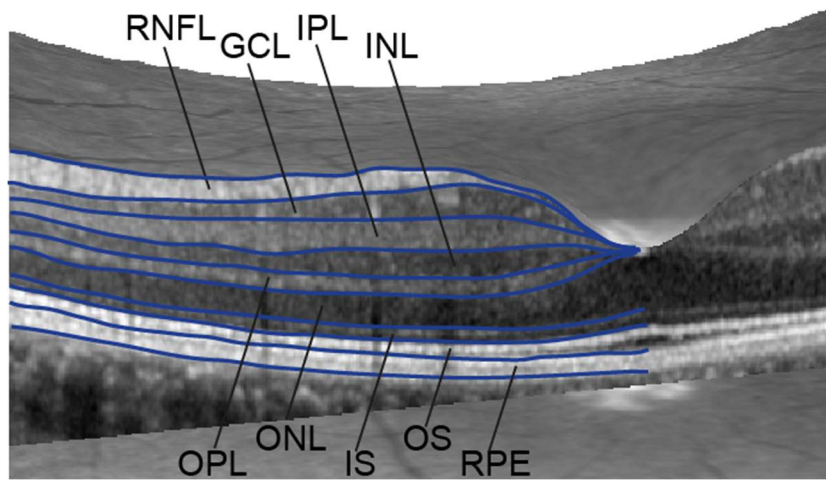


Abbildung 11: 3D-OCT-Aufnahme der Makularegion mit Darstellung der retinalen Einzelschichten. Aufgrund der zum Teil schlechten Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Ganglienzell-(GCL) und inneren plexiformen Schicht (IPL) wurden diese bei den Messungen zu einer Schicht zusammengefasst: Ganglienzell- und innere plexiforme Schicht (GCIPL). Hier dargestellt sind zusätzlich die inneren Segmente (IS) und äußeren Segmente (OS) der Photorezeptoren sowie die Schicht des retinalen Pigmentepithels (RPE). Diese Schichten wurden in unserer Analyse nicht ausgewertet.

Unter Verwendung der 61 B-Scans erfolgte die Kalkulation des totalen Makulavolumens (TMV) mit Hilfe eines ETDRS-(Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) Messrasters innerhalb eines Ringbereichs von 6 mm um die Fovea centralis (siehe **Abbildung 12**). Der Raster gliedert sich in drei Ringe (1, 3 und 6 mm durchmessend) und enthält insgesamt neun Felder: ein zentrales Feld für die Fovea, sowie jeweils zwei für die superioren, nasalen, inferioren und temporalen Sektoren. Die Teilvolumina jedes Sektors sowie das Gesamtvolumen (TMV in mm^3) ergeben sich aus der Multiplikation der Schichtdickenwerte des jeweiligen Bereichs mal der Fläche und werden von der Bildgebungssoftware automatisch generiert. Für die Berechnungen miteinbezogen werden alle Schichten zwischen der Membrana limitans interna und der Bruch'schen Membran.

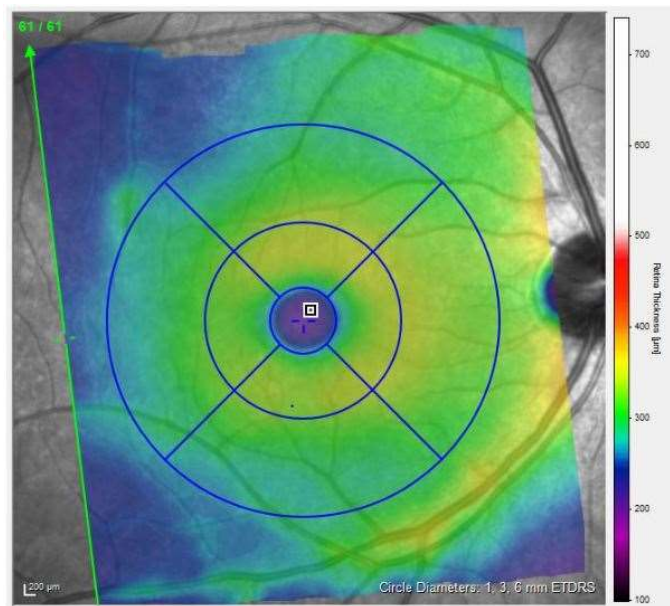


Abbildung 12: Fundusbild der Makularegion mit ETDRS-Rasterüberlagerung

2.3 Kognitive und neuropsychologische Untersuchungen

Zur Verlaufsbeurteilung kognitiver und neuropsychologischer Defizite der untersuchten Patienten wurden zwei Fragebögen (FSMC und BDI) ausgewertet und eine Testung (MUSIC) durchgeführt.

2.3.1 Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions: FSMC

Zur Evaluation der Fatigue-Symptomatik der eingeschlossenen Patienten wurde der von PENNER ET AL. [125] 2009 konzipierte FSMC-Fragebogen verwendet, der sowohl die motorische als auch kognitive Komponente der Fatigue der MS berücksichtigt. Der Test zeichnete sich im Validierungsprozess durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus, die Fatigue der MS Patienten zu erfassen [125]. Der Fragebogen besteht insgesamt aus 20 Items, wobei jeweils 10 für eine motorische und kognitive Subskala entwickelt wurden. Die Patienten können bei jeder Frage ihre Fatigue-Symptome auf einer 5-Punkt-Likertskala bewerten (1 = „trifft gar nicht zu“ bis 5 = „trifft völlig zu“). Daraus ergibt sich eine Gesamtsumme von mindestens 20 bis maximal 100 Punkten (siehe **Tabelle 2**). Für die kognitive und motorische Subskala sind jeweils 10-50 Punkte zu erreichen. Nach Auswertung des Fragebogens erfolgt eine Einteilung in "keine", "milde", "moderate" und "schwere Fatigue". Bei diesem Fragebogen handelt es sich um eine reine Selbsteinschätzung des Patienten, die Fatigue-Symptomatik per se ist kaum bis gar nicht objektivierbar.

Erreichte Punktzahl im FSMC gesamt	Ergebnis
20-42 Punkte	keine Fatigue
43-52 Punkte	milde Fatigue
53-62 Punkte	moderate Fatigue
63-100 Punkte	schwere Fatigue

Tabelle 2: Einteilung der Schwere einer Fatiguesymptomatik nach FSMC [125]

2.3.2 Beck-Depressions-Inventar

Beim BDI handelt es sich um einen Selbsteinschätzungsfragebogen, dessen Grundform 1961 im englischsprachigen Raum von BECK ET AL.[126] zur Evaluation der Schwere einer depressiven Symptomatik entwickelt wurde. Seit 1991 gibt es von HAUTZINGER [127] eine erste deutschsprachige Version des BDI, die an 477 depressiven Patienten validiert wurde. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 21 Elementen. Jede Frage enthält dabei vier Antwortmöglichkeiten, die mit Null bis drei Punkten bewertet werden. Durch Addition der jeweiligen Punktwerte ergibt sich eine Gesamtpunktzahl. Die Bearbeitungsdauer des Fragebogens liegt bei etwa fünf bis zehn Minuten. Die Fragen des BDI beziehen sich auf folgende Inhalte:

- | | |
|---------------------------|--|
| (A) Depressive Stimmung | (L) sozialer Rückzug |
| (B) Pessimismus | (M) Entschlusslosigkeit |
| (C) Versagensgefühle | (N) Veränderung des Körperbilds |
| (D) Selbstunzufriedenheit | (O) Arbeitsschwierigkeiten |
| (E) Schuldgefühle | (P) Schlafstörungen |
| (F) Bestrafung | (Q) Ermüdbarkeit |
| (G) Selbstablehnung | (R) Appetitverlust |
| (H) Selbstbeschuldigungen | (S) Gewichtsverlust |
| (I) Suizidvorstellungen | (T) Beschäftigung mit körperlichen Symptomen |
| (J) Weinen | (U) Libidoverlust |
| (K) Reizbarkeit | |

Die Skala reicht dabei von 0-63 Punkten. Die gängigen cut-off-Werte finden sich in **Tabelle 3**.

Erreichte Punktzahl im BDI	Ergebnis
0-9 Punkte	keine Depression
10-18 Punkte	milde bis moderate Depression
19-29 Punkte	moderate bis schwere Depression
30-63 Punkte	schwere Depression

Tabelle 3: Einteilung der Schwere einer depressiven Symptomatik nach BDI [126, 128]

2.3.3 Multiple Sklerose Inventarium Cognition: MUSIC

Zur Evaluation der kognitiven Leistungsfähigkeit der MS Patienten wurde der, von CALABRESE ET AL. [129] 2004 entwickelte MUSIC Test, verwendet. Dieser wurde an 80 MS-Patienten und 158 gesunden Kontrollen validiert und dient der Überprüfung der am häufigsten bei MS beeinträchtigten kognitiven Leistungsbereiche. Er gliedert sich dabei in fünf Subtests (siehe **Tabelle 4**) sowie in eine Fatigueskala. Die Ausführung nimmt etwa acht bis zehn Minuten in Anspruch [129]. Die Subtests dienen der Erfassung folgender kognitiver Teilkompetenzen:

Test	Teilkompetenz	erfasst durch:
Nr. 1	Verbales Gedächtnis	Wortliste A1 und A2
Nr. 2	Verbale Interferenzanfälligkeit	Wortliste B
Nr. 3	Verbale Fluidität, mentale Flexibilität, kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit	Verbale Flüssigkeitsaufgabe
Nr. 4	Kognitive Inhibitionsfähigkeit	Interferenztest
Nr. 5	Langzeitgedächtnis und Lernfähigkeit	Wortliste A: verzögerte Abfrage

Tabelle 4: MUSIC Kognition Unterkategorien

- Verbales Gedächtnis: Der Testperson werden insgesamt 10 Wörter vorgelesen, die sie sich einprägen und möglichst vollständig unmittelbar danach wiedergeben soll (Wortliste A1). Die Liste wird im Anschluss ein zweites Mal vorgetragen und soll erneut von der Testperson, die Reihenfolge außer Acht lassend, reproduziert werden (Wortliste A2). Werden im

Material und Methoden

Anschluss alle Wörter korrekt genannt erhält der Proband 20 Punkte. Ist nur ein Bruchteil der Wörter erinnerlich, erhält der Proband eine niedrigere Punktezahl.

- Verbale Interferenzanfälligkeit: Es wird eine zweite Liste mit 10 Wörtern (Wortliste B) dargeboten. Die Testperson wird erneut dazu angehalten diese möglichst vollständig zu reproduzieren. Im Anschluss wird für jedes korrekt genannte Wort ein Punkt vergeben. So ergibt sich ein maximal zu erreichender Rohwert von 10 Punkten. Der Test dient der Untersuchung, ob zuvor gelernte Inhalte mit neu gelernten Inhalten interferieren.
- Verbale Fluidität, mentale Flexibilität, kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit: Der Proband soll zwei unterschiedliche Kategorien wählen, zum Beispiel „Möbel“ und „Tiere“. Dieser hat daraufhin eine Minute Zeit, zu jeder Kategorie immer alternierend passende Beispiele zu nennen. Bei der Auswertung werden alle korrekt genannten Wörter zu einer Gesamtpunktezahl summiert. Kommt es zu Regelverstößen, wenn beispielsweise kein Wechsel der Kategorie stattfindet, werden Punkte vom Rohwert abgezogen (1 Fehler: 1 Punkt Abzug, 3-4 Fehler: 2 Punkte Abzug, ≥ 5 Fehler: 3 Punkte Abzug). Der Test prüft hierbei die kognitive Flexibilität der Patienten.
- Kognitive Inhibitionsfähigkeit: Der Patient wird dazu aufgefordert 30, auf einer Vorlage abgebildete, Tiersilhouetten (Pferd, Schaf, Katze, Hase) so schnell wie möglich zu benennen. Es erfolgt eine Messung der dafür benötigten Zeit. Im Anschluss wird dem Probanden eine zweite Abbildung vorgelegt, wobei in den Silhouetten Tierwörter stehen, die nicht zum Bild passen (die Form eines Schafes enthält beispielsweise das Wort Katze). Aufgabe ist es, die Form, nicht das Wort zu benennen. Es erfolgt erneut ein Stoppen der Zeit.
In der Auswertung dieses Subtests erfolgt zunächst eine Angabe der genauen Zeit, die für das Benennen der Silhouetten der ersten Vorlage benötigt wurde in Sekunden. Daraufhin erfolgt eine Kalkulation der Differenz der benötigten Zeit zwischen der zweiten minus der ersten Benennung in Sekunden. Die Differenz bildet die kognitive Inhibitionsfähigkeit ab.
- Langzeitgedächtnis und Lernfähigkeit: Der Untersucher fordert den Probanden dazu auf, die am Anfang vorgetragene Wortliste (A1) zu reproduzieren. Pro korrekt genanntem Wort erhält die Testperson einen Punkt, sodass maximal 10 Punkte zu erreichen sind.

Aus den Rohwerten der Subtests wird ein transformierter Gesamtwert errechnet. Es erfolgt dabei eine unterschiedlich starke Gewichtung der Subtests. Daraus ergibt sich eine mögliche Höchstpunktzahl von 30 Punkten. Patienten über 50 Jahre erhalten zu ihrem eigentlich erzielten Rohwert zusätzlich zwei Bonuspunkte und 35 bis 49-jährige einen Bonuspunkt. Dies soll das Alter als mögliche Fehlerquelle einer schlechteren kognitiven Leistung ausgleichen. Die

daraus resultierenden transformierten Gesamtpunktezahlen lassen einen Rückschluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Testperson zu (siehe **Tabelle 5**).

Erreichte Punktzahl im MUSIC	Ergebnis
20-30 Punkte	Leistung im Normbereich
16-19 Punkte	leichte kognitive Dysfunktion
11-15 Punkte	moderate kognitive Dysfunktion
≤ 10 Punkte	schwere kognitive Dysfunktion

Tabelle 5: Kategorisierung der kognitiven Leistungsfähigkeit anhand des MUSIC [129]

Die Fatigue wird anhand von drei Selbstbeurteilungsfragen evaluiert, die vor dem fünften Subtest gestellt werden. Sie bilden eine körperliche, geistige und sozial-interaktive Fatiguekomponente ab und können auf einer siebenstufigen Ausprägungsskala (1= „trifft überhaupt nicht zu“ bis 7= „trifft vollständig zu“) bewertet werden. Im Anschluss erfolgt eine Addition der Punkte. Der Maximalwert liegt bei 21 Punkten. Ab einem Wert von 11 wird das Ergebnis als eine bestehende Fatiguesymptomatik gewertet.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von Excel für Microsoft (Version 2301) und GraphPad Prism 8 (GraphPad, USA) durchgeführt. Zur Darstellung der klinischen Charakteristika und OCT-Parameter erfolgte die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen bei normalverteilten Variablen. Bei nicht normalverteilten Werten wurden der Median sowie die 25-75%-igen Interquartilsabstände (IQR) berechnet. Die Ermittlung einer Normalverteilung erfolgte über den D’Agostino-Pearson omnibus normality test.

Pro Individuum wurden teilweise Messwerte von zwei Augen in die statistischen Analysen eingebracht. Wie eingangs erwähnt wurden nur Augen ohne eine abgelaufene ON für die Analysen berücksichtigt und jene Augen mit abgelaufener Sehnervenentzündung ausgeschlossen. Um eine anzunehmende Korrelation von Messwerten aus beiden Augen zu berücksichtigen, verwendeten wir einen *Paired eye approach*. Bei Patienten, bei denen Messwerte von beiden Au-

Material und Methoden

gen zur Verfügung standen (beidseits keine ON), wurde der Mittelwert aus beiden Augen gebildet. Wurde eines der beiden Augen ausgeschlossen (ON, schlechte OCT-Qualität), wurden die Werte des übrigen Auges verwendet [115, 130].

Gruppenvergleiche zwischen zwei Gruppen erfolgten mittels t-Tests bei normalverteilten bzw. mittels Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Variablen. Ein potenzieller Zusammenhang zwischen OCT-Parametern und quantitativen Scores bezüglich des Vorliegens einer Fatigue, Depression oder kognitiven Dysfunktion wurde bei normal verteilten Variablen mittels univariater Pearson-Korrelation, bei nicht normal verteilten Variablen mittels Spearman-Korrelation untersucht.

Der Einfluss der OCT-Diagnostik auf die Entwicklung einer Fatigue, Depression oder kognitiven Dysfunktion im Verlauf der Studie erfolgte mittels logistischer Regression. Durch Anwendung einer multivariaten COX-Regressionsanalyse wurden diese Analysen für relevante Kovariaten wie Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Diagnose, Immuntherapie und Komedikation korrigiert.

Nach Identifikation möglicher Risikofaktoren zur Entwicklung einer Fatigue, Depression oder kognitiven Dysfunktion wurden mittels Grenzwertoptimierungskurven (Receiver Operating Curves; ROC) mögliche diskriminatorische Grenzwerte identifiziert. Bei ROC-Kurven wird der cut-off anhand des Schwellenwertes bestimmt, bei dem Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung der Gruppenunterschiede ideal ausbalanciert sind. Die diskriminatorische Qualität wird dabei durch die AUC (Area under the curve) und des daraus resultierenden Youden-Indexes bestimmt. Die Anwendbarkeit der dadurch identifizierten Grenzwerte wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven untersucht. Als relevante Ereignisse wurden kategoriale Verschlechterungen innerhalb der verschiedenen neuropsychologischen Tests definiert (z.B. Verschlechterung im BDI von „keine Depression“ zu „milder bis moderater Depression“). Die Vergleiche der Kaplan-Meier-Kurven erfolgten mittels Log-rank-Test. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Parameter und Diagnoseverteilung bei Studieneinschluss

Insgesamt konnten 83 Patienten aus der TUM-MS Studie in das gegenwärtige Forschungsprojekt rekrutiert werden, die sich zwischen März 2013 und Februar 2019 zur Behandlung in der Neuroimmunologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar vorstellten. Davon wiesen 76 (92%) die Diagnose einer RRMS auf, sieben Patienten (9%) hatten die Diagnose eines CIS. Unter den 83 Patienten waren 59 Frauen (71%) und 24 Männer (29%). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ersten OCT-Messung lag bei 31 Jahren (IQR: 27-38 Jahre) (siehe **Tabelle 6**).

Zum ersten OCT-Messzeitpunkt betrug die mediane Erkrankungsdauer seit der Diagnosestellung 2 Monate (IQR 1-14 Monate). Bei der Erstuntersuchung ergab sich zudem ein medianer EDSS-Wert von 1,0 (IQR 0-1,5). Der maximale EDSS-Wert lag zu Beginn bei 3,5.

Der Großteil der Patienten war bei Baseline therapienaiv. 67% der Patienten hatten keine verlaufsmodifizierende Therapie, 28% erhielten eine Erstlinientherapie (DMT1) und 5% wurden mit einer Zweitlinientherapie (DMT2) behandelt.

	Patienten (n=83)
Diagnose,	
RRMS, Anzahl (%)	76 (91,6)
CIS, Anzahl (%)	7 (8,4)
Geschlecht weiblich, Anzahl (%)	59 (71,1)
Alter	
Jahre, Median (IQR)	31 (27-38)
Erkrankungsdauer	
Monate, Median (IQR)	2 (1-14)
EDSS,	
Median (IQR)	1 (0-1,5)
Verlaufsmodifizierende Therapie, Anzahl (%)	
DMT0	56 (67)
DMT1	23 (28)
DMT2	4 (5)

Abkürzungen: RRMS= relapsing-remitting multiple sclerosis, CIS= clinically isolated syndrome, EDSS= expanded disability status scale, DMT= disease modifying therapy, min.= Minimum, max. = Maximum, IQR=Interquartilsabstand

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika der Studienkohorte bei Studieneinschluss

3.2 Neuropsychologischer Status bei Studieneinschluss

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestand in der Gesamtkohorte ein medianer BDI-Score von 2,0 Punkten (**Tabelle 7**). Insgesamt 17 Probanden (21%) wiesen einen Punktwert von mehr als 10 auf, was dem klinischen Vorliegen einer Depression entspricht. Beim FSMC ergab sich ein medianer Punktwert von 34 (**Tabelle 7**), wobei hier 27 Patienten (33%) einen Score von mehr als 42 Punkte aufwiesen und somit die Kriterien für eine manifeste Fatigue erfüllten. Passend hierzu fand sich in der Fatigue-Subskala des MUSIC-Tests ebenso bei 27 Patienten (33%) eine Fatigue-Symptomatik, hierbei lag der mediane Wert bei 6 Punkten. In der kognitiven Testung des MUSIC erzielten die Probanden im Median 27 Punkte. Eine kognitive Dysfunktion (<20 Punkte) lag zu Beginn der Messungen bei 2 Patienten (2%) vor. Insgesamt waren unsere Befunde in Teilen vergleichbar zu anderen publizierten Kohorten. Eine Auswertung des deutschen MS-Registers für Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als zwei Jahren

ergab eine Fatigue-Symptomatik in etwa 41% aller Patienten, und eine depressive Symptomatik bei 24% der Patienten. Auffallend ist hier eine deutliche Abweichung bezüglich einer kognitiven Dysfunktion, die bei 20% aller Patienten beschrieben wurde [57]. Die Ergebnisse der Testungen sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

Neuropsychologische und kognitive Testungen

BDI, P, Median (IQR)	2,0 (6,0-9,0)
FSMC, P, Median (IQR)	34 (24-51,5)
MUSIC Fatigue, P, Median (IQR)	6 (4-9)
MUSIC Cognition, P, Median (IQR)	27 (25-29)
Depressiv, Anzahl (%)	
BDI > 9 P	20 (24)
Fatigued, Anzahl (%)	
FSMC >42 P	27 (33)
MUSIC Fatigue >10 P	27 (33)
Kognitiv eingeschränkt, Anzahl (%)	
MUSIC Cognition < 20 P	2 (2)

Abkürzungen: BDI= Beck's Depression Inventory, FSMC= Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions, MUSIC= Multiple Sklerose Inventarium Cognition, IQR= Interquartilsabstand, P= Punkte

Tabelle 7: Ergebnisse neurokognitiver und neuropsychologischer Testparameter zum Studieneinschluss

3.3 OCT-Parameter bei Studieneinschluss

Unter 83 eingeschlossenen Patienten erlitten 33 Patienten (40%) eine unilaterale ON vor Studieneinschluss oder während des Studienverlaufes. Diese Augen wurden jeweils von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt 50 Patienten (60%) erlitten zu keinem Zeitpunkt eine ON. Bei diesen wurden die Werte beider Augen gemittelt. Somit konnten insgesamt die Werte von 133 Augen für die Berechnungen verwendet werden. Die einzelnen mittels OCT evaluierten Schichtdicken und Volumina der Retina sind in **Tabelle 8** zusammengefasst. Insgesamt ergaben sich auf Kollektivebene keine Auffälligkeiten oder Hinweise für manifeste retinale Atrophie-muster. Die Messwerte lagen im Bereich von in der Literatur beschriebenen gesunden Kontrollpersonen [117].

OCT-Parameter	MW \pm SD
pRNFL, μm	101,4 \pm 9,7
TMV, mm^3	8,75 \pm 0,4
mRNFL, mm^3	0,88 \pm 0,1
GCIPL, mm^3	2,02 \pm 0,2
INL, mm^3	1,00 \pm 0,1
OPL, mm^3	0,80 \pm 0,1
ONL, mm^3	1,82 \pm 0,2

Abkürzungen: pRNFL= peripapillary retinal nerve fiber layer, TMV= total macular volume, mRNFL= macular retinal nerve fiber layer, GCIPL= ganglion cell and inner plexiform layer, INL= inner nuclear layer, OPL= outer plexiform layer, ONL= outer nuclear layer, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung

Tabelle 8: OCT-Parameter bei Studieneinschluss

3.4 Zusammenhang zwischen OCT und neuropsychologischen Parametern zum Studieneinschluss

Um zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen OCT-Schichtdicken und neuropsychologischen Parametern gab, führten wir für die Baseline-Testungen Pearson-Korrelationsanalysen durch. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. (**Abbildung 13**).

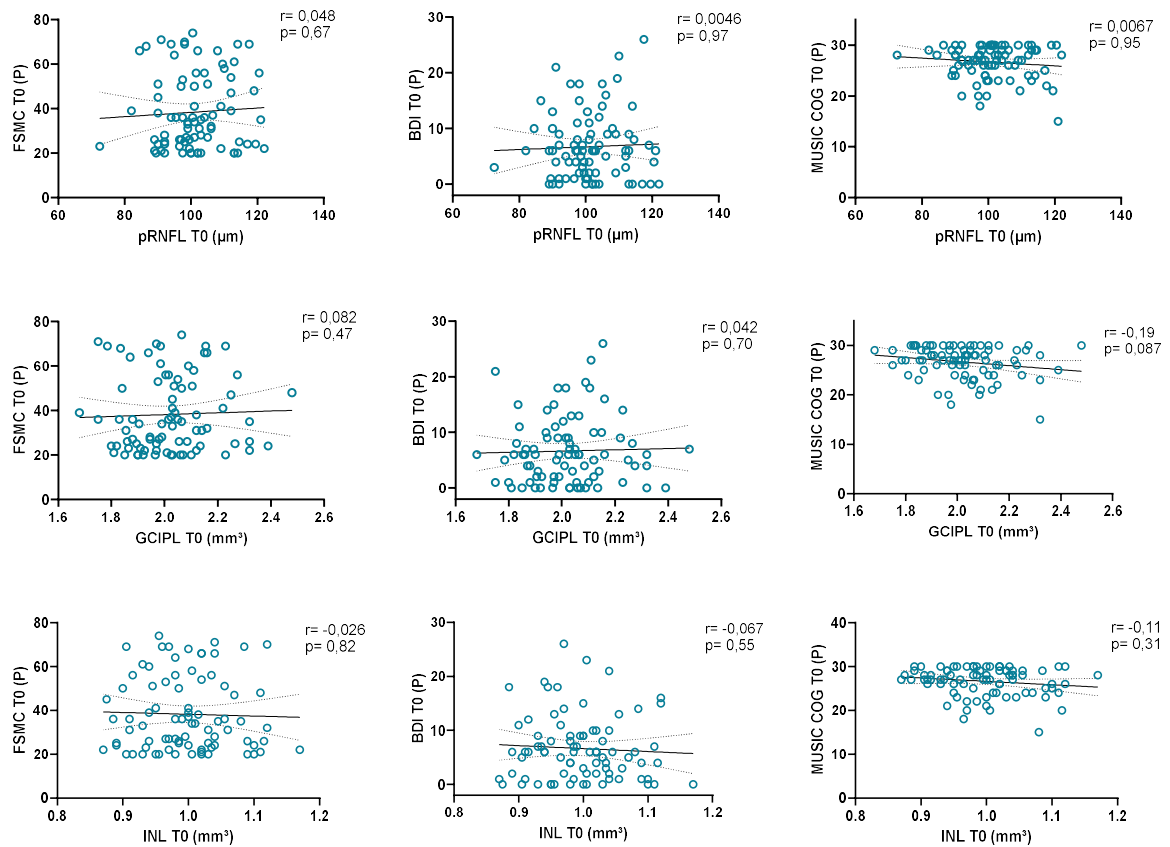


Abbildung 13: Korrelationsanalyse der OCT-Parameter und neurokognitiver Testungen bei Baseline mit linearer Regressions-Trendlinie. Um die Trendlinie findet sich das 95%-ige Konfidenzintervall.

Nachdem sich kein Zusammenhang zwischen OCT-Parametern und quantitativen Score-Werten bezüglich des Vorliegens einer Fatigue, Depression oder kognitiven Dysfunktion fanden, wurde untersucht, ob dies für Erkrankungskategorien der Fall sein könnte. Die OCT-Schichtdicken und Volumina bei der Baseline-Untersuchung wurden jeweils bei depressiven und nicht depressiven Patienten, als auch bei Patienten die unter einer Fatigue litten oder nicht litten verglichen. Hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede (**Tabelle 9**, **Tabelle 10**).

Ergebnisse

	Fatigued	Nicht fatigued	p-Wert
pRNFL (μm)	102,6	100,7	0,41
GCIPL (mm^3)	2,045	2,010	0,34
INL (mm^3)	0,994	0,999	0,73

Tabelle 9: T-Tests. Untersuchung ob zwischen Patienten mit oder ohne Fatigue Unterschiede bei den OCT-Schichten bei Baseline vorlagen.

	Depressiv	Nicht depressiv	p-Wert
pRNFL (μm)	100,6	101,6	0,67
GCIPL (mm^3)	2,024	2,022	0,95
INL (mm^3)	0,995	0,997	0,92

Tabelle 10: T-Tests zur Untersuchung ob zwischen den Patienten mit und ohne depressive Symptomatik bei Baseline OCT-Schichtdicken und Volumenunterschiede vorlagen.

Beim MUSIC Cognition erreichten bis auf 2 Teilnehmer bei Baseline alle Probanden mindestens 20 Punkte, was die Abgrenzung zur Normwertigkeit darstellt. Daher bot sich ein Vergleich zwischen kognitiv eingeschränkten und nicht eingeschränkten nicht an. Stattdessen wurde als Unterscheidungskriterium der Median herangezogen. Der Median lag bei Baseline (T0) beim MUSIC Cognition bei 27 Punkten. Es wurde daher ein Vergleich der OCT-Werte von Teilnehmern, die 27 oder mehr Punkte erreichten und Teilnehmern, die weniger als 27 Punkte erreichten, vorgenommen. Hierbei wiesen Patienten mit besserer kognitiver Leistung niedrigere INL-Volumina auf als jene mit schlechterer kognitiver Leistung (**Tabelle 11**).

	MUSIC Cog. ≥ 27 P.	MUSIC Cog. < 27 P.	p-Wert
pRNFL (μm)	100,7	102,5	0,43
GCIPL (mm^3)	1,998	2,063	0,06
INL (mm^3)	0,984	1,018	0,02*

Tabelle 11: T-Tests zur Untersuchung, ob bei Patienten, die bei Baseline mehr oder weniger als 27 Punkte im MUSIC-Cognition erreichten Unterschiede bei den OCT-Werten vorlagen.

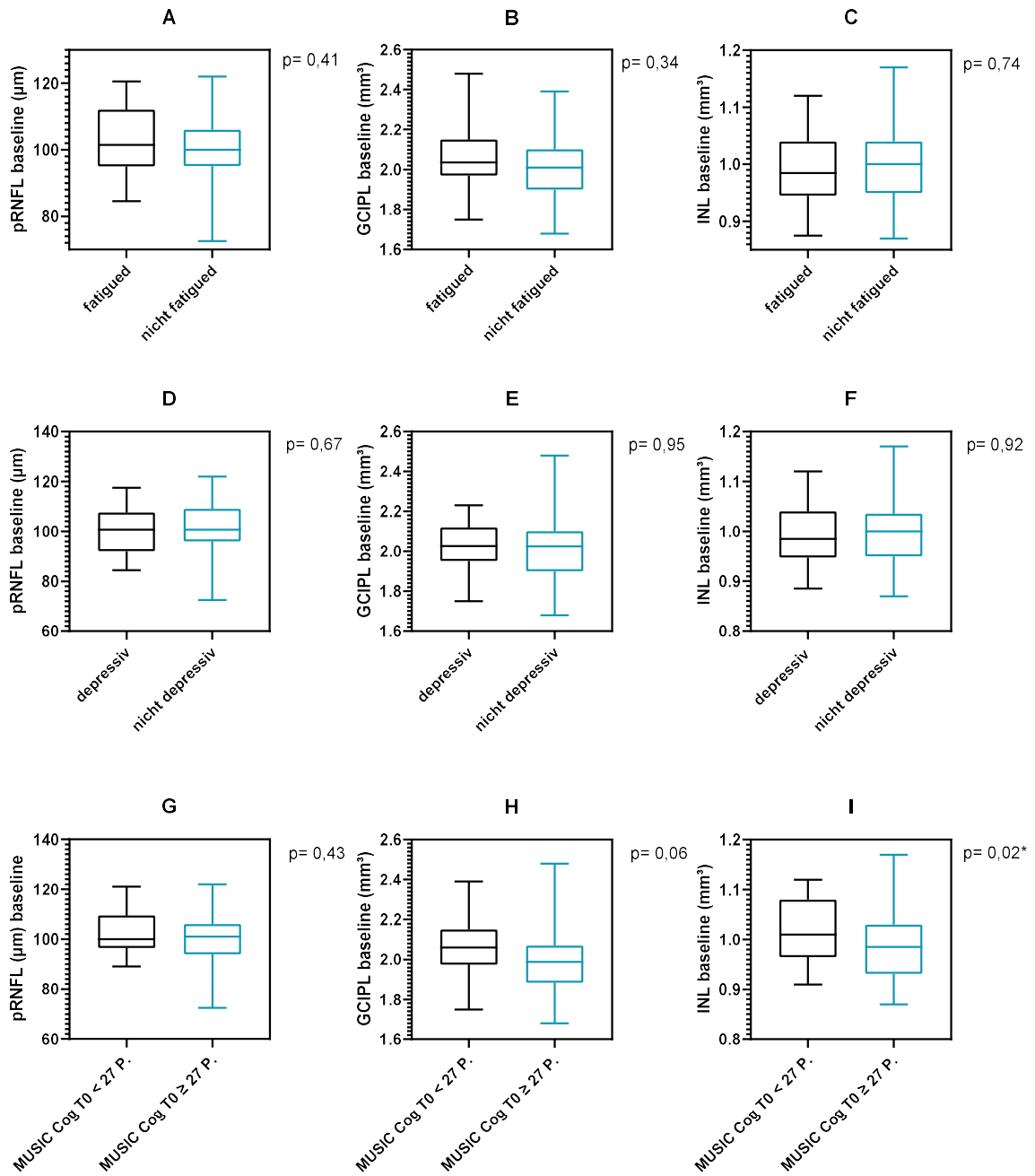


Abbildung 14: T-Tests, Vergleich neuropsychologischer Parameter und OCT-Parameter bei baseline.

3.5 Einfluss von OCT-Parametern auf die Entwicklung neuropsychologischer Auffälligkeiten

Die Patienten erhielten in bis zu fünf aufeinander folgenden Jahren sowohl OCT-Messungen als auch klinische Testungen. Aufgrund organisatorischer Gründe konnten bei wenigen Patienten einzelne Testmodule nicht in jährlichem Abstand durchgeführt werden, oder Teiltestungen fielen aus. So ergaben sich für die Testungen und die OCT-Untersuchungen unterschiedlich lange Laufzeiten. Bei der klinischen Verlaufsbeobachtung lag der durchschnittliche Beobachtungszeitraum bei 48 ± 9 Monaten. Der minimale Zeitraum belief sich auf 23 Monate, der maximale auf 61 Monate. Bei den OCT-Messungen wurden die Probanden im Durchschnitt über einen Zeitraum von 44 ± 12 Monaten beobachtet. Die maximale Verlaufsbeobachtung bestand über 61 Monate. Die Ergebnisse hierzu finden sich in **Tabelle 12**.

Zeitpunkt	Datensätze klinischer Parameter, Patientenzahl	Datensätze OCT-Parameter, Patientenzahl
T0	83	83
T1	81	67
T2	81	70
T3	76	57
T4	62	45
T5	19	16

Tabelle 12: Datensätze, die bei den jährlichen Visiten für die Auswertungen zur Verfügung standen (T0 =baseline, T1-T5 stehen für die Visiten in Jahr 1-5 danach).

3.5.1 Entwicklung einer Fatigue

Zur Evaluation einer Fatigue-Symptomatik wurde den Patienten über den Studienverlauf hinweg zu jedem Messzeitpunkt der FSMC-Fragebogen ausgehändigt, zudem wurde der MUSIC-Fatigue Test durchgeführt und evaluiert. Eine Fatigue-Symptomatik besteht im FSMC ab einem Wert von > 42 erreichten Punkten (siehe Abschnitt 2.3.1). Im Verlauf der Studie war ein signifikanter Anstieg der FSMC-Scores zu verzeichnen ($r= 0,141$, $p= 0,015$, siehe **Abbildung 15**). Der Anteil jener Patienten, die die Kriterien für eine manifeste Fatigue im FSMC erfüllen, war von 33% bei Studieneinschluss auf 48% bei der 5-Jahresvisite angestiegen.

Im MUSIC-Fatigue Score, bei dem sich ein Erschöpfungszustand ab >10 erreichten Punkten abbilden lässt, zeigte sich kein signifikanter Anstieg ($r= 0,011$, $p=0,39$). An dieser Stelle sei

darauf hingewiesen, dass letzterer nur aus drei Screeningfragen besteht, und somit weniger sensitiv als der FSMC einzuordnen ist.

Messzeitpunkt	FSMC (P)	Manifeste Fatigue im FSMC	MUSIC Fatigue (P)	Manifeste Fatigue im MUSIC Fatigue
	Median (IQR)	Anzahl (%)	Median (IQR)	Anzahl (%)
T0 (N=83)	34 (24-51,5)	27 (33)	6 (4-9)	18 (22)
T1 (N=81)	31 (23-51)	24 (30)	5 (3-10)	18 (22)
T2 (N=79)	33 (23-59)	29 (37)	5 (4-10)	16 (20)
T3 (N=75)	32 (22-54)	28 (37)	5 (4-9)	15 (18)
T4 (N=62)	40,5 (23-66,25)	29 (47)	6 (4-12)	18 (29)
T5 (N=19)	35 (20-71)	9 (47)	6 (3-12,25)	5 (26)

Tabelle 13: Mediane FSMC und MUSIC Fatigue Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Außerdem Darstellung des Anteils der Patienten, die zu den Jahresvisiten im FSMC einen Wert von >42 Punkten erreichten und somit zumindest eine milde Erschöpfungssymptomatik aufwiesen. Analog dazu wird auch der Anteil der Patienten dargestellt, der im MUSIC Fatigue Score Werte über 10 erzielte und somit an einer Fatiguesymptomatik litt. N= Anzahl der untersuchten Patienten, T0-T5= erste Messung bis 5-Jahresvisitenmessung

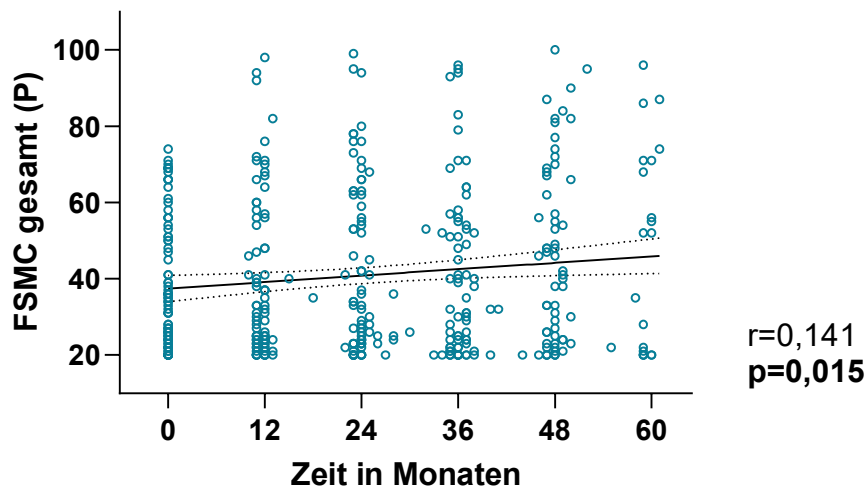


Abbildung 15: Streudiagramm der erzielten FSMC-Werte aller Probanden über die Zeit. Die durchgezogene Regressionsgerade zeigt einen linearen Anstieg. Um die Regressionsgerade wird das 95%-ige Konfidenzintervall angezeigt.

3.5.2 Entwicklung einer Depression

Das Vorliegen einer depressiven Symptomatik wurde zu jedem Messzeitpunkt mit Hilfe des BDI-Fragebogens über insgesamt 5 Jahre überprüft. Ab einem Messwert von $BDI \geq 10$ Punkten ist von einem Vorliegen einer Depression auszugehen (siehe unter 2.3.2). Im Verlauf der Studie ergab sich auf Kollektivniveau keine signifikante Änderung der BDI-Messwerte (siehe **Abbildung 16**). Die Anzahl der Patienten, die die Kriterien für das Vorliegen einer Depression nach BDI erfüllten, verblieb im Studienverlauf weitestgehend konstant (siehe **Tabelle 14**). Hinweise für eine ansteigende Prävalenz ergaben sich nicht.

Messzeitpunkt	BDI (P)	Vorliegen einer Depression
	Median (IQR)	Anzahl (%)
T0 (N=83)	6,0 (2,0-9,0)	20 (24)
T1 (N=79)	4,0 (1,5-8,0)	16 (20)
T2 (N=79)	3,0 (1,0-8,5)	19 (24)
T3 (N=75)	3,0 (1,0-8,0)	15 (20)
T4 (N=62)	4,0 (1,0-9,8)	16 (26)
T5 (N=19)	2,0 (0,0-9,0)	5 (26)

Tabelle 14: Mediane BDI-Werte zu unterschiedlichen Messzeitpunkten. Außerdem Darstellung des Anteils der Patienten, die zu den jeweiligen Jahresvisiten im BDI einen Wert von ≥ 10 Punkten erreichten und somit zumindest eine milde depressive Symptomatik aufwiesen. N= Anzahl der untersuchten Patienten, T0-T5= erste Messung bis 5-Jahresvisitenmessung.

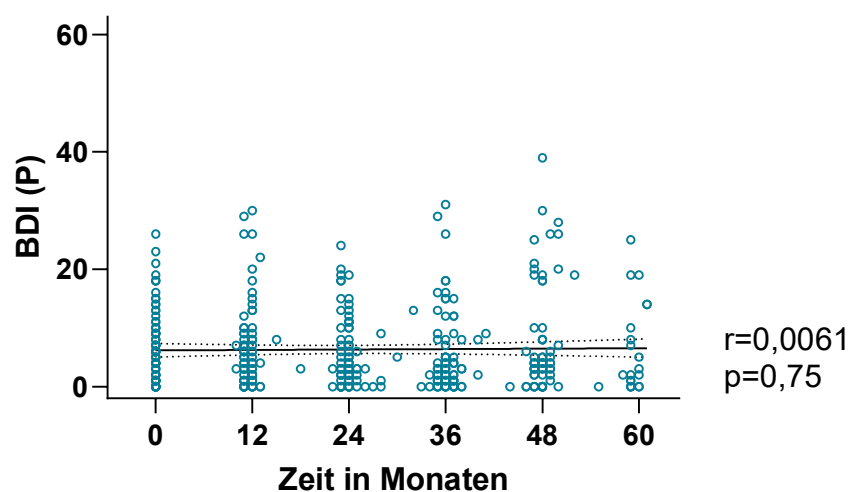


Abbildung 16: Streudiagramm der erzielten BDI-Werte aller Probanden über die Zeit. Die durchgezogene Regressionsgerade zeigt einen nahezu horizontalen Verlauf. Um die Regressionsgerade wird das 95%-ige Konfidenzintervall angezeigt.

3.5.3 Entwicklung einer kognitiven Dysfunktion

Zur Überprüfung kognitiver Funktionen erhielten die Patienten zu den Messzeitpunkten eine Testung mit Hilfe des MUSIC Cognition. Bei diesem Test kann ab einem erreichten Punktwert von < 20 von einer kognitiven Dysfunktion ausgegangen werden. Im Studienverlauf ergab sich

Ergebnisse

in der linearen Regressionsanalyse ein Trend zu zunehmenden und somit sich bessernden Punktwerten, der aber nicht signifikant war ($r=0,013$, $p=0,16$, siehe **Abbildung 17**). Dieser ist möglicherweise durch einen Übungseffekt über die Studienvisiten hinweg zu erklären. Der Anteil der kognitiv eingeschränkten Patienten verblieb über die Zeit hinweg konstant (**Tabelle 15**).

Messzeitpunkt	MUSIC Cognition (P), Median (IQR)	Kognitive Einschränkung (< 20 P), Anzahl (%)
T0 (N=83)	27 (25-29)	2 (2)
T1 (N=80)	28 (26-30)	2 (2)
T2 (N=80)	28,5 (28-30)	6 (8)
T3 (N=75)	28 (27-30)	4 (5)
T4 (N=62)	28 (27-30)	2 (3)
T5 (N=19)	29 (26-30)	1 (5)

Tabelle 15: Mediane MUSIC Cognition Werte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten. Außerdem Darstellung des Anteils der Patienten, die zu den jeweiligen Jahresvisiten im MUSIC Cognition einen Wert von 20 Punkten unterschritten und somit zumindest eine milde kognitive Dysfunktion aufwiesen. N= Anzahl der untersuchten Patienten, T0-T5= Jahresvisiten.

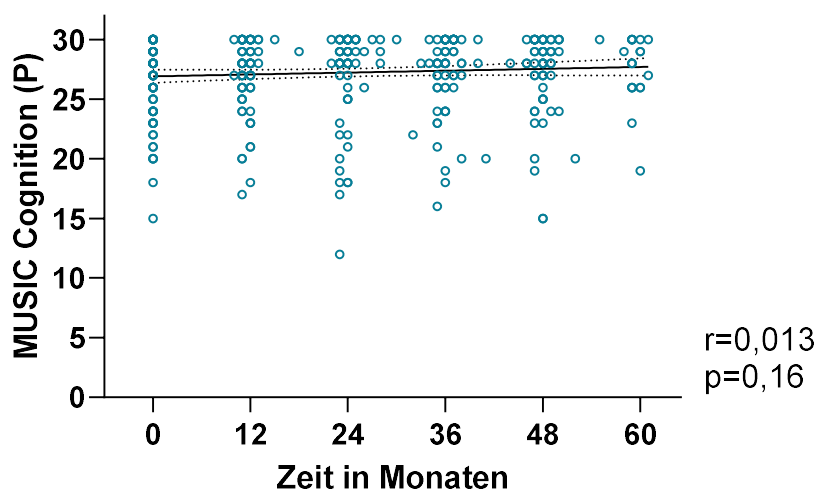


Abbildung 17: Streudiagramm der erzielten MUSIC Cognition Werte aller Probanden über die Zeit. Die durchgezogene Regressionsgerade zeigt einen leichten Anstieg der Punktwerte. Um die Regressionsgerade ist das 95%-ige Konfidenzintervall eingezeichnet.

3.5.4 Longitudinaler Verlauf der OCT-Parameter

Die eingeschlossenen Patienten erhielten zu jedem Messzeitpunkt eine OCT-Untersuchung an beiden Augen. Für die Berechnungen mit eingeschlossen wurden nur die Werte von Augen ohne ON. Sofern beide Augen für die Analyse geeignet waren, wurden Mittelwerte für die Augen gebildet. In **Tabelle 16** sind die durchschnittlichen Schichtdicken und Volumina der Retina zu den jeweiligen Messzeitpunkten veranschaulicht.

	pRNFL (μm)	TMV (mm^3)	mRNFL (mm^3)	GCIPL (mm^3)	INL (mm^3)	OPL (mm^3)	ONL (mm^3)
T0 (N=83)	101,4 \pm 9,7	8,75 \pm 0,4	0,88 \pm 0,1	2,02 \pm 0,2	1,00 \pm 0,1	0,80 \pm 0,1	1,82 \pm 0,2
T1 (N=67)	100,1 \pm 9,5	8,73 \pm 0,4	0,88 \pm 0,1	2,01 \pm 0,2	0,99 \pm 0,1	0,78 \pm 0,1	1,82 \pm 0,2
T2 (N=70)	98,7 \pm 10,0	8,71 \pm 0,3	0,88 \pm 0,1	1,99 \pm 0,2	0,99 \pm 0,1	0,78 \pm 0,1	1,83 \pm 0,2
T3 (N=57)	99,1 \pm 8,4	8,72 \pm 0,3	0,87 \pm 0,1	2,01 \pm 0,1	1,00 \pm 0,1	0,78 \pm 0,1	1,82 \pm 0,2
T4 (N=45)	99,9 \pm 9,7	8,69 \pm 0,3	0,87 \pm 0,1	2,01 \pm 0,1	0,98 \pm 0,1	0,81 \pm 0,1	1,79 \pm 0,2
T5 (N=16)	97,5 \pm 7,6	8,64 \pm 0,3	0,87 \pm 0,1	2,01 \pm 0,1	1,00 \pm 0,1	0,81 \pm 0,1	1,71 \pm 0,1

Tabelle 16: OCT-Parameter zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten

Erwartungsgemäß fand sich über den Studienverlauf eine Tendenz zu einer leichten Abnahme der inneren retinalen Schichten wie der pRNFL, mRNFL und GCIPL, wobei hier das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde (**Abbildung 18**).

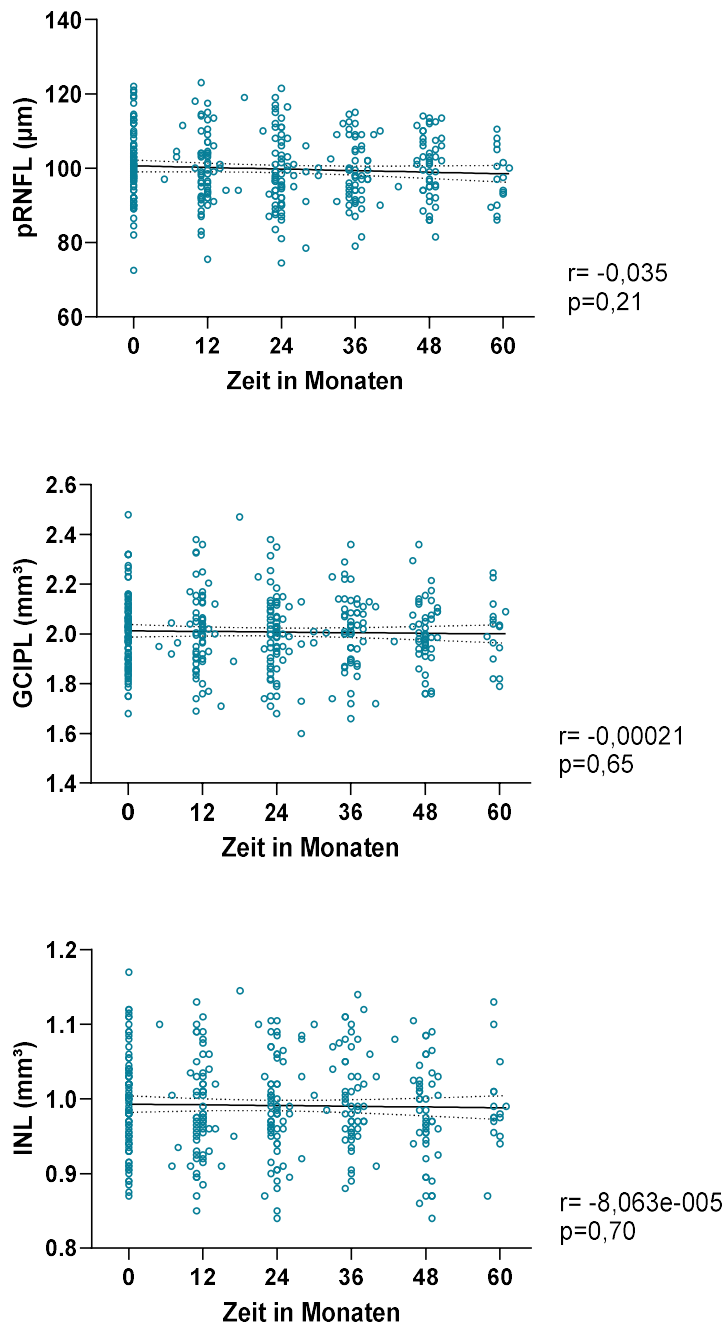


Abbildung 18: Streudiagramme ausgewählter OCT-Parameter. Exemplarisch dargestellt werden die Veränderungen der Schichtdicken und Volumina der pRNFL, der GCIPL und der INL über den Studienverlauf hinweg. Eingezeichnet sind jeweils die Regressionsgeraden sowie um die Gerade das 95%-ige Konfidenzintervall.

3.6 Einflussparameter auf den neuropsychologischen Status im Studienverlauf

3.6.1 Einflüsse auf die Entstehung einer Fatigue-Symptomatik

Es wurde zunächst untersucht, wer eine Fatigue im Studienverlauf entweder entwickelte oder sich die Fatigue-Symptomatik verschlechterte. Als Verschlechterung wurde gewertet, wenn in den späteren Studienvisiten im Vergleich zu den vorherigen Visiten eine kategoriale Verschlechterung stattfand (Wechsel zwischen den Kategorien „keine Fatigue“, „leichte Fatigue“, „moderate Fatigue“ oder „schwere Fatigue“ (siehe Absatz 2.3.1). Diese Verschlechterung musste zumindest über zwei Studienvisiten hinweg bestehen. Insgesamt ließen sich anhand dieser Kriterien 15 Patienten bestimmen, die eine persistierende Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik über den Beobachtungszeitraum aufwiesen.

Im Anschluss wurde eine Cox-Regressionsanalyse ergänzt, um zu ermitteln, welche Einflussfaktoren eine Relevanz für die Entstehung oder Verschlechterung einer Fatigue hatten.

Untersucht wurden demographische Faktoren wie Alter, Erkrankungsdauer, verlaufsmodifizierende Therapie, Komedikation und EDSS-Werte. Für keine der Faktoren ergaben sich signifikante Befunde. Es zeigte sich nur eine Tendenz dahingehend, dass ein höheres Alter zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung oder Verschlechterung einer Fatigue im Studienverlauf führte (HR= 1,05 (95% CI= 0,99-1,11, p= 0,09). Für die Erkrankungsdauer zeigte sich eine inverse Tendenz. Je länger die Erkrankungsdauer war, umso seltener entstand im Verlauf eine Fatigue oder verschlechterte sich (HR= 0,92 (95% CI= 0,82-1,01, p= 0,14). Für das Geschlecht (p= 0,91), eine verlaufsmodifizierende Therapie nach Studieneinschluss (DMT1 p= 0,21; DMT2 p= 0,54), eine antidepressive oder antikonvulsive Komedikation (ADAK p= 0,71) und den EDSS (p= 0,52) ergaben sich keine Hinweise auf einen signifikanten Einfluss.

In einem weiteren Schritt sollte untersucht werden, ob auch dem OCT zur Baseline-Untersuchung ein prädiktiver Wert auf die Entstehung einer Fatigue zukommt. Die Ergebnisse wurden auf das Alter und das Geschlecht (Standard) sowie den potenziell erkannten Einflussfaktor Erkrankungsdauer korrigiert. Hierbei zeigte sich in der Cox-Regressionsanalyse, dass dickere pRNFL-Schichten zum ersten Messzeitpunkt mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung oder Verschlechterung einer Fatigue-Symptomatik im Studienverlauf assoziiert waren (HR=1,07 (95% CI= 1,00-1,14), **p=0,043**). Für alle weiteren Schichten ergab sich kein Hinweis auf einen relevanten Einfluss (p > 0,05).

Ergebnisse

Nach der Identifikation der pRNFL-Dicke als möglicher prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Fatigue sollte in einem nächsten Schritt nach einem entsprechenden cut-off Wert gesucht werden, der die Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko zulässt. Hierzu führten wir eine Receiver-Operating-Curve (ROC) Analyse durch. Hier ergab sich eine area-under-the-curve (AUC) von 0,68. Bei einem pRNFL-Schwellenwerte von 103 μm zeigte sich eine Sensitivität von 67,2 % und Spezifität 66,7 % zur Detektion von Individuen mit erhöhtem Fatigue-Risiko (Youden-Index 0,342) (**Abbildung 19**).

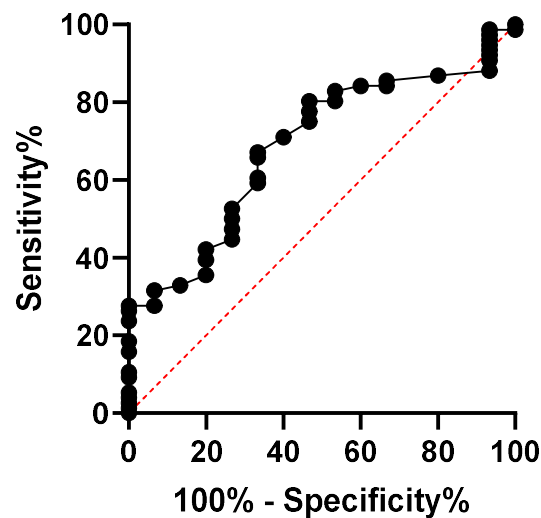


Abbildung 19: ROC-Kurve zur Identifikation eines pRNFL-Grenzwertes, ab dem ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Fatigue vorliegt.

In einem nächsten Schritt wurden die Patienten anhand des bestimmten pRNFL cut-off Wertes in zwei Gruppen unterteilt. Hierauf folgte ein Vergleich dieser zwei Gruppen im Bezug auf eine Verschlechterung einer Fatigue-Symptomatik mittels Kaplan-Meier-Analyse. Als Event wurde das Auftreten einer FSMC-Verschlechterung definiert. In der Kaplan-Meier-Analyse ergab sich ein 3,1-fach erhöhtes Risiko für Patienten mit größeren pRNFL-Ausgangsschichtdicken im Studienverlauf eine FSMC-Verschlechterung zu durchleben im Vergleich zu Patienten mit pRNFL Schichtdicken $\leq 103 \mu\text{m}$ (HR 3,02 (95% CI 1,03-8,84), $p=0,025$, siehe **Abbildung 20**).

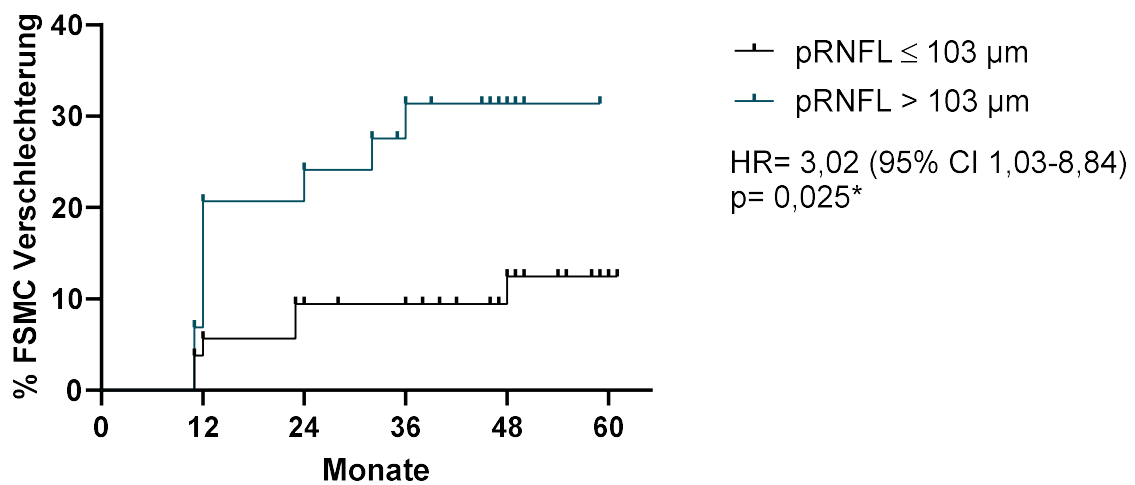


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für die Verschlechterung einer Fatigue-Symptomatik. Hierbei zeigten Patienten mit geringeren pRNFL Ausgangsschichtdicken in 11% der Fälle eine Verschlechterung im FSMC, während Patienten mit dickeren pRNFL Dicken in 31% der Fälle eine Verschlechterung im Studienverlauf aufwiesen. Die vertikalen Striche markieren, bei Anstieg der Kurve, den Zeitpunkt einer Verschlechterung einer Fatigue-Symptomatik. Steigt die Kurve nicht an, so bedeutet eine vertikale Markierung, dass Patienten zu diesem Zeitpunkt die letzte Verlaufskontrolle erhielten.

3.6.2. Einflüsse auf die Entstehung einer Depression

Analog zur Fatigue sollten auch für die Entstehung einer Depression mögliche Einflussfaktoren mittels Cox-Regressionsanalyse identifiziert werden. Hierbei ließ sich kein signifikanter Einfluss demographischer Faktoren auf den Depressions-Score nachweisen. Eine Tendenz zeigte sich für das Alter und die Erkrankungsdauer. Je höher das Alter, desto eher entstand oder verschlechterte sich eine depressive Symptomatik (HR = 1,06 (95% CI= 0,99-1,15, p= 0,11). Im Gegensatz dazu entstand oder verschlechterte sich eine depressive Stimmungslage bei Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer eher seltener (HR= 0,90 (95% CI= 0,76-1,01, p= 0,14). Für die anderen Variablen wie Geschlecht (p= 0,66), verlaufsmodifizierende Therapie (DMT1 p= 0,22; DMT2= > 0,99), Komedikation (p=0,43) und EDSS (p= 0,29) ergab sich kein relevanter Einfluss.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob OCT-Parameter Einfluss auf die Depressions-Scores nahmen. Es wurde erneut auf das Alter und Geschlecht (Standard) sowie auf die Erkrankungsdauer korrigiert.

In der Cox-Regressions-Analyse zeigte sich kein signifikanter Anhalt, dass OCT-Parametern bei Baseline ein prädiktiver Wert bei der Entstehung oder Verschlechterung depressiver Stimmungslagen zukam (pRNFL: $p=0,13$, HR= 1,07 [95% CI= 0,98-1,16]; GCIPL: $p=0,12$; HR= 33,5 [95% CI= 0,4-3158], INL: $p=0,41$, HR= 69,4 [95% CI= 0,0-2011824]).

3.6.3. Zusammenhänge zwischen OCT-Schichten bei Baseline und Entwicklung kognitiver Einschränkungen

Insgesamt zeigte sich interindividuell im Studienverlauf kaum eine Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit (siehe Absatznummer 3.5.3). Aus diesem Grund werteten wir eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit bereits als relevant, sobald auch nur einmalig ein kategorialer Wechsel stattfand (siehe Absatznummer 2.3.3). Auf diese Weise zeigte sich bei insgesamt 8 der 83 Patienten entweder eine vorübergehende oder eine persistierende Verschlechterung der kognitiven Leistung im Studienverlauf (= 9,6%).

Auch in diesem Fall wurde analog zur Fatigue und zur Depression zunächst durch eine COX-Regressionsanalyse untersucht, ob demographische Faktoren Einfluss auf die Entwicklung kognitiver Einschränkungen nahmen. Es ergaben sich hierbei keine signifikanten Befunde. Eine Tendenz ließ sich für die Erkrankungsdauer ($p=0,19$, HR= 0,87, 95% CI= 0,64-1,01), die MS-spezifische Therapie der Kategorie I (DMT 1 $p=0,11$, HR= 0,21, 95% CI= 0,031- 1,75) und die antidepressive/antikonvulsive Komedikation (ADAK $p=0,17$, HR= 3,12, 95% CI= 0,58-16,73) nachweisen.

Im nächsten Schritt wurde wieder geprüft, ob OCT- Parametern ein prädiktiver Wert im Bezug auf die Entwicklung kognitiver Defizite im Studienverlauf zukam. In der Cox-Regressionsanalyse korrigierten wir in diesem Fall auf Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer sowie in einer zweiten Analyse zusätzlich auf die verlaufsmodifizierende Therapie DMT1 und die Komedikation ADAK. Es ergab sich kein Effekt von OCT-Parametern auf die Entwicklung oder Verschlechterung einer kognitiven Dysfunktion (p stets $>0,05$).

3.7 Assoziation longitudinaler retinaler Veränderungen mit neuropsychologischen Befunden

Um zu untersuchen ob Zusammenhänge zwischen den Veränderungen retinaler Schichten und neuropsychologischer Parameter bestehen wurden Korrelationsanalysen und Regressionsanalysen der sich veränderten Werte durchgeführt. Für die Veränderungen der retinalen Schichten wurde das jeweilige Delta berechnet. Hierzu wurden die Mittelwerte der Schichten von T1-T5 berechnet und ins Verhältnis zur 1. Messung gestellt (z.B. pRNFL bei T0 = 97, Mittelwert von T1-T5= 94, Delta pRNFL= -3 µm Abnahme über die gesamte Messzeit). Die gleiche Herangehensweise wurde für die Untersuchung der Veränderung der neuropsychologischen Parameter angewendet (bspw. BDI bei T0= 9, Mittelwert T1-T5= 13, Delta BDI= 4 Punkte Zunahme über die Zeit).

3.7.1 Longitudinale OCT-Veränderungen und ihr Zusammenhang mit einer Fatigue

Beim Vergleich der Änderungen der OCT-Schichten mit Veränderungen in der Fatiguesymptomatik über die Zeit zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Die Ergebnisse sind der **Tabelle 17** zu entnehmen. Die entsprechende graphische Darstellung zeigt sich in **Abbildung 21**.

		Δ pRNFL (µm)	Δ GCIPL (mm ³)	Δ INL (mm ³)
Korrelation	Δ FSMC (P)	$r = -0,03$	$r = -0,01$	$r = 0,08$
		$p = 0,77$	$p = 0,91$	$p = 0,48$

Tabelle 17: Ergebnisse der Korrelationsanalysen und der Regressionsgleichung der longitudinalen Verläufe der OCT-Schichten und der Fatigue-Symptomatik. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman.

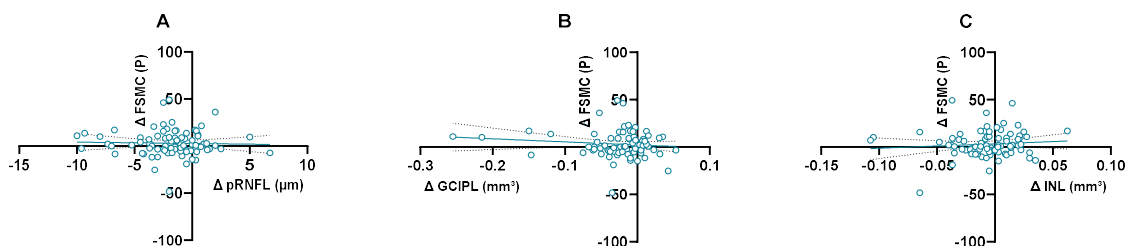


Abbildung 21: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der longitudinalen Veränderungen der OCT-Schichten und des FSMC über die Zeit. Zentral findet sich die Linie der linearen Regression. Um die Trendlinie wird das 95%-ige Konfidenzintervall dargestellt.

3.7.2 Longitudinale OCT-Veränderungen und ihr Zusammenhang mit einer depressiven Stimmung

Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der OCT-Schichten und der Veränderung der Stimmung über die Messzeitpunkte hinweg (p-Wert stets > 0,05). Zwischen der pRNFL und dem BDI zeigte sich ein Trend in Richtung negativem Zusammenhang (je höher die BDI-Werte über die Zeit wurden (entspricht je depressiver die Patienten wurden), desto eher nahm die pRNFL ab, $p = 0,12$). Auch zwischen pRNFL und INL ließ sich ein schwacher Trend in Richtung negativer Korrelation nachweisen (je höher die BDI-Werte wurden, desto geringer wurden die INL-Volumina, $p = 0,33$). Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse als auch der Regressionsanalyse sind der **Tabelle 18** zu entnehmen. Die entsprechende graphische Darstellung zeigt sich in **Abbildung 22**.

		Δ pRNFL (μm)	Δ GCIPL (mm^3)	Δ INL (mm^3)
Korrelation	Δ BDI (P)	$r = -0,17$	$r = -0,03$	$r = -0,11$
		$p = 0,12$	$p = 0,81$	$p = 0,33$

Tabelle 18: Ergebnisse der Korrelationsanalysen und der Regressionsgleichung der longitudinalen Verläufe der OCT-Schichten und der depressiven Symptomatik. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman.

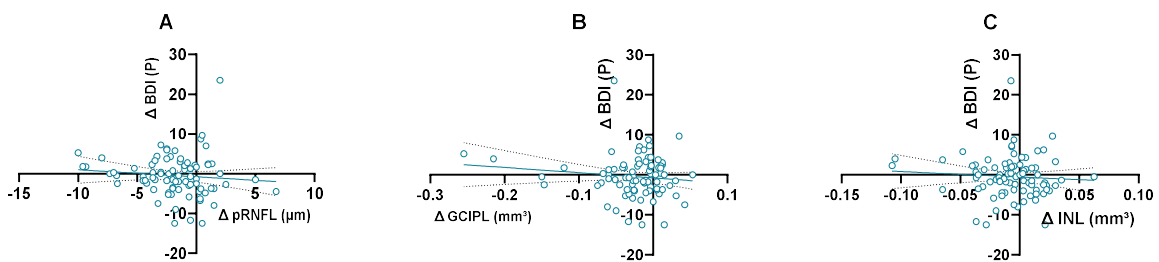


Abbildung 22: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der longitudinalen Veränderungen der OCT-Schichten und des BDIs über die Zeit. Zentral findet sich die Linie der linearen Regression. Um die Trendlinie wird das 95%-ige Konfidenzintervall dargestellt.

3.7.3 Longitudinale OCT-Veränderungen und ihr Zusammenhang mit der Kognition

Auch bei der Analyse ob OCT-Schichten im longitudinalen Verlauf in einem ähnlichen Verhältnis zu Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit stehen, ergab sich kein Hinweis auf einen relevanten Zusammenhang. Die Ergebnisse finden sich in **Tabelle 19**, die graphische Darstellung in **Abbildung 23**.

		Δ pRNFL (μm)	Δ GCIPL (mm^3)	Δ INL (mm^3)
Korrelation	Δ MUSIC (P)	$r = -0,03$	$r = 0,04$	$r = -0,01$
		$p = 0,81$	$p = 0,72$	$p = 0,93$

Tabelle 19: Ergebnisse der Korrelationsanalysen und der Regressionsgleichung der longitudinalen Verläufe der OCT-Schichten und der Kognition. r = Korrelationskoeffizient nach Spearman.

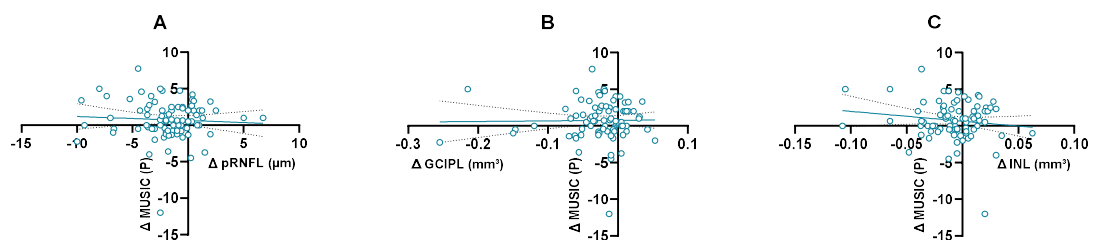


Abbildung 23: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der longitudinalen Veränderungen der OCT-Schichten und des MUSIC Cognition über die Zeit. Zentral findet sich die Linie der linearen Regression. Um die Trendlinie wird das 95%-ige Konfidenzintervall dargestellt.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde zunehmend die Relevanz affektiver Störungen, Erschöpfungszuständen und kognitiver Einschränkungen auf das Befinden, die Lebensqualität und das Alltagsleben von MS-Patienten erkannt [58, 59, 61]. Mit dem Einsatz der optischen Kohärenztomographie etablierte sich parallel eine neue Untersuchungstechnik zur Evaluation neurodegenerativer Erkrankungsvorgänge. Ziel der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit war es, die Entwicklung und den Verlauf einer Depression, einer Fatigue und einer kognitiven Dysfunktion von MS- und CIS-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium zu betrachten und einen möglichen Zusammenhang mit OCT-Parameterveränderungen der Retina zu untersuchen.

Zusammenfassend konnten bei MS und CIS-Patienten mit einer geringen Erkrankungsdauer und einer geringen körperlichen Einschränkung über einen Studienverlauf von etwa fünf Jahren eine bedeutende Zunahme einer Erschöpfungssymptomatik belegt werden. Depressive Stimmungslagen und kognitive Leistungsfähigkeiten blieben weitestgehend auf dem Ausgangsniveau bestehen. In Bezug auf Zusammenhänge mit retinalen Veränderungen konnte eine Assoziation zwischen dickeren Nervenfaserschichtdicken zu Beginn der Messungen und einem erhöhten Risiko für die Verschlechterung einer Fatigue-Symptomatik im Studienverlauf aufgezeigt werden.

Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass die Messung der pRNFL mittels OCT möglicherweise geeignet sein könnte, Patienten zu identifizieren, die in Jahren nach Diagnosestellung eine verstärkte Fatigue entwickeln könnten. Daraus könnten wiederum Rückschlüsse über die Notwendigkeit einer entsprechenden präventiven Therapie gezogen werden. In Bezug auf die Depression und Kognition zeigten sich in dieser Studie keine sicheren Hinweise darauf, dass sich OCT-Parameter als Messinstrument zur Monitorierung oder Voraussage depressiver Stimmungslagen und Einschränkung kognitiver Leistungsfähigkeiten eignen.

4.2 Fatigue

Bei den von uns untersuchten Patienten zeigte sich initial bei etwa 33% eine relevante Fatigue-Symptomatik in der FSMC-Testung. Im Studienverlauf von fünf Jahren konnte eine signifikante Zunahme dieser Einschränkung erkannt werden. In der Fünfjahresvisite ließ sich im Vergleich zur Baseline bei 48% der Patienten ein relevanter Erschöpfungszustand nachweisen. Im

Vergleich zum deutschen MS-Register liegen die Anfangszahlen unter dem dort ermittelten Durchschnittswert. So ergab sich in deren Auswertung bereits bei der Erkrankungsdauer von < 2 Jahren bei 40,6% eine Fatigue-Symptomatik. Die Dynamik der Zunahme in unsere Studie erscheint jedoch vergleichbar mit den Daten für eine längere Erkrankungsdauer des MS-Registers. So zeigten sich bei den Patienten mit einer Erkrankungsdauer von > 15 Jahren in 67,6% der Fälle Erschöpfungszustände [57]. Sowohl unsere Ergebnisse als auch jene des deutschen MS-Registers zeigen auf, dass die Fatigue nicht nur einen Großteil der MS-Patienten betrifft, sondern unterstreichen, dass diese bereits im frühen Erkrankungsverlauf rasch zunimmt.

Bei der Untersuchung, ob Zusammenhänge zwischen OCT-Schichten und einer Fatigue-Symptomatik bestanden, ergab sich sowohl bei den Korrelationsanalysen bei der ersten Messung als auch der longitudinalen Verlaufsbeurteilung kein offensichtlicher direkter Zusammenhang. Dennoch zeigte sich im Rahmen der Gruppenvergleiche, dass Patienten, bei denen sich eine Fatigue-Symptomatik im Laufe der nachfolgenden Testungen verschlechterte, zu Beginn der Messung eine signifikant dickere pRNFL aufwiesen. Die Tatsache, dass eher dickere Nervenfaserschichten mit einem höheren Risiko für eine Verschlechterung einer Fatigue-Symptomatik assoziiert waren, überrascht auf den ersten Blick, da bisher in OCT-Studien vor allem Atrophiemuster der pRNFL mit MS-spezifischen Krankheitsaspekten in Verbindung gebracht werden konnten [112, 113, 115]. Auf den zweiten Blick wäre eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis, dass die Entstehung der Fatigue eher mit der Inflammation als mit der Neurodegeneration in Zusammenhang steht [77, 131]. So konnten KNIER ET AL.[115, 116] bereits eine INL-Verdickung als möglichen Inflammationsmarker identifizieren. Möglicherweise verhält es sich im Bezug auf die Fatigue bei der pRNFL ähnlich wie bei den INL-Volumina. So könnte es in Phasen erhöhter Inflammation im ZNS und somit auftretender Fatigue auch zu einer begleitenden subklinischen Schwellung bzw. Verdickung der pRNFL kommen und so das von uns gesehene Ergebnis erklären. Da wir allerdings für die INL in unserer Studie in Bezug auf die Entwicklung einer Fatigue keine vergleichbaren Tendenzen fanden, scheint diese Hypothese eher unwahrscheinlich. Vergleichbare Studien, die Zusammenhänge von OCT-Schichten und Fatigue untersuchen, gibt es allerdings nicht, eine Einordnung der Ergebnisse im Vergleich zur Literatur ist daher nicht möglich.

Ob es tatsächlich sinnvoll ist, den von uns identifizierten cut-off Wert von 103 μm bei der pRFNL in Bezug auf die Monitorierung einer Fatigue bei der MS zu verwenden kann auf Basis unserer Daten nicht sicher geklärt werden. Hierzu müssten Folgestudien ergänzt werden, um die Ergebnisse zu verifizieren.

4.3 Depression

Bei 24 % der Patienten ließ sich zu Studienbeginn zumindest eine milde depressive Symptomatik nachweisen. Über den Studienverlauf hinweg konnte keine signifikante Zunahme der Prävalenz belegt werden, so wiesen bei der Fünffjahresvisite 26 % der Patienten eine affektive Störung auf, wobei auch hier zu beachten ist, dass sich diese Ergebnisse auf die Auswertung der Daten von 19 Patienten beziehen. In der Vierjahresvisite, wo für 62 Patienten Ergebnisse vorlagen, ließ sich bei 26 % der Patienten eine depressive Symptomatik beschreiben.

Insgesamt liegen diese Werte leichtgradig unter den beschriebenen Prävalenzdaten der Literatur für die gesamte MS-Population. So wird die allumfassende Prävalenz bei MS Patienten in einer Metaanalyse von BOESCHOTEN ET AL. für alle MS-Verlaufsformen mit etwa 31% angegeben [132]. Hierbei ist zu beachten, dass in dieser Analyse keine gesonderten Angaben zu den Prävalenzraten einer depressiven Symptomatik bei Patienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer gemacht werden. In den Auswertungen des deutschen MS-Registers wurde die Symptomatik gesondert bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von < 2 Jahren evaluiert, hierbei ergab sich eine Prävalenz von 24 %, und somit durchaus vergleichbare Werte im Hinblick auf unsere Studienpatienten. Auffallend ist jedoch, dass bei Patienten von > 15 Jahren Erkrankungsdauer eine depressive Symptomatik bei 38 % zu erkennen war, sich jedoch in unserer Analyse zumindest in den nachfolgenden 5 Jahren keine relevante ansteigende Dynamik ergab.

In einer großen retrospektiven Studie aus den USA, die 5 Millionen MS-Patienten einschloss, zeigte sich hingegen nur eine Prävalenz von 5-10% für die Depression [133]. In dieser Kohorte blieb die Prävalenz über den Messzeitraum von 8 Jahren hinweg konstant. Auf die Erkrankungsdauer wurde in dieser Studie nicht eingegangen. Im Allgemeinen ist die große Varianz der Prävalenzraten vermutlich am ehesten auf die Verwendung unterschiedlicher Testbatterien zurückzuführen. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass depressive Verstimmungen zu Beginn der Erkrankung zwar bereits in einem Viertel der Patienten eine bedeutende Rolle spielen, jedoch im weiteren kurzfristigen Verlauf von etwa 5 Jahren etwa konstant zu bleiben scheinen. Anhand der Daten des MS-Registers wäre jedoch davon auszugehen, dass die Prävalenz kontinuierlich ansteigt. Eine mögliche Interpretation der erhobenen Daten ist, dass eine depressive Stimmungslage erst dann zunimmt, sobald sich auch körperliche Einschränkungen vermehrt bemerkbar machen. Zudem wäre es möglich, dass die Depression kein spezifisches MS-Symptom an sich darstellt, welches auf bestimmte hirnorganische Korrelate zurückzuführen ist, sondern eine Folge der körperlichen Einschränkung ist.

Demgegenüber stehen die Ergebnisse von beispielsweise BAKSHI ET AL.[82], wo sich die ersten Hinweise darauf ergaben, dass Atrophie-Muster des Gehirns mit einer Depression assoziiert sein können. Nach deren Interpretation kommt es in Folge der Atrophie zu einer geringeren Vernetzung kortikaler und subkortikaler Strukturen, die in eine depressive Stimmungslage münden. In nachfolgenden Studien konnte diese Annahme weiter untermauert werden [83-85]. Überträgt man diese Ergebnisse auf diese Studienkohorte wäre es möglich, dass bei den untersuchten Patienten, aufgrund der geringen Erkrankungsdauer und geringen Einschränkung erst wenig inflammatorische Prozesse abgelaufen sind, die in eine Neurodegeneration und schlussendlich in eine Depression münden.

In Bezug auf Vergleiche zwischen OCT-Parametern und depressiven Stimmungslagern ergaben sich in unserer Studie bei Baseline keine relevanten Zusammenhänge. Auch bei der Auswertung der longitudinalen Daten zeigte sich lediglich ein Trend dahingehend, dass bei einer vermehrten Abnahme der pRNFL über die Zeit die BDI-Werte eher zunahmen und sich somit auch eine depressive Stimmungslage verschlechterte. Dieser Trend war allerdings nicht signifikant. Auch für die INL fand sich eine Tendenz, dass Patienten mit einer stärkeren INL-Abnahme über die Zeit eher eine Punktezunahme im BDI und somit ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine depressive Symptomatik hatten. Auch dieser Trend war nicht signifikant (siehe Absatz 3.7.12).

Die Ergebnisse könnten dafür sprechen, dass eine schnellere Abnahme der pRNFL-Dicke und INL-Volumina über die Zeit die Entstehung oder Verschlechterung einer Depression begünstigt. Obwohl die Ergebnisse nicht signifikant waren, ist ein möglicher Erklärungsansatz, dass über den Krankheitsverlauf hinweg die Neurodegeneration und eine daraus resultierende Atrophie der retinalen Strukturen zunehmend Einfluss auf die Entstehung oder auch Chronifizierung einer Depression bei MS Patienten nimmt. Dabei ist es denkbar, dass diese Ergebnisse prägnanter und somit signifikant werden, wenn sich der Messzeitraum verlängert und somit die Neurodegeneration voranschreitet und Atrophiemuster der Retina zunehmen. Die Einordnung unserer Ergebnisse in die Literatur bleibt dabei eingeschränkt, da es kaum Vorstudien gibt, die sich mit den Zusammenhängen von OCT-Schichten und Depression beschäftigen. In zwei Studien zeigte sich jedoch vergleichbar zu unseren Ergebnissen kein relevanter Unterschied der OCT-Schichtdicken von Patienten mit einer schweren Depression und gesunden Kontrollpersonen [122, 123]. Die Ergebnisse waren in diesem Fall allerdings unabhängig von einer MS-Erkrankung.

Die Ergebnisse der Studie zeigen einmal mehr auf, dass der Depression bei der MS ein komplexer Pathomechanismus zugrunde liegt. Weitere Studien in Bezug auf Zusammenhänge der durch OCT gemessene retinalen Strukturen und der Entstehung einer Depression sind von Nöten, um hier weiter Licht ins Dunkle zu bringen.

4.4 Kognition

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ergab sich sowohl zu Studienbeginn als auch im Studienverlauf eine sehr geringe Prävalenz für kognitive Einschränkungen mit einer Spanne von 2% bis 8%. Zudem ließen sich im Studienverlauf bei nur 8 Patienten eine entweder vorübergehende oder persistierende Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit nachweisen. Für den restlichen Patientenanteil zeigten sich über den Beobachtungszeitraum hinweg stabile Werte.

Sowohl die Prävalenzraten als auch die Rate der Verschlechterung präsentierte sich damit deutlich geringer als in der Literatur vorbeschrieben. So lassen sich in der gesamten MS-Population bei etwa 40-65% der Patienten kognitive Defizite nachweisen [61]. In einer Studie von AMATO ET AL. [134], wo RRMS-Patienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer (2,9 Jahre bei Studieneinschluss) longitudinal untersucht wurden, ergaben sich bei 30,6% der Patienten bei der Erstuntersuchung kognitive Defizite. Zudem konnte für ein Drittel der Patienten im Studienverlauf von drei Jahren eine kognitive Verschlechterung belegt werden. In einer Auswertung des deutschen MS-Registers mit > 16.000 MS-Patienten ergab sich bei durchschnittlich 19,6% der Erkrankten mit einer Krankheitsdauer von < 2 Jahren eine kognitive Einschränkung. Bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von > 15 Jahren lag der Wert sogar bei 40,6 %. Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen zudem im Kontrast zu einer Untersuchung von CIS-Patienten in der sich Hinweise darauf ergaben, dass sich kognitive Defizite insbesondere in den ersten fünf Erkrankungsjahren entwickeln [135].

Dabei sind mehrere Ursachen für die erkannten Unterschiede denkbar. Zum einen, wurden bei den vorgenannten Analysen andere Testungen verwendet als der von uns eingesetzte MUSIC. AMATO ET AL.[134] bedienen sich beispielsweise einer Testbatterie, die sich aus insgesamt 5 Subtests zusammensetzt („Rao’s Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests“ (BRBNT)). Unsere Ergebnisse stützen sich hingegen auf eine einzelne Evaluierungsform. Somit kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass die von uns untersuchten Patienten, tatsächlich kaum kognitive Defizite aufwiesen. Die Ergebnisse von Amato belegen außerdem,

dass der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) der sensitivste Test war, kognitive Verschlechterungen der MS Patienten zu detektieren, da dieser Test ein hohes Maß an einer ausdauernden Aufmerksamkeit und Konzentration erfordert. So äußern sich Einschränkungen bei MS Patienten nicht in allen Domänen der intellektuellen Leistungsfähigkeiten, sondern oft nur in Teilbereichen der Kognition wie der Aufmerksamkeit, der Konzentrationsfähigkeit, bei Exekutivfunktionen und dem visuellen Kurzzeitgedächtnis. Der SDMT scheint dabei Verschlechterungen in diesen Teilbereich besonders gut zu demaskieren [134]. Der MUSIC könnte im Gegensatz dazu weniger gut geeignet sein, subtile Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit in diesen Teilbereichen aufzuzeigen. Zwar werden auch im MUSIC beispielsweise die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Interferenzanfälligkeit und die Inhibitionsfähigkeit getestet, die auch vor allem die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit überprüfen. Andere Teilbereiche des Tests inkludieren allerdings auch das Langzeitgedächtnis und die Lernfähigkeit, die bei MS-Patienten nicht unbedingt eingeschränkt sein müssen [129]. Der Grund, warum sich nur bei einem so geringen Anteil der Patienten in unserer Studie im Verlauf kognitive Einbußen ergaben, könnte zudem in einem Übungseffekt begründet sein. So erhielten die Patienten jährlich die exakt gleiche Testung des MUSIC. Bei AMATO ET AL.[134] wurde der BRBNT hingegen in zwei unterschiedlichen Formaten (Version A und B) ausgeführt, wodurch hier Lerneffekte nicht eintreten konnten. Auch bei REUTER ET AL.[135] wurde eine weitaus ausführlichere Testung vorgenommen.

OCT-Studien lieferten bisher Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen atrophen retinalen Mustern und kognitiven Defiziten [119-121]. BSTEH ET AL.[121] zeigten beispielsweise, dass geringere pRNFL-Schichtdicken bei deren Erstuntersuchung mit einem erhöhten Risiko für kognitive Verschlechterungen nach 3 Jahren assoziiert waren. Diese Ergebnisse konnten wir in unserer Studie nicht reproduzieren. So zeigte sich weder zu Beginn der Messungen noch über den Messzeitraum hinweg ein relevanter Zusammenhang zwischen pRNFL-Schichtdicken und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Bei CORIC ET AL.[120] wiesen außerdem kognitiv eingeschränkte Personen im Vergleich zu kognitiv uneingeschränkten Personen dünnere GCIPL-Schichten auf. Einer der Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte sein, dass unterschiedliche Testbatterien zur Messung einer kognitiven Dysfunktion verwendet wurden. So verwendeten BSTEH ET AL. [121] im Vergleich zu der vorliegenden Studie den SDMT als kognitive Testung, welcher wie bereits erwähnt, der sensitivste Test zu sein scheint, kognitive Defizite bei MS-Patienten zu erkennen. Die Patienten hatten außerdem in der Studie von BSTEH ET AL. [121] im Vergleich zu der vorliegenden eine höhere mittlere Erkrankungsdauer

von 5,8 Jahren. Auf beide Faktoren könnten eine höhere Prävalenz und höhere Raten an Verschlechterungen kognitiver Defizite zurückzuführen sein. Auch bei CORIC ET AL. [120] ließen sich bei 41 von 102 Patienten (ca. 40%) kognitive Einschränkungen nachweisen. Verwendete Testbatterien schlossen die Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRBN) sowie drei weitere kognitive Testungen mit ein. Zudem wurden Patienten mit primär und sekundär chronisch progredienten MS-Verlaufsformen und Patienten mit einer deutlich höheren mittleren Erkrankungsdauer zwischen 18,5 und 20,5 Jahren eingeschlossen. Sowohl die Auswahl der Testungen als auch die Auswahl der Patienten, sind vermutlich für die deutlich höheren Prävalenzraten für kognitive Einschränkungen verantwortlich. In einer weiteren Studie von BAETGE ET AL. [136] in der insgesamt 50 Patienten mit MS im Bezug auf Zusammenhänge zwischen OCT-Parametern und kognitiven Parametern eingeschlossen wurden, wiesen Patienten mit dünneren mRFNL-Schichten und GCIPL-Schichten eine schlechtere Leistung in kognitiven Tests auf. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden hier allerdings nur Patienten eingeschlossen, die eine milde bis moderate Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit im SDMT-Test aufwiesen. Bei den eingeschlossenen Patienten wurde außerdem im Anschluss eine ausführlichere neuropsychologische Testung mit mehreren Subtests durchgeführt. Die Subtests schlossen unter anderem die deutsche Version des Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) und den Trail Making Test (TMT) A und B ein, der vor allem die visuelle Aufmerksamkeit und die kognitive Flexibilität überprüft. Der BICAMS wird dabei als der internationale Goldstandard Test für die Überprüfung kognitiver Einschränkungen bei MS-Patienten gehandelt [137]. Der BICAMS besteht dabei aus drei Subtests die den SDMT, den California Verbal Learning Test II (CVLT-II) und den Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R) einschließen und vor allem jene kognitive Domänen abbilden soll, die bei Patienten mit MS am häufigsten beeinträchtigt sind. Bei BAETGE ET AL. [136] ließ sich interessanterweise auch nur in einem Subtest der durchgeführten Testbatterie ein Zusammenhang zwischen OCT-Schichten und der kognitiven Leistungsfähigkeit nachweisen. So waren dünnere pRNFL, mRFNL und GCIPL-Schichten nur mit einer schlechteren Leistung im TMT-B vergesellschaftet, in den anderen Tests, einschließlich der Subtests des BICAMS als auch des TMT-A zeigten sich hingegen keine Zusammenhänge. Zusätzlich wurde im Anschluss noch extreme Gruppen (oberste und unterste Terzile) der OCT-Schichten in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit verglichen, hier zeigte sich bei der GCIPL auch ein Zusammenhang mit Subtests des BICAMS (Patienten mit GCIPL-Schichten im untersten Terzil zeigten eine schlechtere Leistung im VLMT und BVMT-R). Für die anderen Nervenfaserschichten ergab sich erneut kein relevanter Zusammenhang mit dem BICAMS.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse unserer Studie im Kontrast zu den Vergleichsstudien dafür, dass sich die kognitive Leistungsfähigkeit bei MS-Patienten nicht anhand von OCT-Parametern monitorieren und vorhersagen lässt. Allerdings sind auch die Ergebnisse der Vergleichsstudien zum Teil widersprüchlich und zeigen, dass die Evaluation und Monitorierung der kognitiven Domänen bei MS-Patienten insgesamt komplex ist, und ein einzelner Test hierzu nicht ausreicht.

Um Unterschiede der retinalen Architektur zwischen kognitiv eingeschränkten und nicht eingeschränkten MS-Patienten noch genauer untersuchen zu können sind weitere Studien, möglichst mit einer noch größeren Stichprobe und einer ausführlicheren kognitiven Testbatterie, sinnvoll und notwendig.

4.5 Schwächen der Studie

Mit 83 eingeschlossenen Patienten und 133 einbezogenen Augen war die vorhandene Studie eher klein gewählt. Zudem handelte es sich um ein retrospektives Studiendesign, sodass nur statistische Beobachtungen beschrieben werden konnten. Kausale Zusammenhänge lassen sich hierbei nicht postulieren.

Da nicht für alle Patienten im Rahmen der longitudinalen Messungen alle Messwerte erhoben werden konnten, kam es zu Messlücken, was zu einer eingeschränkten Repräsentativität der Studienergebnisse führt.

In unserer Studie wurden für die neuropsychologischen Parameter der Kognition, Fatigue und Depression nur wenige Subtests ausgewertet. Um die Ergebnisse verifizieren zu können, wäre eine größere Testbatterie von Nöten. Unsere Studie untersuchte zudem nur Zusammenhänge zwischen OCT-Parametern und neuropsychologischen Parameter. Körperliche Einschränkungen, z.B. gemessen am EDSS, wurden nicht als Vergleich mit einbezogen. Mögliche Auswirkungen einer MS-spezifischen Therapie wurden kaum miteinbezogen. Zudem wurden keine Vergleiche mit gängigen Bildgebungsverfahren wie dem MRT durchgeführt.

4.6 Ausblick

Bisher konnte die OCT in der MS-Diagnostik vor allem zur Messung von Atrophiemustern der Nervenfaserschicht in Folge einer Optikusneuritis in den klinischen Alltag integriert werden. Dass sich die OCT-Messung in Zukunft auch als gängiges Messwerkzeug zur Monitorierung neuropsychologischer Parameter wie der Depression, Fatigue und Kognition etablieren kann,

ist weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. Die Stärken der OCT-Untersuchung liegen in einer einfachen Durchführbarkeit und Kostengünstigkeit. Die Analyse der einzelnen Schichten muss aber häufig, bis auf die Messung der pRNFL, noch manuell erfolgen bzw. auf Fehler untersucht werden. Dies hat zur Folge, dass die Aufbereitung der Daten zeitintensiv und zum Teil noch fehleranfällig ist. Um in den klinischen Alltag tatsächlich breitflächig implementiert zu werden, müsste die Messsituation, vor allem in Bezug auf die makulär gemessenen Schichten noch verbessert und weiter automatisiert werden. Zudem waren die Ergebnisse in dieser Studie in Bezug auf Zusammenhänge mit neuropsychologischen Parametern noch nicht aussagekräftig genug, um anhand der gemessenen OCT-Schichten Therapieentscheidungen treffen zu können. Die Relevanz im klinischen Alltag ist somit aktuell für diesen Teilbereich der Erkrankung noch nicht ausreichend gegeben.

Dennoch steht mit der OCT ein weiteres diagnostisches Tool zur Verfügung, das genutzt werden sollte, um weiterhin Forschungsfragen im Bereich der neuropsychologischen Einschränkungen bei der MS zu beleuchten. Da es sich bei unserer Studie um ein eher kleines Patientenkollektiv handelte, sollten zumindest die von uns erkannten Tendenzen in Rahmen von größer angelegten Folgestudien weiter untersucht werden. Es würde sich zudem anbieten, die Untersuchungen auf andere MS-Verlaufsformen wie die PPMS und SPMS auszuweiten, um etwaige Unterschiede zwischen den Erkrankungsgruppen erkennen zu können. Zudem stützen sich unsere Ergebnisse auf Auswertungen nur weniger neuropsychologischer Testbatterien. Es wäre daher interessant, ob sich die erkannten Zusammenhänge auch mittels anderer Testbatterien reproduzieren und damit verifizieren ließen. Bedeutsam wäre es zudem zu analysieren, ob sich Zusammenhänge zwischen OCT-Strukturen mit neuropsychologischen Parametern auch in Bildgebungsverfahren wie der MRT wiederfinden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Einflüsse eine MS-spezifische Therapie auf die erhobenen Messparameter nimmt.

Insgesamt besteht somit Potenzial für weitere OCT-Studien, um ein tieferes Verständnis für die komplexe und multifaktorielle Entstehung einer Depression, Fatigue und kognitiven Einschränkung bei MS-Patienten zu erlangen.

5 Literaturverzeichnis

1. Weinschenker, B.G., et al., *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability*. Brain, 1989. **112 (Pt 1)**: p. 133-46.
2. Hirtz, D., et al., *How common are the "common" neurologic disorders?* Neurology, 2007. **68(5)**: p. 326-37.
3. Koch-Henriksen, N. and P.S. Sorensen, *The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology*. Lancet Neurol, 2010. **9(5)**: p. 520-32.
4. Browne, P., et al., *Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity*. Neurology, 2014. **83(11)**: p. 1022-4.
5. Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World*. Zuletzt aufgerufen am 15.03.2019.]; Available from: <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/>.
6. Leray, E., et al., *Epidemiology of multiple sclerosis*. Rev Neurol (Paris), 2016. **172(1)**: p. 3-13.
7. Petersen, G., et al., *[Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]*. Nervenarzt, 2014. **85(8)**: p. 990-8.
8. Orton, S.M., et al., *Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study*. Lancet Neurol, 2006. **5(11)**: p. 932-6.
9. Ascherio, A. and K.L. Munger, *Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update*. Semin Neurol, 2016. **36(2)**: p. 103-14.
10. Koch-Henriksen, N. and K. Hyllested, *Epidemiology of multiple sclerosis: incidence and prevalence rates in Denmark 1948-64 based on the Danish Multiple Sclerosis Registry*. Acta Neurol Scand, 1988. **78(5)**: p. 369-80.
11. Koch-Henriksen, N., *The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up*. Mult Scler, 1999. **5(4)**: p. 293-6.
12. Mayr, W.T., et al., *Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000*. Neurology, 2003. **61(10)**: p. 1373-7.
13. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2008. **372(9648)**: p. 1502-17.
14. Sadovnick, A.D., et al., *A population-based study of multiple sclerosis in twins: update*. Ann Neurol, 1993. **33(3)**: p. 281-5.
15. Mumford, C.J., et al., *The British Isles survey of multiple sclerosis in twins*. Neurology, 1994. **44(1)**: p. 11-5.
16. Compston, A., *The genetic epidemiology of multiple sclerosis*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1999. **354(1390)**: p. 1623-34.
17. Compston, A. and A. Coles, *Multiple sclerosis*. Lancet, 2002. **359(9313)**: p. 1221-31.
18. Jersild, C., A. Svejgaard, and T. Fog, *HL-A antigens and multiple sclerosis*. Lancet, 1972. **1(7762)**: p. 1240-1.
19. Bertrams, J., E. Kuwert, and U. Liedtke, *HL-A antigens and multiple sclerosis*. Tissue Antigens, 1972. **2(5)**: p. 405-8.
20. Hollenbach, J.A. and J.R. Oksenberg, *The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review*. Journal of Autoimmunity, 2015. **64**: p. 13-25.
21. Sawcer, S., R.J. Franklin, and M. Ban, *Multiple sclerosis genetics*. Lancet Neurol, 2014. **13(7)**: p. 700-9.
22. Hafler, D.A., et al., *Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study*. N Engl J Med, 2007. **357(9)**: p. 851-62.
23. Kurtzke, J.F., *MS epidemiology world wide. One view of current status*. Acta Neurol Scand Suppl, 1995. **161**: p. 23-33.
24. Kurtzke, J.F., *Multiple sclerosis: changing times*. Neuroepidemiology, 1991. **10(1)**: p. 1-8.
25. Ascherio, A. and K.L. Munger, *Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection*. Ann Neurol, 2007. **61(4)**: p. 288-99.

26. Nielsen, T.R., et al., *Multiple sclerosis after infectious mononucleosis*. Arch Neurol, 2007. **64**(1): p. 72-5.
27. Thacker, E.L., F. Mirzaei, and A. Ascherio, *Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis*. Ann Neurol, 2006. **59**(3): p. 499-503.
28. Levin, L.I., et al., *Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis*. Jama, 2005. **293**(20): p. 2496-500.
29. Bjornevik, K., et al., *Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis*. Science, 2022. **375**(6578): p. 296-301.
30. Lanz, T.V., et al., *Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM*. Nature, 2022. **603**(7900): p. 321-327.
31. Munger, K.L., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis*. Jama, 2006. **296**(23): p. 2832-8.
32. Salzer, J., et al., *Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis*. Neurology, 2012. **79**(21): p. 2140-5.
33. Thompson, A.J., et al., *Multiple sclerosis*. Lancet, 2018. **391**(10130): p. 1622-1636.
34. Kutzelnigg, A. and H. Lassmann, *Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases*. Handb Clin Neurol, 2014. **122**: p. 15-58.
35. Kutzelnigg, A., et al., *Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis*. Brain, 2005. **128**(Pt 11): p. 2705-12.
36. Kornek, B., et al., *Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions*. Am J Pathol, 2000. **157**(1): p. 267-76.
37. Trapp, B.D., et al., *Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis*. N Engl J Med, 1998. **338**(5): p. 278-85.
38. Howell, O.W., et al., *Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis*. Brain, 2011. **134**(Pt 9): p. 2755-71.
39. Hemmer, B., M. Kerschensteiner, and T. Korn, *Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis*. Lancet Neurol, 2015. **14**(4): p. 406-19.
40. Polman, C.H., et al., *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria*. Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 292-302.
41. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol, 2018. **17**(2): p. 162-173.
42. Alvermann, S., et al., *Kapitel 18 - Pathophysiologisch ansetzende Therapie*, in *Multiple Sklerose (Sechste Ausgabe)*, R.M. Schmidt, et al., Editors. 2015, Urban & Fischer: Munich. p. 267-359.
43. Lublin, F.D. and S.C. Reingold, *Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Neurology, 1996. **46**(4): p. 907-11.
44. Confavreux, C. and S. Vukusic, *[The natural history of multiple sclerosis]*. Rev Prat, 2006. **56**(12): p. 1313-20.
45. Miller, D.H., D.T. Chard, and O. Ciccarelli, *Clinically isolated syndromes*. Lancet Neurol, 2012. **11**(2): p. 157-69.
46. Miller, D.H., et al., *Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach*. Mult Scler, 2008. **14**(9): p. 1157-74.
47. Hemmer B. et al., D.u.T.d.M.S., Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 01.11.2023).
48. Flachenecker, P. and U.K. Zettl, *Kapitel 7 - Krankheitsverlauf und Prognose*, in *Multiple Sklerose (Sechste Ausgabe)*, R.M. Schmidt, et al., Editors. 2015, Urban & Fischer: Munich. p. 63-73.

49. Fisniku, L.K., et al., *Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis*. Brain, 2008. **131**(Pt 3): p. 808-17.
50. Brownlee, W.J. and D.H. Miller, *Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis*. J Clin Neurosci, 2014. **21**(12): p. 2065-71.
51. Kuhle, J., et al., *Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study*. Mult Scler, 2015. **21**(8): p. 1013-24.
52. Tintore, M., et al., *Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis?* Neurology, 2008. **70**(13 Pt 2): p. 1079-83.
53. Sombekke, M.H., et al., *Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis*. Neurology, 2013. **80**(1): p. 69-75.
54. Lebrun-Frenay, C., et al., *Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event*. Ann Neurol, 2020. **88**(2): p. 407-417.
55. Köhler, W. and F.A. Hoffmann, *Kapitel 6 - Klinik*, in *Multiple Sklerose (Sechste Ausgabe)*, R.M. Schmidt, et al., Editors. 2015, Urban & Fischer: Munich. p. 55-62.
56. Kurtzke, J.F., *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)*. Neurology, 1983. **33**(11): p. 1444-52.
57. Stuke, K., et al., *Symptomatology of MS: results from the German MS Registry*. J Neurol, 2009. **256**(11): p. 1932-5.
58. Rao, S.M., et al., *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning*. Neurology, 1991. **41**(5): p. 692-6.
59. Samartzis, L., et al., *Perceived cognitive decline in multiple sclerosis impacts quality of life independently of depression*. Rehabil Res Pract, 2014. **2014**: p. 128751.
60. Rao, S.M., et al., *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction*. Neurology, 1991. **41**(5): p. 685-91.
61. Amato, M.P., V. Zipoli, and E. Portaccio, *Cognitive changes in multiple sclerosis*. Expert Rev Neurother, 2008. **8**(10): p. 1585-96.
62. Grzegorski, T. and J. Losy, *Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research*. Rev Neurosci, 2017. **28**(8): p. 845-860.
63. Zivadinov, R., et al., *A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **70**(6): p. 773-80.
64. Summers, M., et al., *Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier*. Mult Scler, 2008. **14**(2): p. 197-204.
65. Calabrese, M., et al., *Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Arch Neurol, 2009. **66**(9): p. 1144-50.
66. Houtchens, M.K., et al., *Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis*. Neurology, 2007. **69**(12): p. 1213-23.
67. Roca, M., et al., *Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts*. Mult Scler, 2008. **14**(3): p. 364-9.
68. Luerding, R., et al., *Influence of Formal Education on Cognitive Reserve in Patients with Multiple Sclerosis*. Front Neurol, 2016. **7**: p. 46.
69. Induruwa, I., C.S. Constantinescu, and B. Gran, *Fatigue in multiple sclerosis - a brief review*. J Neurol Sci, 2012. **323**(1-2): p. 9-15.
70. Krupp, L.B., et al., *Fatigue in multiple sclerosis*. Arch Neurol, 1988. **45**(4): p. 435-7.
71. Nourbakhsh, B., L. Julian, and E. Waubant, *Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study*. Eur J Neurol, 2016. **23**(9): p. 1482-6.
72. Mills, R.J. and C.A. Young, *A medical definition of fatigue in multiple sclerosis*. Qjm, 2008. **101**(1): p. 49-60.
73. Patejdl, R., et al., *[Fatigue in patients with multiple sclerosis--pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2015. **83**(4): p. 211-20.

74. Rocca, M.A., et al., *Regional but not global brain damage contributes to fatigue in multiple sclerosis*. *Radiology*, 2014. **273**(2): p. 511-20.
75. Sepulcre, J., et al., *Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways*. *Multiple Sclerosis*, 2009. **15**(3): p. 337-344.
76. Reddy, H., et al., *Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis*. *Brain*, 2000. **123 (Pt 11)**: p. 2314-20.
77. Patejdl, R., et al., *Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration*. *Autoimmun Rev*, 2016. **15**(3): p. 210-20.
78. Heesen, C., et al., *Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour?* *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2006. **77**(1): p. 34-39.
79. Kos, D., et al., *Review article: Origin of fatigue in multiple sclerosis: Review of the literature*. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2008. **22**(1): p. 91-100.
80. Sadovnick, A.D., et al., *Depression and multiple sclerosis*. *Neurology*, 1996. **46**(3): p. 628-32.
81. Ziemssen, T., *Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue*. *J Neurol Sci*, 2009. **277 Suppl 1**: p. S37-41.
82. Bakshi, R., et al., *Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis*. *Neuroreport*, 2000. **11**(6): p. 1153-8.
83. Gobbi, C., et al., *Influence of the topography of brain damage on depression and fatigue in patients with multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2014. **20**(2): p. 192-201.
84. Zorzon, M., et al., *Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects*. *J Neurol*, 2001. **248**(5): p. 416-21.
85. Feinstein, A., et al., *Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression*. *Neurology*, 2004. **62**(4): p. 586-90.
86. Feinstein, A., et al., *The link between multiple sclerosis and depression*. *Nat Rev Neurol*, 2014. **10**(9): p. 507-17.
87. Oliveri, R.L., et al., *Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study*. *Neurology*, 1998. **50**(6): p. 1833-6.
88. Ehler, J., et al., *Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syndromes and Acute Worsening of Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients*. *PLoS One*, 2015. **10**(8): p. e0134583.
89. Diener Hans Christof, S.H., Kastrup Oliver, *Referenz Neurologie*. 2019: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart.
90. Ertl-Wagner, B., *Embryologische Entwicklung der Augen*, in *Pädiatrische Neuroradiologie*. 2007, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 359-360.
91. Grehn, F., *Augenheilkunde*. 2008: Springer-Verlag.
92. Aumüller, G., Aust, G., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., Mayerhofer, A., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spanel-Borowski, K., Wennemuth, G., Wolff, W., Wurzinger, L., Zilch, H.G., *Duale Reihe Anatomie (4. Auflage)*. 2017, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 1064-1067, 1215-1228.
93. Grehn, F., *Netzhaut*, in *Augenheilkunde (29. Auflage)*. 2008, Springer. p. 225-280.
94. Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., Wesker, K., *Prometheus LernAtlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie (4. Auflage)*. 2006, 2015, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 476.
95. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. *Science*, 1991. **254**(5035): p. 1178-81.
96. Greenberg, B.M. and E. Frohman, *Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2010. **3**(3): p. 153-60.
97. Ahlers, C. and U. Schmidt-Erfurth, *Three-dimensional high resolution OCT imaging of macular pathology*. *Opt Express*, 2009. **17**(5): p. 4037-45.
98. Balcer, L.J., *Clinical practice. Optic neuritis*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(12): p. 1273-80.
99. *The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group*. *Arch Ophthalmol*, 1991. **109**(12): p. 1673-8.

100. Costello, F., et al., *Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography*. *Mult Scler*, 2008. **14**(7): p. 893-905.
101. Petzold A, d.B.J., Schippling S, et al., *Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. *Lancet Neurol*, 2010. **9**(921-932).
102. Petzold, A., et al., *Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Neurol*, 2017. **16**(10): p. 797-812.
103. Kupersmith, M.J., et al., *Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis*. *Mult Scler*, 2016. **22**(5): p. 641-8.
104. Britze, J., G. Pihl-Jensen, and J.L. Frederiksen, *Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis*. *J Neurol*, 2017. **264**(9): p. 1837-1853.
105. Costello, F., et al., *Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography*. *Ann Neurol*, 2006. **59**(6): p. 963-9.
106. Gabilondo, I., et al., *Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis*. *Ann Neurol*, 2015. **77**(3): p. 517-28.
107. Gabilondo, I., et al., *Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2014. **75**(1): p. 98-107.
108. Sinnecker, T., et al., *Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning--an ultrahigh-field MR pilot study*. *Eur Radiol*, 2015. **25**(1): p. 122-31.
109. Gordon-Lipkin, E., et al., *Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis*. *Neurology*, 2007. **69**(16): p. 1603-9.
110. Siger, M., et al., *Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy*. *J Neurol*, 2008. **255**(10): p. 1555-60.
111. Saidha, S., et al., *Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study*. *Ann Neurol*, 2015. **78**(5): p. 801-13.
112. Martinez-Lapiscina, E.H., et al., *Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study*. *Lancet Neurol*, 2016. **15**(6): p. 574-84.
113. Zimmermann, H.G., et al., *Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome*. *JAMA Neurol*, 2018.
114. Rotstein, D.L., et al., *Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort*. *JAMA Neurol*, 2015. **72**(2): p. 152-8.
115. Knier, B., et al., *Association of Retinal Architecture, Intrathecal Immunity, and Clinical Course in Multiple Sclerosis*. *JAMA Neurol*, 2017. **74**(7): p. 847-856.
116. Knier, B., et al., *Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis*. *Brain*, 2016. **139**(11): p. 2855-2863.
117. Knier, B., et al., *Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination*. *Mult Scler*, 2016. **22**(7): p. 893-900.
118. Saidha, S., 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): p. 963-72.
119. Toledo, J., et al., *Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2008. **14**(7): p. 906-12.
120. Coric, D., et al., *Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is associated with atrophy of the inner retinal layers*. *Mult Scler*, 2017: p. 1352458517694090.
121. Bsteh, G., et al., *Peripapillary retinal nerve fibre layer as measured by optical coherence tomography is a prognostic biomarker not only for physical but also for cognitive disability progression in multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2017: p. 1352458517740216.
122. Schonfeldt-Lecuona, C., et al., *Retinal changes in patients with major depressive disorder - A controlled optical coherence tomography study*. *J Affect Disord*, 2017. **227**: p. 665-671.

123. Yildiz, M., et al., *Duration of the depressive episode is correlated with ganglion cell inner plexiform layer and nasal retinal fiber layer thicknesses: Optical coherence tomography findings in major depression*. *Psychiatry Res*, 2016. **251**: p. 60-6.
124. Tewarie, P., et al., *The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment*. *PLoS One*, 2012. **7**(4): p. e34823.
125. Penner, I.K., et al., *The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue*. *Mult Scler*, 2009. **15**(12): p. 1509-17.
126. Beck, A.T., et al., *An inventory for measuring depression*. *Arch Gen Psychiatry*, 1961. **4**: p. 561-71.
127. Hautzinger, M., *Das Beck-Depressioninventar (BDI) in der Klinik. [The German version of the Beck Depression Inventory (BDI) in clinical use.]*. 1991, Springer: Germany. p. 689-696.
128. Beck, A.T., R.A. Steer, and M.G. Carbin, *Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation*. *Clinical Psychology Review*, 1988. **8**(1): p. 77-100.
129. Calabrese, P., E. Kalbe, and J. Kessler, *Ein neuropsychologisches Screening zur Erfassung kognitiver Störungen bei MS-Patienten - Das Multiple Sklerose Inventarium Cognition (MUSIC)*. *psychoneuro*, 2004. **30**(07): p. 384-388.
130. Fan, Q., Y.Y. Teo, and S.M. Saw, *Application of advanced statistics in ophthalmology*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(9): p. 6059-65.
131. Braley, T.J. and R.D. Chervin, *Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms, evaluation, and treatment*. *Sleep*, 2010. **33**(8): p. 1061-7.
132. Boeschoten, R.E., et al., *Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. *J Neurol Sci*, 2017. **372**: p. 331-341.
133. Magyari, M. and P.S. Sorensen, *Comorbidity in Multiple Sclerosis*. *Front Neurol*, 2020. **11**: p. 851.
134. Amato, M.P., et al., *Relevance of cognitive deterioration in early relapsing-remitting MS: a 3-year follow-up study*. *Mult Scler*, 2010. **16**(12): p. 1474-82.
135. Reuter, F., et al., *Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. **82**(10): p. 1157-9.
136. Baetge, S.J., et al., *Association of Retinal Layer Thickness With Cognition in Patients With Multiple Sclerosis*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021. **8**(4).
137. Langdon, D.W., et al., *Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)*. *Mult Scler*, 2012. **18**(6): p. 891-8.

6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben.

Zuallererst geht mein Dank an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Korn für die Annahme als Doktorandin in seiner Arbeitsgruppe und die Überlassung des Dissertationsthemas.

Weiters möchte ich mich herzlich bei meinem Mentor Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Benjamin Knier für die hervorragende Betreuung, seine Förderung, den unkomplizierten Austausch sowie die Unterstützung und die Geduld bei den Korrekturen bedanken. Auch wenn die Fertigstellung dieser Dissertation häufig ungewiss schien, gelang es mit deiner Zusammenarbeit die Motivation wiederzufinden und die Prokrastination schlussendlich zu besiegen. Danke für den immerwährenden Zuspruch, die Zeit, die du in dieses Projekt investiert hast und das Vertrauen, das du mir entgegengebracht hast.

Vielen Dank Luca, dass du mich alle die Jahre während dieser schwierigen Phase begleitet hast, mir in allen Belangen mit Rat und Tat zur Seite standest und mich mit deiner außerordentlichen Geduld bestärkt und gestärkt hast. Ohne dich hätte ich diese Arbeit nicht mehr fertiggestellt.

Zuletzt geht mein Dankeschön an meine Eltern Andrea und Leopold, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben, mich während meiner gesamten Ausbildung bedingungslos unterstützt und immer an mich geglaubt haben. Ich danke euch für euren immerwährenden Rückhalt und für alles, was ihr für mich getan habt und immer noch tut.